

# ABSTRAKTA POSTERŮ

P1

## FAKTORY PREDISPONUJÍCÍ K REAKTIVACI AKUTNÍ CHARCOTOVY OSTEOARTROPATHIE PŘI DIABETES MELLITUS

Flekač M., Trachta P., Prázný M.

3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

**Úvod:** Charcotova osteoartropatie (CON) je chronické progresivní onemocnění skeletu u pacientů s neuropatií, zejména při diabetes mellitus, které může vést ke vzniku fraktur a deformit kostí, zejména v oblasti nohy. Retrospektivní srovnávací studie byla zaměřena na identifikaci faktorů, jež by mohly predisponovat jedince k reaktivaci choroby po léčbě primární ataky akutní CON.

**Metodika:** Do studie bylo zařazeno 30 pacientů (věk  $57 \pm 8$  let, 15 žen) z podiatrické ambulance 3. interní kliniky VFN. Všichni zařazení pacienti se syndromem diabetické nohy měli diagnostikovanou diabetickou polyneuropatií, diagnóza akutní CON byla založena na klinickém obraze, měření kožní teploty, skriagramu nohy a vícefázové kostní scintigrafii. Během studie byly sledovány různé faktory, jako stupeň pokročilosti choroby v době diagnózy, lokalizace postižení, přítomnost ulcerací, způsob odlehčení, vybrané laboratorní ukazatele a vybraná antropometrická data. Průměrná doba sledování byla  $30 \pm 18$  měsíců.

**Výsledky:** Reaktivace CON byla popsána u 7 pacientů (25 %), průměrná doba od ukončení terapie v rámci první ataky CON byla v průměru  $14 \pm 9$  měsíců. Jako faktory, které by mohly predisponovat k recidivě, byly identifikovány: způsob odlehčení (OR [odds ratio] 4,6, CI: 2,5–6,9,  $p \leq 0,05$ ), doba aplikace kontaktní fixace (OR: 3,9, CI: 2,3–5,8,  $p \leq 0,05$ ), BMI (OR: 3,6, CI: 2,0–5,1,  $p \leq 0,05$ ) a některé markery remodelace kostní stanovené v době diagnózy první ataky (ICTP a kostní frakce ALP).

**Závěr:** Recidiva CON je možnou komplikací po ukončení léčby akutní fáze. Míru rizika by mohly předpovědět některé parametry v době první manifestace choroby. Přizpůsobení terapeutického postupu by mohlo přispět k redukci rizika reaktivace po ukončení léčby. Kromě způsobu a doby aplikace odlehčení může mít pozitivní vliv i redukce tělesné hmotnosti.

P2

## REKURENTNÍ ANALÝZA VARIABILITY SRDEČNÍ FREKVENCE PREDIKUJE PŘÍTOMNOST KARDIÁLNÍ AUTONOMNÍ NEUROPATIE U DIABETIKŮ

Malá Š.<sup>1</sup>, Riedbauchová L.<sup>2</sup>, Schlenker J.<sup>3</sup>, Jiřina M.<sup>4</sup>, Potočková V.<sup>5</sup>, Pipková M.<sup>1</sup>, Piťhová P.<sup>1</sup>, Kulhánková J.<sup>6</sup>, Mazanec R.<sup>5</sup>, Veselka J.<sup>2</sup>, Kvapil M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol

<sup>2</sup>Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol

<sup>3</sup>Společné pracoviště biomedicínského inženýrství FBMI ČVUT a 1. LF UK

<sup>4</sup>Katedra teoretické informatiky FIT ČVUT

<sup>5</sup>Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol

<sup>6</sup>Oddělení primární péče FN Motol

**Úvod:** Kardiální autonomní neuropatie (KAN) představuje závažnou komplikaci diabetes mellitus spojenou s významně

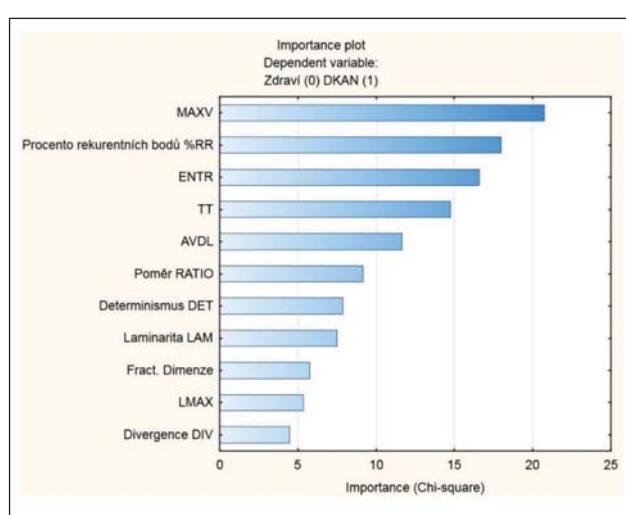
zvýšenou morbiditou i mortalitou. Detekce KAN vychází z analýzy variability srdeční frekvence (HRV), která je u jedinců s autonomní neuropatií snížená. Pro spolehlivou diagnostiku časných subklinických stadií KAN neexistuje však jednoduchý test. Cílem práce je ověřit, zda je rekurentní analýza (RQA) jako nová metoda hodnocení HRV schopna predikovat přítomnost KAN.

**Metodika:** Vyšetřili jsme 45 zdravých kontrol a 29 diabetiků s KAN podle standardních kritérií Ewingovy baterie testů autonomních funkcí. Stejná distribuce pohlaví a věku byla ověřena pomocí  $\chi^2$  testu shody o struktuře dat. Konsekutivní sled délka R-R intervalů stanovený z EKG záznamu pořízeného v průběhu ortostatického testu byl podroben RQA – matematické analýze popisující chování nelineárních deterministických systémů, jaké vykazuje i autonomní regulace. Měnící se poměr tonu sympatiku a parasympatiku způsobuje, že se u zdravého jedince rekurence určitého jevu (např. sekvence R-R intervalů) vyskytuje vzácně. Při KAN je HRV snížená, tj. rekurence je častá. Grafickým vyjádřením rekurencí je rekurentní graf, který lze popsat řadou parametrů RQA.

**Výsledky:** Podle výpočtu  $\chi^2$  statistiky mezi jednotlivými parametry a výsledku přítomnosti KAN jsme identifikovali 5 parametrů RQA, jejichž prediktivní schopnost KAN byla dále testována metodami data-mining. Ze statistické analýzy vychází, že k detekci KAN jsou vhodné následující parametry RQA: procento rekurentních bodů (denzita rekurentních bodů v grafu, odráží pravděpodobnost rekurence jevu), MAXV a TT (max. a prům. délka vertikálních čar, reflekují tendenci systému setrvávat v určitém stavu), AVDL (prům. délka diagonálních čar – tendence systému vracet se opakováně do stejného stavu) a ENTR (Shannonova entropie délek diagonálních čar, určuje míru složitosti signálu).

**Závěr:** Analýza HRV pomocí RQA může být vhodnou metodou identifikace přítomnosti KAN.

P2. Malá. Graf 1



### P3

#### OVLIVŇUJÍ KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ AMPUTACE A MORTALITU U PACIENTŮ SE SYNDROMEM DIABETICKÉ NOHY?

Němcová A., Jirkovská A., Bém R., Dubský M., Fejfarová V., Wosková V., Skibová J.

*Institut klinické a experimentální medicíny, Praha*

**Úvod:** Pacienti se syndromem diabetické nohy (SDN) mají vyšší kardiovaskulární morbiditu a celkově i vyšší mortalitu. Cílem naší studie bylo posoudit asociaci kardiovaskulárních onemocnění s vysokými amputacemi a mortalitou u pacientů se SDN.

**Metodika:** Do studie bylo zařazeno 270 konsekutivních pacientů hospitalizovaných pro SDN na Klinice diabetologie IKEM v období od ledna 2009 do prosince 2012. Anamnéza chronické ischemické choroby srdeční (ICHS), infarktu myokardu (IM), ischemické choroby dolních končetin (ICHDK), cévní mozkové příhody (CMP) a hypertenze byla posouzena ve vztahu k vysokým amputacím a mortalitě během sledovaného období 5 let. Pro statistickou analýzu asociace kardiovaskulárních (KV) onemocnění s amputacemi a mortalitou byla použita postupná logistická regrese.

**Výsledky:** Průměrný věk pacientů hospitalizovaných pro SDN byl  $62 \pm 11,1$  let, 78,5 % tvořili muži, 79,6 % pacientů mělo diabetes 2. typu, průměrná doba trvání diabetu byla  $20,7 \pm 11,7$  let, body mass index  $28,9 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup> a průměrný HbA<sub>1c</sub> byl  $63,8 \pm 19,7$  mmol/mol. Prevalence hypertenze byla 89,3 %, ICHDK 71,1 %, ICHS 43 %, IM 15,2 % a CMP 14,4 %. Incidence vysokých amputací ve sledovaném období byla 40/270 (14,8 %), mortalita 28/270 (10,4 %). Podle postupné logistické regresní analýzy riziko vysoké amputace signifikantně zvyšovala anamnéza IM (odds ratio – OR: 3,6, 95% CI: 1,64–7,94) a CMP (OR: 2,9, 95% CI: 1,26–6,56). Kombinace obou těchto komorbidit byla spojena s desetinásobně vyšším rizikem vysoké amputace. Asociace ostatních KV onemocnění s vysokou amputací nebyla statisticky významná. Prediktorem mortality v modelu logistické regrese byla anamnéza ICHS (OR: 2,6, 95% CI: 1,17–5,99), ostatní parametry nebyly statisticky významné.

**Závěr:** Anamnéza IM a CMP byla signifikantně asociovaná s rizikem vysoké amputace, kombinace obou komorbidit zvyšovala riziko vysoké amputace desetkrát. Anamnéza ICHS byla signifikantně asociovaná s mortalitou pacientů se SDN. Důsledná diagnostika a léčba kardiovaskulárních onemocnění by proto měla být součástí komplexní podiatrické péče o diabetiky.

*Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) rozvoje výzkumné organizace 00023001 (IKEM) – Institucionální podpora.*

kyslíku (TcPO<sub>2</sub>) umožňuje stanovit stupeň tkáňové ischemie a posoudit pravděpodobnost hojení defektů i efekt revaskularizace. Hraniční hodnoty TcPO<sub>2</sub> pro klinicky významnou ischemii nejsou dosud pevně stanoveny, hodnota pod 30 mmHg je považována za kritickou končetinovou ischemii (klasifikační systém PEDIS). Cílem práce bylo zhodnotit indikace k vyšetření TcPO<sub>2</sub> v našem diabetologickém centru, provést distribuci pacientů podle naměřených hodnot a zjistit následný diagnostický nebo léčebný postup. U nehojících se defektů bylo cílem zjistit optimální práh pro posouzení klinicky významné ischemie a následné indikace k revaskularizaci.

**Metodika:** Do retrospektivní studie bylo zařazeno konsekvativně 167 diabetiků 1. a 2. typu (M/Ž 126/39, průměrný věk  $63 \pm 12$  let) léčených v podiatrické ambulanci pro syndrom diabetické nohy v období 1/2014 – 6/2014, u kterých bylo provedeno měření TcPO<sub>2</sub>. Měření bylo prováděno za standardních podmínek na dorzu končetiny a na referenčním místě pod klíčkem. Distribuce podle naměřených hodnot byla provedena na 4 pásmá:  $\geq 40$  mmHg, 30–39 mmHg, 20–29 mmHg a  $< 20$  mmHg. Ze zdravotní dokumentace byla zjištěna indikace k vyšetření a další diagnostický a léčebný postup.

**Výsledky:** Hodnoceno bylo 172 končetin u 167 pacientů, průměrná hodnota TcPO<sub>2</sub> na referenčním místě byla  $54 \pm 12$  (26–88) mmHg, na končetině  $39 \pm 16$  (2–72) mmHg. Nejčastější indikací vyšetření TcPO<sub>2</sub> byla nehojící se ulcerace (84,3 %), u pacientů bez defektů kontrola nebo průběžné sledování po revaskularizaci (11,6 %), bolesti dolních končetin (2,9 %) a posouzení ischemie u rizikových pacientů (1,2 %). Výšší hodnoty TcPO<sub>2</sub> (nad 40 mmHg) byly zjištěny u 97 (56,4 %) končetin, z nichž na základě angiografie byla indikována PTA (perkutánní transluminální angioplastika) u 7 (7,2 %) pacientů. 75 (43,6 %) pacientů mělo hodnoty pod 40 mmHg (známky ischemie), PTA byla indikována u 26 (35 %) končetin, bypass u 5 (6,7 %) končetin a léčba kmenovými buňkami u 11 (14,7 %) končetin. Ve skupině pacientů s defekty na noze bylo zjištěno 53,8 % hodnot TcPO<sub>2</sub>  $\geq 40$  mmHg, 13,8 % hodnot TcPO<sub>2</sub> v rozmezí 30–39 mmHg, 18,6 % hodnot TcPO<sub>2</sub> v rozmezí 20–29 mmHg a 13,8 % hodnot TcPO<sub>2</sub>  $< 20$  mmHg; v pásmu hraničním pro kritickou ischemii (TcPO<sub>2</sub> 30–39 mmHg) bylo indikováno 9/20 (45 %) končetin k revaskularizačnímu výkonu.

**Závěr:** V klinické praxi převládá v indikaci k měření TcPO<sub>2</sub> nehojící se diabetická ulcerace, z těchto pacientů mělo 46 % hodnotu TcPO<sub>2</sub> pod 40 mmHg. Na základě našich výsledků považujeme za racionalní používat pro indikaci k revaskularizaci hranici 40 mmHg, protože při prahových hodnotách 30, resp. pod 20 mmHg, používaných u nedиabetiků, nezachytíme významnou část pacientů se závažným angiografickým nálezem a možností revaskularizační léčby.

### P4

#### VYUŽITÍ MĚŘENÍ TRANSKUTÁNNÍ TENZE KYSLÍKU U PACIENTŮ SE SYNDROMEM DIABETICKÉ NOHY V DIABETOLOGICKÉM CENTRU

Wosková V., Jirkovská A., Bém R., Dubský M., Fejfarová V., Němcová A.

*Institut klinické a experimentální medicíny, Praha*

**Úvod:** Ischemie se podílí na vzniku a protrahovaném hojení většiny diabetických ulcerací. Měření transkutánní tenze

**P5**

**OVLIVŇUJÍ PSYCHOLOGICKÉ CHARAKTERISTIKY DLOUHO-DOBÉ VÝSLEDKY LÉČBY SYNDROMU DIABETICKÉ NOHY?**

Fejfarová V.<sup>1</sup>, Jirkovská A.<sup>1</sup>, Dragomirecká E.<sup>2</sup>, Bém R.<sup>1</sup>, Dubský M.<sup>1</sup>, Wosková V.<sup>1</sup>, Němcová A.<sup>1</sup>, Křížová M.<sup>1</sup>, Skibová J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum diabetologie, IKEM, Praha

<sup>2</sup>Katedra sociální práce, Filozofická fakulta, Univerzita Karlova v Praze

V naší předchozí studii jsme prokázali, že pacienti se syndromem diabetické nohy (SDN) mohou vykazovat abnormality jak v psychologických charakteristikách, tak v sociální sféře. Cílem této studie bylo zjistit možné souvislosti mezi vybranými psychosociálními charakteristikami pacientů se SDN a dlouhodobými výsledky jejich léčby.

**Metody:** Do prospektivní studie bylo zařazeno 104 pacientů (průměrný věk  $59,1 \pm 9,8$  let, trvání diabetu  $19,2 \pm 9,9$  let, HbA<sub>1c</sub>  $64 \pm 18$  mmol/mol), kteří byli léčeni pro diabetické ulcerace a/nebo Charcotovu osteoartropatiu v podiatrické ambulanci IKEM od 1/2010 do 6/2011. Psychologické charakteristiky nemocných byly stanoveny pomocí baterie validizovaných psychologických testů: kvalita života pomocí WHOQoL-Bref testu (domény fyzického, psychického zdraví, sociálních vztahů a prostředí), deprese pomocí Geriatric Depression Scale (GDS); míra psychosociálního stresu byla zjišťována Social Readaptation Scale, Škálou psychosociální zátěže a stresu a Bortnerovou škálou. Psychosociální a socioekonomicke šetření bylo provedeno pomocí 5bodového dotazníku Úrovně sociální podpory. Výsledky terapie byly sledovány po dobu 3 let a byly definovány stavem SDN na konci studie (zhojen, nezhojen, amputace), dále byla hodnocena i mortalita (drop-out činil 12 pacientů). V daném období byly také sledovány počty hospitalizací, chirurgických výkonů, počty nových ulcerací apod.

**Výsledky:** Během sledovaného období došlo ke kompletnímu zhojení u 26 % (27/104) pacientů, nezhojeno bylo 6,7 % (7/104), amputační výkony podstoupilo celkově 36,5 % (38/104) nemocných. V daném období zemřelo 19,2 % (20/104) pacientů. V průběhu studie jsme zaznamenali 8,7 % (9/104) vysokých amputací, další chirurgické výkony včetně nízkých amputací absolvovalo 42,3 % (44/104) nemocných. Více než polovina nemocných byla v průběhu sledování hospitalizována (55,8–58/104) průměrně po dobu  $15,9 \pm 22,3$  dní. V době sledování došlo ke zhojení původní ulcerace/Charcotovy osteoartropatie u 69,2 % (72/104) nemocných za průměrně  $22,4 \pm 17,2$  měsíce, relaps ale nastal ve více než polovině případů (51–53/104) a nová ulcerace se objevila v období 3 let u téměř 80 % nemocných (83/104). Horší dlouhodobé výsledky (amputace, úmrtí) léčby korelovaly s vyšší psychosociální zátěží a stresem na hraniční hladině významnosti ( $p = 0,063$ ). Psychosociální zátěž a stres pozitivně korelovaly i s dobou hojení ( $p < 0,05$ ). Vybrané parametry kvality života negativně korelovaly s délkou hospitalizace ( $p < 0,01$ ) a počtem vyšších amputací ( $p < 0,05$ ).

**Závěr:** Vyšší míra psychické zátěží a stresu nepříznivě ovlivňuje délku hojení SDN a pravděpodobně souvisí i s horšími dlouhodobými výsledky léčby SDN. Horší kvalita života na začátku sledování může být spojována s vyššími amputacemi a s delšími hospitalizacemi pacientů se SDN.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) rozvoje výzkumné organizace 00023001 (IKEM) – Institucionální podpora.

**P6**

**BIOOKLUZIVNÍ KRYTÍ DEFECTŮ PO AMPUTACÍCH**

**PŘEDNOŽÍ**

Navrátil K.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha

<sup>2</sup>Klinika diabetologie IKEM, Praha

**Úvod:** Moderní kožní náhrady ke krytí operačních ran výrazně rozšiřují spektrum semiinvazivních metod v chirurgické léčbě syndromu diabetické nohy. Většina publikovaných prací na toto téma se týká hojení chronických defektů, ale v naší práci se snažíme využít jiné schopnosti těchto přípravků: poskytnout plnohodnotnou náhradu kožního krytu primárně, tedy ke krytí operační rány bezprostředně po limitovaném chirurgickém výkonu.

**Metody:** Do studie bylo zařazeno 5 pacientů Kliniky diabetologie, hospitalizovaných se syndromem diabetické nohy a končetinovým defektem na úrovni přednoží s akutní hnědavou komplikací. Všichni pacienti splňovali následující kritéria: radikální chirurgický výkon, důsledné odstranění všech infikovaných tkání, periferní TCPO<sub>2</sub> aspoň 30 mm Hg a uspokojivý performance status. Všem pacientům byla ke krytí rány aplikována semisyntetická kožní náhrada Integra® (Siad HealthCare) opatřená redonovou drenáží nebo meshováním povrchu s kompresí. Následovala ošetřovatelská péče s udržováním podtlakové drenáže a převazy. Při příznivém průběhu hojení byl aplikován epidermální štěp.

**Výsledky:** Z 5 ošetřených jeden podstoupil akutní transmetatarzální amputaci pro suchou gangrénu všech prstců PDK s aplikací kožní náhrady v jedné době. Následovala jedna revize s resekcí pahýlu metatarzu a replikací kožní náhrady. Po 8 týdnech ošetřovatelské péče byl aplikován autologní epidermální meshovaný štěp, který se přihojil. Jeden pacient absolvoval débridement rány, Integra byla aplikována ambulantně v druhé době. Za 5 týdnů byl aplikován epidermální sweat-graft, který se přihojil. Další pacient absolvoval exstirpaci V. metatarsu pro osteomyelitu s aplikací Integry v jedné době, po přeložení na LDN došlo k rozvoji dekubitu v oblasti paty. Pro sepsi byla provedena běrcová amputace. Další pacientka byla ošetřena Integrou pro defekt bérce, byla přeložena na spádové pracoviště a nebyla referována zpět. Poslední pacientka podstoupila resekci přednoží s aplikací integry, léčba zatím není uzavřena.

**Diskuse:** Předběžné výsledky naznačují, že aplikace kožní náhrady jako primárního krytí je technicky i klinicky schůdná. Chirurgovi poskytuje nástroj, jak ošetřit přednoží bez ztráty šlachového aparátu. V ošetřovatelské znamená zjednodušení za podmíny udržení funkční drenáže. Námítkou proti aplikaci kožní náhrady zůstává riziko hnědavých komplikací, které se zatím v praxi nepotvrdilo. Naopak se zdá, že tento postup se dá použít jako východisko z nouze při krytí defektů u končetin s nejistou prognózou a poskytuje terapeutické okno, kdy se dá léčebně zasáhnout ve smyslu další revaskularizace.

**Závěr:** Nasazení kožních náhrad může být přínosné, brání mu vysoké náklady s nejistým výsledkem a nedostatečné literární i praktické zkušenosti.

P7

## MÁ DIABETES MELLITUS 2. TYPU VLIV NA ZÁVAŽNOST FIBRILACE SÍNÍ?

Galovcová M.<sup>1</sup>, Adámková V.<sup>1</sup>, Lánská V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pracoviště preventivní kardiologie, IKEM

<sup>2</sup>Oddělení lékařské statistiky, IKEM

**Úvod:** Fibrilace síní (FiS) je jednou z nejčastějších poruch srdečního rytmu. Je diagnostikována u 1–2 % populace a její výskyt stále roste. Provází ji až pětinásobně zvýšená morbidita a mortalita. Přítomnost FiS u diabetiků navíc zvyšuje riziko úmrtí až dvojnásobně oproti nediabetickým pacientům, zejména zvýšením rizik cévní mozkové příhody a tromboembolické nemoci.

U diabetiků se často setkáváme s atypickým či zcela asymptomatickým průběhem nemoci, jsou tedy mnohem častěji ohroženi subklinickými paroxysmálními fibrilacemi, které subjektivně nevinní mají. Provedené epidemiologické studie jednoznačně prokázaly asociaci mezi diabetes mellitus a vyšším výskytem FiS, ale jeho podíl na jejím vzniku, typu, průběhu a úspěšnosti léčby nebyl dosud plně posouzen.

**Cíl:** Prokázat negativní vliv přítomnosti diabetu na závažnost fibrilace síní.

**Metody:** V souboru nemocných pravidelně sledovaných na našem pracovišti pro FiS jsme vyšetřili celkem 262 osob. Diabetes mellitus 2. typu byl diagnostikován u 31,3 % sledovaných, jejich průměrný věk se nelišil od nediabetiků ( $74,4 \pm 8,1$  vs.  $73,7 \pm 9,2$ ;  $p = ns$ ). Fibrilace síní byla u diabetických pacientů poprvé zachycena průměrně ve stejném věku jako u nediabetiků ( $66,2 \pm 10,4$  let vs.  $67,8 \pm 10,2$  let;  $p = ns$ ), u diabetiků ale byla prokázána její delší doba trvání ( $8,2 \pm 8,0$  let vs.  $5,9 \pm 6,2$  let;  $p < 0,01$ ).

**Závěr:** V našem souboru nemocných s FiS jsme neprokázali statisticky významný rozdíl v typu, počtu recidiv ani úspěšnosti léčby FiS mezi skupinami nemocných s diabetem mellitus a bez diabetu.

Ve skupině diabetiků byl nalezen vyšší výskyt hypertenze, dyslipidemie a ischemické choroby srdeční, na zvýšenou incidenci cévních mozkových příhod přítomnost diabetu vliv neměla.

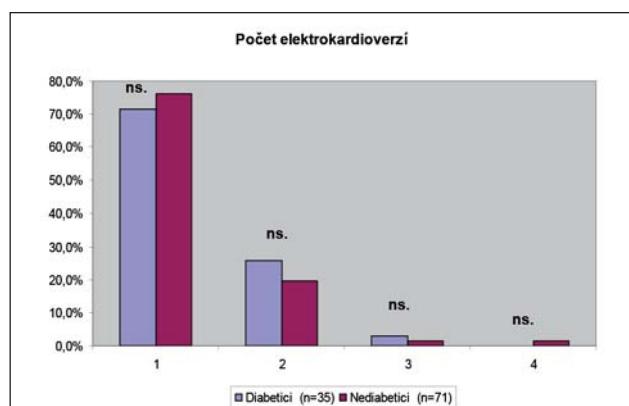
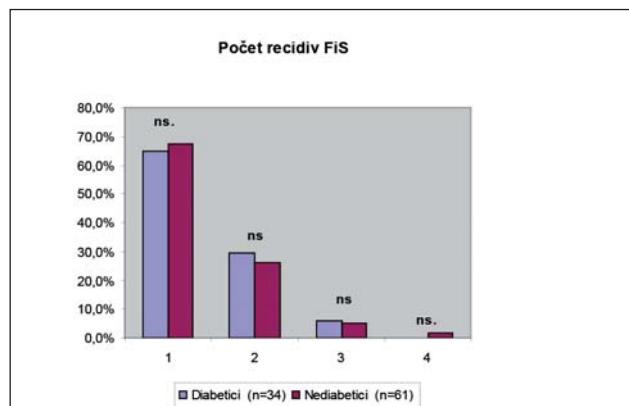
Koexistence či příčinná souvislost těchto dvou závažných onemocnění si jednoznačně zaslouží další studium.

P7. Galovcová. Tabulka 1: Rozdělení podle věku

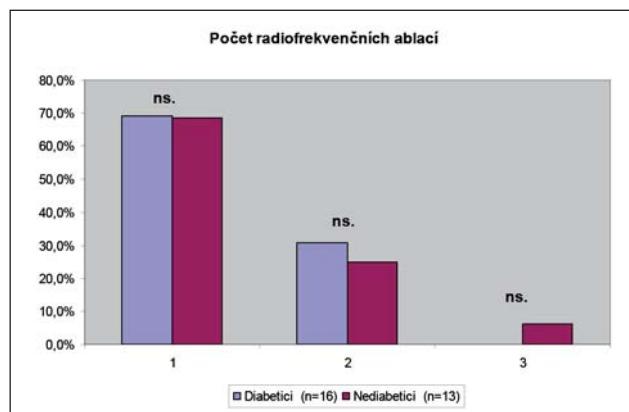
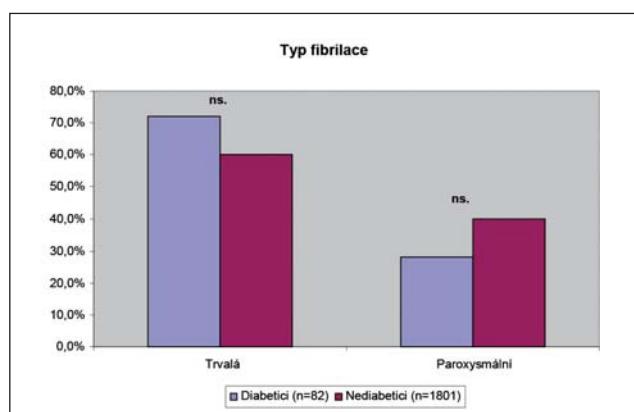
Věk (roky)	Celkem (n = 262)	Diabetici (n = 82)	Neddiabetici (n = 180)	p
<65	14,1 %	11,0 %	16,6 %	ns
65–74	32,8 %	35,4 %	31,7 %	ns
75–79	22,6 %	22,0 %	22,8 %	ns
>80	30,5 %	31,7 %	30,0 %	ns

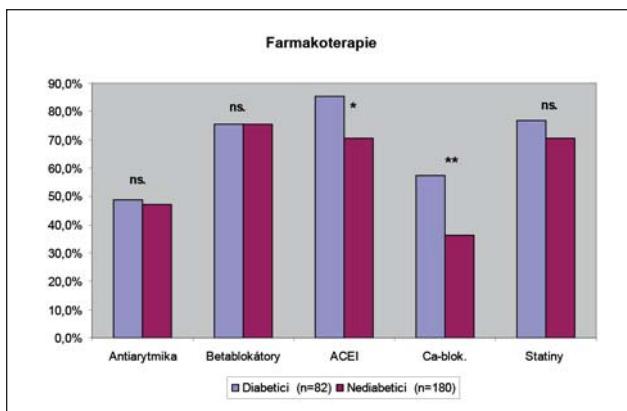
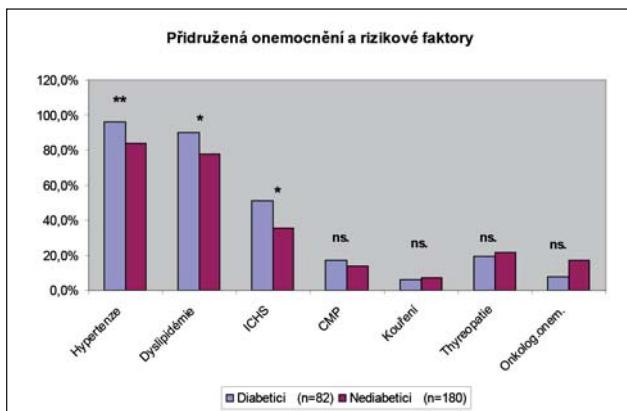
Tabulka 2: Soubor diabetiků

Počet	82 osob = 31,3 %
Věk	$74,4 \pm 8,1$ let
Věk dg. DM	$62,8 \pm 1,4$ let
Doba trvání DM	$11,6 \pm 1,13$ let
PAD	71 osob = 86,6 %
INZ	15 osob = 18,3 %
HBA <sub>1c</sub>	$56,1 \pm 1,6$ mmol/l



P7. Galovcová. Graf 1-6





## P8

### EXPRESE A AKTIVITA GLYOXALÁZY 1 ZA PODMÍNEK GLUKOKOTOXICITY, LIPOTOXICITY A UREMIE: JE DIKARBONYLOVÝ STRES ZÁSADNÍM PATOGENETICKÝM FAKTOREM ROZVOJE POZDNÍCH KOMPLIKACÍ U DIABETU?

Nová Z., Kuricová K., Pácal L., Kaňková K.

*Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno*

**Úvod:** Zvýšená produkce reaktivních metabolitů – zejména  $\alpha$ -oxoaldehydů/dikarbonylů (např. methylglyoxal, glyoxal a 3-deoxyglukoson) – za podmínek hyperglykemie a přidružených abnormalit asociovaných s absolutní či relativní inzulinovou deficencí (lipotoxicita) jednak přímo dysreguluje intracelulární metabolismus, jednak vede k tvorbě chemicky heterogenní skupiny látek zvaných advanced glycation end-products (AGEs). Obě abnormality se dlouhodobě podílí na vzniku diabetických komplikací. Na druhou stranu existence přirozených, fylogeneticky konzervovaných dedikovaných detoxikačních mechanismů, jako je glyoxalázový systém složený z glutathion závislé glyoxalázy I (GLO1) a glutathion nezávislého enzymu s glyoxalázovou aktivitou (DJ-1), dokládají důležitost flexibilní regulace dikarbonylového stresu *in vivo*. Experimentálně bylo prokázáno, že zatímco homozygotní delece GLO1 je embryonálně letální, overexpress GLO1 *in vitro* kompletně inhibuje tvorbu AGEs z methylglyoxalu a chrání buňky před hyperglykemickým poškozením. Cílem práce bylo porovnat expresi GLO1 a DJ-1 *in vitro* za metabolických podmínek patofyziologicky odpovídajících situaci u diabetiků bez komplikací a s komplikacemi, tj. (a) glukotoxicita, (b) lipotoxicita, (c) kombinace obou a (d) pokročilá diabetická choroba ledvin

ve st. CKD5/uremie. Nezávisle byly výsledky ověřeny stanovením exprese GLO1 v humánních mononukleárních buňkách periferní krve diabetiků (PBMC).

**Metody:** Primární lidské endoteliální buňky HUVEC byly kultivovány 24 hodin v následujících podmínkách: (a) 5 vs. 25 mmol/l glukóza v médiu, (b) 0,5 mM palmitát sodný vs. médium bez palmitátu a (c) 25 mmol/l glukóza + 0,5 mM palmitát vs. normoglykemie bez palmitátu a (d) v médiu s přídavkem 5% séra od pacientů před hemodialýzou vs. médium s přídavkem 5% séra od zdravých jedinců. Po 24 hodinách byly buňky sklizeny a využity k izolaci RNA a následujícímu přepisu do cDNA (Roche, Life Technologies) a k získání proteinového lyzátu. Expresu sledovaných genů byla stanovena pomocí kvantitativní PCR (TaqMan™ Assay) za použití  $\beta$ -aktinu jako referenčního genu. Úroveň proteinové exprese bude stanovena pomocí Western blottingu a specifických protilátek a normalizována na expresi B-aktinu.

**Výsledky a závěr:** Zatímco v izolovaném glukotoxickém modelu nebyl nalezen rozdíl v exprese žádného z genů, v lipotoxicitních podmínkách byl zaznamenán pokles exprese GLO1 o 26% ( $p < 0,05$ ; Mann-Whitney) a v podmínkách imitujících uremiu byl pozorován pokles exprese genu DJ-1 o 11% ( $p < 0,05$ ; Mann-Whitney). Tyto pilotní výsledky (analýza PBMC v současné době probíhá) ukazují, že pokles exprese protektivních enzymů za podmínek blízkých metabolické situaci u diabetiků je plausibilní patogenetický mechanismus rozvoje glukolipotoxicického postižení, a to zejména diabetické choroby ledvin.

*Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT13198.*

## P9

### EXPRESE GENŮ SPOJENÝCH S LIPOLYZOU V PODKOŽNÍ TUKOVÉ TKÁNI PACIENTŮ S DIABETES MELLITUS 2. TYPU A OBEZITU: VLIV GASTRICKÉ PLIKACE A IMPLANTACE DUODENOJEJUNÁLNÍHO BYPASSU

Kloučková J.<sup>1</sup>, Mráz M.<sup>1</sup>, Lacinová Z.<sup>1</sup>, Kaválková P.<sup>1</sup>, Cinkajzlová A.<sup>1</sup>, Trachta P.<sup>1</sup>, Čechová M.<sup>1</sup>, Pavlovičová R.<sup>1</sup>, Jahodová J.<sup>1</sup>, Doležalová K.<sup>2</sup>, Matoulek M.<sup>1</sup>, Svačina Š.<sup>1</sup>, Haluzík M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>3. interní klinika – Klinika endokrinologie a metabolismu, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha  
<sup>2</sup>OB Klinika a.s., Praha

**Úvod:** Lipolyza je jedním z klíčových procesů regulujících množství tukové tkáně v organismu a její stimulace je nezbytná pro úbytek hmotnosti. V této studii jsme si dali za cíl identifikovat hlavní lipolytické faktory, které se podílejí na změnách v tukové tkáni vyvolaných gastrickou plikací (GP) a implantací duodenajejunálního bypassu (DJBL).

**Metodika:** Do studie bylo zařazeno 16 obézních pacientů s diabetes mellitus 2. typu (T2DM skupina – 5 mužů, 11 žen), kteří podstoupili GP nebo zavedení DJBL, a 14 zdravých štíhlých dobrovolníků (4 muži, 10 žen) sloužících jako kontrolní skupina. Antropometrické, biochemické a hormonální parametry byly stanoveny bazálně a 6 (GP) nebo 10 (DJBL) měsíců po výkonu. mRNA exprese 43 genů souvisejících s lipolyzou byla analyzována pomocí qRT-PCR v podkožní tukové tkáni odebrané aspirační jehlovou biopsií z abdominální oblasti.

**Výsledky:** Obě procedury vedly k významnému poklesu tělesné hmotnosti (BMI  $42,6 \pm 2,4$  vs.  $36,1 \pm 2,1$ ;  $p < 0,001$  pro GP a  $43,5 \pm 1,1$  vs.  $40,5 \pm 1,0$ ;  $p < 0,001$  pro DJBL) a zlepšení

glykemické kompenzace ( $HbA_{1c}$   $55,1 \pm 4,0$  vs.  $44,5 \pm 3,1$  mmol/mol;  $p = 0,037$  pro GP a  $72,5 \pm 7,0$  vs.  $58,6 \pm 3,2$  mmol/mol;  $p = 0,018$  pro DJBL). GP také částečně zlepšila lipidový profil (HDL  $1,1 \pm 0,1$  vs.  $1,3 \pm 0,1$  mmol/l;  $p = 0,033$ ).

Bazálně mělo 28 ze 43 genů souvisejících s lipolýzou v SAT u T2DM skupiny signifikantně sníženou expresi oproti kontrolám. U leptinu, regulační podjednotky 5 fosfatidylinoitol-3-kinázy (PIK3R5) a proteininkázy C (PRKCB) byla exprese naopak zvýšena. Šest měsíců po gastrické plikaci došlo k významnému poklesu mRNA exprese PIK3R5 doprovázenému zvýšením exprese několika dalších genů asociovaných s lipolýzou (adiponektin, AZGP1, CALCRL, IRS1, lipin-1, SREBP1). Deset měsíců po zavedení DJBL byla signifikantně zvýšena pouze mRNA exprese lipinu-1 a chemerinu.

**Závěr:** Gastrická plikace je asociována s výraznější aktivací lipolýzy než implantace duodenojejunálního bypassu, což je v souladu s větším hmotnostním úbytkem a významnější úpravou lipidového profilu po GP v porovnání s DJBL.

*Podpořeno RVO-VFN64165, IGA NT/14083-3 a SVV260019/2014.*

## P10

### VLIV KOMBINOVANÉHO PODÁVÁNÍ N-3 POLYNENASYCENÝCH MASTNÝCH KYSELIN A PIOGLITAZONU NA VYBRANÉ ADIPOKINY, CYTOKINY A MARKERY OXIDAČNÍHO STRESU

Veleba J.<sup>1</sup>, Kopecký J. jr.<sup>1</sup>, Janovská P.<sup>2</sup>, Malínská H.<sup>3</sup>, Kuda O.<sup>2</sup>, Bryhn M.<sup>4</sup>, Kopecký J. sr.<sup>2</sup>, Pelikánová T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum diabetologie Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup>Fyziologický ústav Akademie věd České republiky, v.v.i., Praha

<sup>3</sup>Centrum experimentální medicíny Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>4</sup>Silentia AS, Svelvik, Norway

**Úvod a cíle:** Kombinovaná intervence omega-3 nenasycených mastných kyselin (n3MK) s pioglitazonem neutralizuje mírně negativní vliv n3MK na glykemickou kontrolu a vykazuje zlepšení inzulinové senzitivity a postprandiální lipidové clearance. Cílem práce je studovat případné mechanismy, které se podílejí na tomto efektu.

**Metodika:** Placebem kontrolovaná, paralelní studie, v trvání 6 měsíců. Do studie bylo zařazeno 68 nemocných s DM2 léčených metforminem, po ověření compliance změřením koncentrací pioglitazonu (pio), metforminu a n3MK bylo hodnoceno 61 pacientů, randomizovaných do 4 větví: placebo (n = 13);

placebo + pio (n = 17); n3MK (n = 17); n3MK + pio (n = 14). Použit byl koncentrát n3MK (EPAX 1050TG, EPAX AS, Norsko; složení: 15 % EPA, 40 % DHA; 5 g/den), jako placebo kukuřičný olej (60 % n6MK; 5 g/den; EPAX AS.); a pioglitazon (Actos, Take-da Global Research and Development Centre, Europe; 15 mg/den). Před zahájením studie a po 6 měsících intervence byla provedena vybraná laboratorní, metabolická a antropometrická vyšetření, včetně vyšetření hladin adipokinů, pro- a protizánětlivých cytokinů a panel markerů oxidačního stresu.

**Výsledky:** Hladina leptinu byla ve věti pio po intervenci zvýšená oproti ostatním skupinám ( $p = 0,02$ ). Hladiny adiponektinu byly po intervenci ve skupině pio a n3MK + pio 1,6× vyšší než ve skupině placebo ( $p < 0,0001$ ), ve skupině n3MK pak 1,2× vyšší než v placebové věti ( $p < 0,001$ ). Markery oxidačního stresu (aktivita SOD, TBARS, GSSG/GSH) nebyly v žádné skupině statisticky signifikantně ovlivněny intervencí. Ze zánětlivých parametrů byla na konci intervence ve skupině n3MK + pio signifikantně nižší hodnota sP-selektinu ( $p < 0,001$ ). Hodnoty leptinu, adiponektinu, sP-selektinu, SOD, TBARS, GSSG/GSH uvádí tabulka.

**Závěry:** Příznivým efektem kombinovaného podávání s n3MK a pioglitazonem odpovídá vzestup adiponektinu a pokles prozánětlivého sP-selektinu po společné intervenci. Zvýšená hodnota leptinu ve skupině pio je v souladu se zvýšením tělesné hmotnosti a změnami ve složení tukové tkáně. Markery oxidačního stresu nebyly zvýšeny v žádné ze studijních větví.

*Podporováno MZ ČR grantem IGA č. NT/13763-4 a projektem rozvoje výzkumné organizace 00023001 (IKEM). Koncentráty mastných kyselin byly zdarma poskytnuty EPAX AS, Aalesund, Norsko.*

## P11

### ATEROGÉNNY INDEX PLAZMY (AIP) VO VZŤAHU K DISTRIBÚCII TELESNÉHO TUKU U PACIENTOV S PREDIABETOM

Príďaková D., Kantárová D., Červeň P., Mokáň M.

*I. interná klinika Jesseniovej lekárskej fakulty UK, Martin*

**Úvod:** Aterogénny index plazmy (AIP), logaritmicky transformovaný molárny pomer TAG (triacylglycerolov) a HDL-chol (high density lipoprotein cholesterol) významne koreluje s veľkosťou lipoproteinových častíc a v jednom číselnom vyjadrení poskytuje informáciu o aterogénnom profile plazmy. Stanovenie klinickej závažnosti tohto indexu využívame na stratifikáciu rizika kardiovaskulárnych ochorení, ale aj na záchyt predklinických štadií aterosklerózy. Hodnoty pod 0,11

P10. Veleba. Tabulka. Změny v hladinách adiponektinu, leptinu, sP-selektinu a markerů oxidačního stresu

	placebo	pio	n3MK	n3MK + pio
$\Delta$ ADIPONEKTIN ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	0,4 (1,0)	3,5 (2,3)**	0,9 (0,7)	3,7 (2,2)**
$\Delta$ LEPTIN	-0,8 (2,3)	2,4 (2,5)	-1,1 (3,8)	-0,3 (1,6)
$\Delta$ sP-SELEKTIN ( $\text{ng}/\text{ml}$ )	-4 (6)	-6 (7)	-4(12)	-9 (5)**
$\Delta$ TBARS ( $\text{mmol}/\text{l}$ )	-0,23 (1,05)	-0,10 (0,47)	-0,59 (1,06)	-0,20 (0,87)
$\Delta$ GSSG/GSH	-0,04 (0,11)	0,00 (0,10)	0,00 (0,06)	0,01 (0,07)
$\Delta$ SOD ( $\text{U}/\text{ml}$ )	0,05 (0,96)	0,21 (0,79)	0,07 (0,79)	-0,23 (0,91)

\* signifikantní vs. placebo; \*\* signifikantní vs. placebo a n3MK (dvoucestná ANOVA)

Hodnoty jsou uvedeny jako aritmetické průměry  $\pm$  SE

predstavujú nízke, hodnoty 0,11–0,21 stredné a hodnoty nad 0,21 vysoké riziko týchto stavov.

**Súbor a metodika:** Vyšetrali sme súbor 105 pacientov (54 mužov, 51 žien) s prediabetom (hyperglykémiou nalačno, poruchou glukózovej tolerancie alebo oboma stavmi) s BMI (body mass index) nad 25 kg/m<sup>2</sup>. Priemerný vek mužov bol 57 rokov, žien 61 rokov. Sledovali sme intervalové zastúpenie korelačného vzťahu medzi areou viscerálnej tuku (VT) stanoveného metódou merania priamej analýzy segmentovej multifrekvenčnej bioelektrickej impedancie, za zvýšené hodnoty VT sme považovali hodnoty od 100 cm<sup>2</sup>, stanovili sme AIP na základe prepočtu dekadického logaritmického podielu plazmatickej koncentrácie TAG ku HDL, AIP = log ([TAG]/[HDL]), s hranicami vysokého aterogénneho rizika od 0,21.

**Výsledky:** Hodnoty indexu aterogenicity plazmy u žien pozitívne korelovali s areou VT ( $r = 0,343$ ), najvyššiu hodnotu AIP (0,370) sme dokázali už pri ľahko zvýšenom VT (110–130 cm<sup>2</sup>), u mužov sa táto korelácia správala ľahko inverzne ( $r = -0,104$ ), najvyššia hodnota AIP (0,36) bola tiež pri ľahko zvýšenej VT (103–129 cm<sup>2</sup>). Pri hodnotení intervalových korelácií jednotlivých podtypov lipidov sme zistili najnižšie hodnoty HDL-chol 0,90 mmol/l pri ploche VT Ø 180 cm<sup>2</sup> u žien,  $r = -0,143$ ; u mužov bola najnižšia hladina HDL-chol 0,98 mmol/l pri ploche VT Ø 142 cm<sup>2</sup>,  $r = -0,200$ . Opäť ľahko zvýšená hranica VT bola sledovaná najvyšším zastúpením hodnoty TAG u mužov (VT Ø 115 cm<sup>2</sup>/TAG 3,74 mmol/l,  $r = 0,151$ ), ale aj u žien (VT Ø 117 cm<sup>2</sup>/TAG 3,36 mmol/l,  $r = 0,108$ ). V sledovanom súbore sme potvrdili silnú pozitívnu koreláciu medzi BMI a VT u mužov ( $r = 0,969$ ), aj u žien ( $r = 0,906$ ).

**Záver:** V súbore 54 mužov a 51 žien s prediabetickou poruchou a BMI nad 25 kg/m<sup>2</sup> sme zistili pozitívnu koreláciu medzi výškou AIP a areou VT, pričom u mužov aj u žien sme zaznamenali najvyššie hodnoty AIP už pri ľahko zvýšenej hodnote VT (muži, ØVT 116 cm<sup>2</sup>/AIP 0,36); (ženy, ØVT 119 cm<sup>2</sup>/AIP 0,37).

Táto práca bola podporená projektom Zvýšenie možností kariérneho rastu vo výskume a vývoji v oblasti lekárskych vied, ITMS: 26110230067, spolufinancovaných zo zdrojov EÚ a Európskeho sociálneho fondu.

## P12

### ACIPIMOX INHIBUJE LIPOĽÝZU V TUKOVÉ TKÁNI A ZLEPŠUJE INZULINOVOU REZISTENCI A GLUKÓZOVOU TOLERANCI U MYŠÍHO MODELU OBSTRUKČNÍ SPÁNKOVÉ APNOE

Polak J.<sup>1,2</sup>, Weiszenein M.<sup>1</sup>, Shimoda L. A.<sup>3</sup>, Punjabi N. M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, 3. lékařská fakulta UK

<sup>2</sup>2. interní klinika FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>3</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

**Úvod:** Syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA) vede k porušené glukózové tolerancii a inzulinovej rezistenci u pacientov, zdravých dobrovolníkov i ve zvýšecích modelech. Navíc průřezové i prospektívne epidemiologické studie demonštrujou souvislosť medzi OSA a prítomnosťí nebo rozvojom diabetes mellitus 2. typu, ačkoli mechanizmy zprostredkovávajúce tuto vazbu nejsou dosud objasneny. Charakteristickým prvkem OSA jsou opakovane kolapsy horních dýchacích cest s následnou

desaturacij hemoglobinu a intermitentní hypoxemií periferných tkání. V predchozích studiach jsme zjistili, že expozice intermitentní hypoxii (IH) stimuluje spontánní lipolýzu v adipocytech a tím může přispívat ke zvýšené koncentraci cirkulujících mastných kyselin v séru a indukovat tak metabolické poruchy v jaterní, pankreatické a svalové tkáni. Cílem této studie bylo zjistit, zdali farmakologická inhibice lipolýzy pomocí látky acipimox (derivát niacinu) zlepší metabolické poruchy vyvolané expozicí intermitentní hypoxii v myším modelu OSA.

**Metody:** Myší samci (C57BL6/J, n = 10) byli vystaveni 14 dnů intermitentní hypoxii nebo kontrolním podmínkám. Expozice IH byla realizována pomocí mikroprocesorem ovládaných ventilů, které regulovaly príslun N<sub>2</sub> nebo O<sub>2</sub> do chovných nádob tak, aby v průběhu 30 s poklesla koncentrace O<sub>2</sub> v chovné nádobě z 20,9 % O<sub>2</sub> na 6 % O<sub>2</sub> následované návratem na 20,9 % O<sub>2</sub> během 30 s (60 hypoxicických cyklů/hodinu). Kontrolní experiment byl realizován expozicí atmosférickému vzduchu při stejné frekvenci a průtoku plynu jako při IH. Acipimox by podáván rozpuštěný ve vodě (50 mg/100 ml) po celou dobu expozice. Na konci expozice byl aplikován inzulin (0,5 IU/kg) nebo glukóza (1 mg/kg) ke zhodnocení inzulinové citlivosti a glukózové tolerance pomocí plochy pod glykemickou křivkou. Adipocyty byly izolovány z epididymální tukové tkáně ke zhodnocení lipolýzy.

**Výsledky:** Exponce IH zvýšila lačnou glykemii o 51 % a zhoršila glukózovou tolerancii a inzulinovou senzitivitu o 33 % a 102 % (všechna  $p < 0,05$ ). Intermitentní hypoxie vedla ke zvýšení spontánní lipolýzy o 264 %, snížení množství epididymálního tuku o 15 % a redukci velikosti adipocytů o 8 % ( $p < 0,05$ ), zatímco celková tělesná hmotnost nebyla změněna. Podávání acipimoxu zabránilo IH-indukovanému vzestupu lipolýzy a zvýšilo množství epididymální tukové tkáně i velikost adipocytů o 19 %, respektive 10 % ( $p < 0,05$ ). Navíc acipimox kompletně zabránil rozvoji metabolických poruch indukovaných expozicí intermitentní hypoxii (lačná hyperglykemie, glukózová intolerance a inzulinová rezistence).

**Záver:** Zvýšení lipolýzy v tukové tkáni indukované expozicí intermitentní hypoxii může přispívat k rozvoji diabetického fenotypu typického pro OSA. Podávání acipimoxu zabránilo rozvoji metabolických poruch vyvolaných intermitentní hypoxií a může tak predstavovat novou možnost pro terapii metabolických abnormalit u pacientů s OSA.

Studie byla podpořena ze zdrojů GACR P304/13-27735S a GAUK 226214.

## P13

### VLIV METFORMINU NA UTILIZACI MASTNÝCH KYSELIN A GLUKÓZY V HNĚDÉ TUKOVÉ TKÁNI

Trnovská J., Škop V., Malinská H., Kazdová L.

Centrum experimentální medicíny, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

**Úvod:** Metformin patří k nejčastěji používaným lékům při terapii diabetu 2. typu. Hlavním účinkem metforminu je inhibice glukoneogeneze a snížená produkce glukózy v játrech, která snižuje hyperglykemii, HbA<sub>1c</sub> a zlepšuje periferní využití glukózy. Vedle těchto popsaných účinků se v souvislosti s terapií metforminu objevují také poznatky týkající se snižování hmotnosti, snížení koncentrace triacylglycerolů (TAG) v cirkulaci a jejich

sníženým ukládáním ve tkáních. Mechanismus těchto účinků nebyl dosud objasněn. Jednou z možností pozitivního vlivu metforminu na dyslipidemii by mohlo být zvýšení aktivity hnědé tukové tkáně (HTT), která spotřebovává velké množství energetických substrátů, převážně TAG z intracelulárně uložených lipidů nebo z cirkulace. Recentní studie ukázaly, že aktivní HTT se vyskytuje i u dospělých jedinců a že její množství negativně koreluje se stupněm obezity.

*Cílem této studie* bylo zjistit, zda metformin zvyšuje aktivitu HTT a zda se společně s tím zlepší parametry metabolického syndromu.

*Metodika:* Potkanům kmene Wistar (věk: 8 měsíců, počet zvířat ve skupině: 6) byla podávána standardní dieta (SD) bez přídavku nebo s přídavkem metforminu (300 mg metforminu/1 kg tělesné hmotnosti) po dobu 4 týdnů.

Aktivita HTT byla stanovena *ex vivo* při inkubaci tkáně 2 hod při 37 °C podle inkorporace <sup>14</sup>C-U-glukózy, resp. <sup>14</sup>C-U-palmitové kyseliny do lipidů HTT a podle oxidace <sup>14</sup>C-U-glukózy, resp. <sup>14</sup>C-U-palmitové kyseliny na CO<sub>2</sub>. Koncentrace vybraných parametrů v plazmě byly měřeny pomocí komerčně dostupných kitů: TAG (Erba-Lachema, ČR), inzulin (Mercodia, Sweden), vysokomolekulární (HMW) adiponektin (Shibayagi Co., Japan), C-reaktivní protein (CRP) (AlphaDiagnostic, USA).

*Výsledky:* Podávání metforminu vedlo ke snížení tělesné hmotnosti (-25 %, p < 0,001) a množství epididymální a perirenální tukové tkáně, (-61 %, p < 0,002). Metformin snížil množství triacylglycerolů v plazmě (-48 %, p < 0,03) a jejich ektopickou akumulaci v játrech (-72 %, p < 0,02), srdci (-66 %, p < 0,03), aortě (-48 %, p < 0,01) a bránici (-80 %, p < 0,01). V HTT metformin zvýšil inkorporaci <sup>14</sup>C-U-palmitové kyseliny do lipidů (+26 %, p < 0,01) a její oxidaci měřenou podle produkce CO<sub>2</sub> (+45 %, p < 0,03). Léčba metforminem v HTT rovněž výrazně zvýšila jak bazální (+61 %, p < 0,01) tak inzulinem stimulovanou (+60 %, p < 0,01) inkorporaci <sup>14</sup>C-U-glukózy do lipidů, zatímco oxidace <sup>14</sup>C-U-glukózy nebyla metforminem ovlivněna. Metformin také snížil sérové koncentrace inzulinu (-61 %, p < 0,001), měl pozitivní vliv na koncentrace HMW adiponektinu (+43 %, p < 0,05) a snížil sérové koncentrace CRP (-53 %, p < 0,02).

*Závěr:* Výsledky ukazují, že protektivní účinky metforminu na dyslipidemii, ektopické ukládání lipidů a další parametry metabolického syndromu mohou být alespoň zčásti zprostředkovány zvýšenou utilizací energetických substrátů v HTT.

*Studie byla podpořena grantem GAČR P305/13-04420S.*

## P14

### SPEKTRUM VOLNÝCH MASTNÝCH KYSELIN U PACIENTŮ S ALZHEIMEROVOU NEMOCÍ A U ZDRAVÝCH SENIORŮ V ZÁVISLOSTI NA PŘÍTOMNOSTI DIABETU 2. TYPU

Vacínová G.<sup>1,2</sup>, Vařková M.<sup>1</sup>, Bradnová O.<sup>1</sup>, Vejražková D.<sup>1</sup>, Bešťák J.<sup>1</sup>, Lukášová P.<sup>1</sup>, Včelák J.<sup>1</sup>, Bendlová B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endokrinologický ústav, Praha

<sup>2</sup>Přírodovědecká fakulta UK, Katedra antropologie a genetiky člověka, Praha

*Úvod:* Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je rizikovým faktorem pro Alzheimerovu nemoc (AD). Inzulinová rezistence, která je spojovaná se změnou skladbou mastných kyselin, je významným faktorem v rozvoji DM2 i AD a může propojovat patologii obou onemocnění.

Volné mastné kyseliny jsou významným faktorem, který ovlivňuje inzulinovou senzitivitu a funkci beta-buněk pankreatu. Avšak nejen absolutní koncentrace volných mastných kyselin v séru, ale také relativní zastoupení nebo vzájemný poměr nasyčených mastných kyselin (SFA), mononenasyčených mastných kyselin (MUFA) a polynenasycených mastných kyselin (PUFA) může vypovídat o patologickém stavu.

*Cílem studie* bylo porovnat spektra volných mastných kyselin u pacientů s AD a u zdravých seniorů bez porušených kognitivních funkcí v souvislosti s přítomností či nepřítomností DM2.

*Metodika:* Celkem bylo vyšetřeno 100 jedinců, z toho 12 pacientů s AD a DM2 (4 muži a 8 žen; věk 78 ± 6,7 let), 27 pacientů s AD bez DM2 (11 mužů a 16 žen; věk 72 ± 9,6 let), 24 kontrolních seniorů s DM2 (14 mužů a 10 žen; věk 62 ± 7,9 let) a 37 seniorů bez DM2 (10 mužů a 27 žen; věk 56 ± 6,6 let). Byly stanoveny parametry lačného glukózového a lipoproteinového metabolismu, včetně spektra volných mastných kyselin (stanovenou metodou HPLC). Statistická analýza byla provedena pomocí Kruskalova-Wallisova testu s mnohonásobným porovnáním (NCSS 2004).

*Výsledky:* Hodnota BMI je nejvyšší u diabetiků bez AD, v ostatních skupinách je podobná. BAI (body adiposity index) je srovnatelný ve všech sledovaných skupinách.

Pacienti s DM2 bez AD mají významně nižší hladinu HDL-cholesterolu a vyšší hladinu triacylglycerolů než ostatní skupiny, celkový cholesterol a LDL-cholesterol je ve všech skupinách stejný, stejně jako celková koncentrace mastných kyselin v plazmě.

Významné rozdíly jsme zjistili v procentuálním zastoupení MUFA a PUFA u pacientů s AD ve srovnání se zdravými seniory s normálními kognitivními funkcemi. Pacienti s AD měli vyšší relativní zastoupení MUFA (p < 0,001) a nižší zastoupení PUFA (p < 0,001). Poměr omega-6 mastných kyselin k omega-3 mastným kyselinám byl také významně vyšší u pacientů s AD oproti kontrolním seniorům (p < 0,001). Relativní zastoupení SFA bylo ve všech sledovaných skupinách stejně. V našem souboru jsme nezaznamenali významný vliv DM2 na složení volných mastných kyselin.

*Závěr:* V souvislosti s diabetem 2. typu jsme v našem souboru seniorů neprokázali signifikantně odlišné spektrum volných mastných kyselin mezi pacienty s diabetem 2. typu a nediabetiky, nicméně významné rozdíly jsme potvrdili v souvislosti s přítomností Alzheimerovy nemoci.

*IGA MZ ČR NT/13543-4, MZ ČR 00023761.*

## P15

### VZTAH FGF-21 A A-FABP K UKAZATELŮM INZULINOVÉ REZISTENCE A ENDOTELOVÉ DYSFUNKCE U JEDINCŮ S DYSLIPIDEMIÍ

Karásek D.<sup>1</sup>, Novotný D.<sup>2</sup>, Vaverková H.<sup>1</sup>, Orság J.<sup>1</sup>, Cibičková L.<sup>1</sup>, Gajdová J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika – nefrologie, revmatologie a endokrinologie LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup>Oddělení klinické biochemie FN Olomouc

*Úvod:* Fibroblastový růstový faktor 21 (FGF 21) má řadu pozitivních metabolických účinků a podle některých i ochranný vliv na kardiovaskulární buňky. Naopak adipocytární protein vázající

mastné kyseliny (A-FABP) je faktor s řadou účinků nepříznivých a je zvažován jako ukazatel – či dokonce mediátor – obezitou podmíněných kardiovaskulárních chorob. Cílem pilotní studie bylo porovnat hladiny A-FABP, resp. FGF-21 u dyslipidemických a normolipidemických jedinců a zjistit vztah A-FABP, resp. FGF-21 k vybraným ukazatelům inzulinové rezistence a endotelové dysfunkce.

**Metodika:** Do studie bylo zařazeno 148 asymptomatických dyslipidemických jedinců (DLP; 70 mužů, 78 žen) a 66 zdravých kontrol (NLP; 38 mužů, 28 žen). Kromě A-FABP, FGF-21, lipidových a antropologických parametrů byly vyšetřeny také některé ukazatele inzulinové rezistence – inzulin, C-peptid, lačná glykemie a endotelové dysfunkce – von Willebrandův faktor (vWF), inhibitor aktivátoru plasminogenu -1 (PAI-1), tkáňový aktivátor plasminogenu (t-PA), trombomodulin a vazoadhezivní molekuly (VCAM-1 a ICAM-1).

**Výsledky:** Ve srovnání se zdravými kontrolami měli DLP jedinci vyšší hladiny FGF-21 [234,6 (134,6–419,3) versus 128,4 (63,7–225,5) ng/l,  $p < 0,001$ ]. Hladiny A-FABP byly signifikantně vyšší pouze u jedinců s metabolickým syndromem [26,9 (21,6–40,1) versus 20,4 (15,6–419,3) µg/l,  $p < 0,01$ ]. FGF-21 byl nezávisle asociovan s hladinami vWF (beta = 0,4214,  $p < 0,01$ ), t-PA (beta = 0,1103,  $p < 0,01$ ), glykemie (beta = 0,2655,  $p < 0,01$ ) a s obvodem pasu (beta = 0,5340,  $p < 0,001$ ). A-FABP byla asociovan s vWF (beta = 0,6846,  $p < 0,001$ ), C-reaktivním proteinem (beta = 0,0762,  $p < 0,05$ ) a s body mass indexem (beta = 0,5251,  $p < 0,01$ ).

**Závěr:** Asymptomatičtí dyslipidemickí jedinci mají signifikantně vyšší hladiny FGF-21, které jsou nezávisle asociované s markery endotelové dysfunkce. Na jejím vzniku by se mohlo podílet A-FABP. Zvýšení FGF-21 by mohlo být sekundární v důsledku snahy organismu o reparaci endotelového postižení.

Podpořeno grantem LF-2014-011.

## P16

### IZOLACE GENOMICKÉ OBLASTI PLEIOTROPNĚ OVLIVŇUJÍCÍ KREVNÍ TLAK, INZULINOVOU REZISTENCI A DYSLIPIDEMII NA CHROMOZOMU 16 SPONTÁNNĚ HYPERTENZNÍHO POTKANA

**Šedová L<sup>1</sup>, Pravenec M<sup>1,2</sup>, Křenová D<sup>1</sup>, Kazdová L<sup>3</sup>, Zídek V<sup>2</sup>, Křen V<sup>1,2</sup>, Šeda O<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Fyziologický ústav AV ČR, Praha

<sup>3</sup>Oddělení metabolismu diabetu, Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

**Úvod:** Metabolický syndrom (MetS) je komplexní onemocnění, na jehož patogenezi se podílí řada interagujících genů, faktory epigenetické a komponenta prostředí. Z analýzy genetických aspektů MetS u experimentálního modelu spontánně hypertenzního kmene potkana (SHR) vyplynulo, že řada definujících parametrů MetS je ve vazbě s poměrně omezenou částí chromozomu 16. Cílem této studie bylo validovat existenci takového pleiotropního lokusu.

**Metodika:** Vytvořili jsme nový kongenní kmen SHR.BN16 vnesením definované části chromozomu 16 z normotenzního inbredního kmene Brown Norway na genetické pozadí kmene SHR. Kongenicitu kmene SHR.BN16 jsme ověřili genotypizací sadou několika set polymorfních markerů rozmístěných po

celém genomu. Samci kmene SHR/Olapcv a kongenního kmene SHR.BN16 ( $n = 8$ /skupina/stanovení) byli po dobu 4 měsíců krmeni standardní laboratorní dietou. Následně byl stanoven jejich morfometrický a metabolický profil (včetně orálního glukózového tolerančního testu, koncentrace inzulinu, adiponektinu, volných mastných kyselin, triacylglycerolů a cholesterolu). Krevní tlak byl stanoven pomocí radiotelemetrického měření po dobu 41 dní.

**Výsledky:** Diferenciální segment kongenního kmene SHR.BN16 má rozsah asi 15 Mb mezi telomerou krátkého raménka chromozomu 16 a markerem *D16Rat9*. Samci SHR.BN16 vykázali ve srovnání s SHR nižší tělesnou hmotnost, lepší glukózovou toleranci (AUC OGTT:  $255 \pm 28$  vs.  $541 \pm 48$  mmol/l/180 min;  $p < 0,0001$ ), nižší koncentraci triacylglycerolů ( $0,37 \pm 0,01$  vs.  $0,44 \pm 0,01$  mmol/l;  $p = 0,0002$ ) a signifikantně nižší systolický i diastolický krevní tlak (o 10–15 mmHg, ANOVA s opakováním  $p = 0,001$ ). Pomocí *in silico* komparativní analýzy DNA sekvencí progenitorů SHR a BN v rámci diferenciálního úseku chromozomu 16 jsme identifikovali 31 mutací v genomu SHR. Primárními kandidáty pro zjištěný pleiotropní efekt jsou dříve implikované geny *Il17rd*, *Cacna1d*, *Itih3*, *Hac1*, *Pik3r2*, *Gata2a* a *Cilp2*.

**Závěr:** Pomocí ustavení nového modelového kmene SHR.BN16 jsme izolovali omezenou genomickou oblast, která pleiotropně ovlivňuje tělesnou hmotnost, glukózovou toleranci, krevní tlak a koncentraci lipidů. Na základě porovnání DNA sekvence jsme identifikovali genetické varianty potenciálně zodpovědné za tyto efekty.

## P17

### VÝVOJ LÉČBY INZULINOVÝMI PUMPAMI. LIŠÍME SE? ANALÝZA DAT Z REGISTRU PACIENTŮ LÉČENÝCH INZULINOVOU PUMPOU V ČR

Jankovec Z., Rušavý Z.

*I. interní klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni*

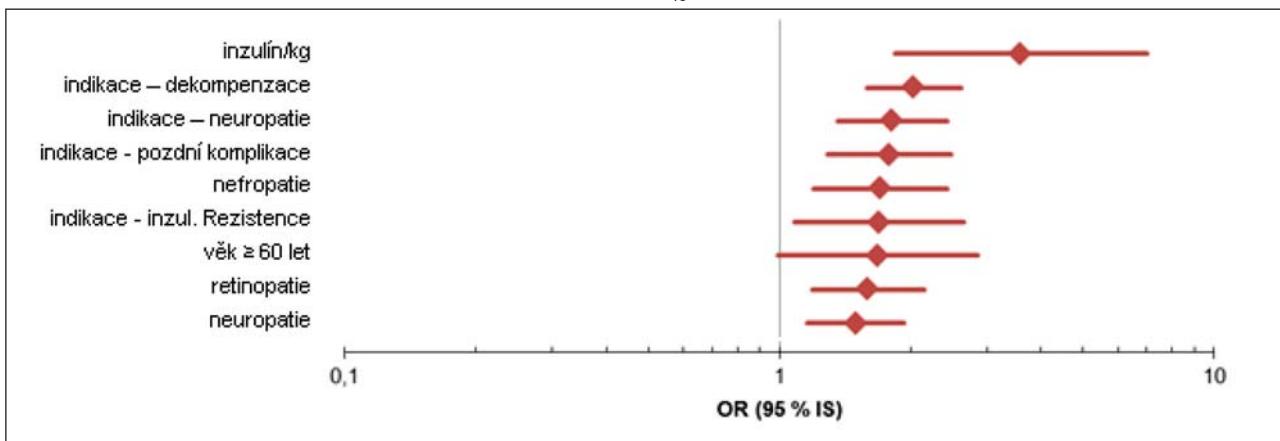
**Úvod:** Data Registra pacientů léčených inzulinovou pumpou (CSII) v České republice se shromažďují od roku 1998. Poslední komplexní analýza přinesla velké množství dat. Chceme prezentovat výsledky týkající se léčby v jednotlivých časových obdobích, regionální rozdíly v ČR i rozbor prediktivních parametrů.

**Metodika:** Zhodnotili jsme databázi celkem 3834 pacientů s diabetem léčených CSII v období 1998–2014. Pacienty jsme rozdělili podle doby zavedení (1998–2003 a 2003–2014), případně podle místa sledování (kraje ČR). Dále jsme se pokusili analyzovat prediktivní faktory zlepšení nebo zhoršení kompenzace při léčbě CSII. Data jsou prezentována jako medián (5. percentil; 95. percentil).

**Výsledky:** Skupiny se lišily v zastoupení typů diabetu, dávce inzulinu, indikacích i přítomnosti pozdních komplikací při zavedení CSII. Pacienti zavedení po roce 2003 měli významně lepší vstupní HbA<sub>1c</sub> 75,0 (48,1; 111,0) vs. 80,0 (51,4; 130,0) mmol/mol, ( $p < 0,001$ ).

Nejvíce pacientů s CSII je sledováno v Praze (36,3 %), kde je i největší podíl indikace léčby z důvodu dekompenzace. Mezi jednotlivými kraji jsou výrazné rozdíly ve vstupních charakteristikách pacientů.

P17. Jankovec. Graf: Významné prediktory snížené hodnoty HbA<sub>1c</sub> minimálně o 10 % po pěti letech (logaritmická osa)



Analýzou jednotlivých faktorů pro zlepšení kompenzace po 5 letech léčby CSII je nejvýznamnější počáteční dávka inzulinu IU/kg hmotnosti (OR: 3,59,  $p < 0,001$ ), dále indikace dekompenzace, neuropatie a věk  $\geq 60$  let – viz graf. Naopak jsme nenašli žádný parametr charakteristický pro zhoršení kompenzace. Jako nejvýznamnější prediktor pro tuto skupinu vychází počáteční dávka inzulinu IU/kg hmotnosti (OR: 0,42,  $p < 0,001$ ), tzn. že s vyšší dávkou klesá riziko zhoršení kompenzace.

**Závěr:** Na základě zhodnocených dat z Registru pacientů léčených inzulinovou pumpou je zřejmé, že se náš přístup k léčbě s rostoucími zkušenostmi i vývojem pohledu na cíle léčby vyvíjí. Zajímavé jsou některé regionální rozdíly v přístupu k léčbě, které si zaslouží další podrobnější rozbor. Léčba CSII je stále efektivní i z dlouhodobého hlediska a má pevné místo v léčbě diabetu.

## P18

### VLIV LAPAROSKOPICKÉ PLIKACE ŽALUDKU A GASTRICKÉHO BYPASSU NA ANTROPOMETRICKÁ A BIOCHEMICKÉ PARAMETRY A METABOLICKOU KOMPENZACI U OBÉZNÍCH PACIENTŮ S DIABETES MELLITUS 2. TYPU: VÝSLEDKY PO 24 MĚSÍCÍCH SLEDOVÁNÍ

Mráz M.<sup>1</sup>, Kaválková P.<sup>1</sup>, Doležalová K.<sup>2</sup>, Trachta P.<sup>1</sup>, Pavlovičová R.<sup>1</sup>, Bastrová G.<sup>1</sup>, Pastrňáková R.<sup>1</sup>, Kloučková J.<sup>1</sup>, Cinkajzlová A.<sup>1</sup>, Kosák M.<sup>1</sup>, Haluzíková D.<sup>1,3</sup>, Křížová J.<sup>1</sup>, Lacinová Z.<sup>1</sup>, Matoulek M.<sup>1</sup>, Fried M.<sup>2</sup>, Svačina Š.<sup>1</sup>, Haluzík M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>3. interní klinika – Klinika endokrinologie a metabolismu, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha

<sup>2</sup>OB klinika, Praha

<sup>3</sup>Ústav tělovýchovného lékařství, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha

**Úvod:** Bariatrická chirurgie představuje jeden z nejúčinnějších způsobů léčby obezity a jejích komorbidit. Cílem naší studie bylo posoudit vliv laparoskopické plikace žaludku (LGCP) a Roux-en-Y gastrického bypassu (RYGB) na antropometrické a biochemické parametry a metabolickou kompenzací u obézních pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2).

**Metodika:** Do studie bylo zařazeno 44 pacientů podstupujících laparoskopickou plikaci žaludku a 8 pacientů po gastrickém bypassu. Antropometrická, biochemická a hormonální

vyšetření byla provedena předoperačně a za 1, 6, 12 a 24 měsíců po výkonu. U vybrané podskupiny pacientů podstupujících LGCP byl proveden dvouhodinový test s předdefinovaným jídlem (Fresubin Original 200 ml, Fresenius Kabi, Německo) ke zhodnocení postprandiálního inkretinového profilu.

**Výsledky:** LGCP i RYBP vedly již po 1 měsíci od operace k významnému poklesu tělesné hmotnosti, obsahu tělesného tuku a BMI, který přetrával po celou dobu sledování (BMI  $42,4 \pm 0,9$  vs.  $37,1 \pm 1,8$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$  pro LGCP a  $50,3 \pm 4,2$  vs.  $37,1 \pm 3,6$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$  pro RYGP). Po obou výkonech došlo rovněž k rychlému a setrvalému zlepšení glykemické kompenzace (HbA<sub>1c</sub>  $51,9 \pm 2,6$  vs.  $44,7 \pm 3,2$  mmol/mol,  $p < 0,05$  pro LGCP a  $54,0 \pm 7,7$  vs.  $41,7 \pm 4,7$  mmol/mol,  $p < 0,05$  pro RYGB). Obě operace vedly taktéž k částečné úpravě lipidového profilu (HDL cholesterol  $1,17 \pm 0,04$  vs.  $1,27 \pm 0,07$  mmol/l,  $p < 0,05$  pro LGCP a  $1,15 \pm 0,09$  vs.  $1,45 \pm 0,16$  mmol/l,  $p < 0,05$  pro RYGB). LGCP byla navíc doprovázena snížením systémového subklinického zánětu (hsCRP  $3,2 \pm 0,6$  vs.  $1,3 \pm 0,3$  mg/l,  $p < 0,05$ ). Inkretinový efekt byl přechodně obnoven ve 30. minutě meal testu 1 měsíc po výkonu u LGCP (GLP-1  $10,37 \pm 3,77$  vs.  $26,48 \pm 7,7$  pm,  $p < 0,05$ ).

**Závěr:** Laparoskopická plikace žaludku a gastrický bypass vedou u obézních pacientů s diabetes mellitus 2. typu k rychlému a setrvalému poklesu tělesné hmotnosti a zlepšení glykemické a metabolické kompenzace přetrávající i 24 měsíců po výkonu. Na tomto zlepšení se může alespoň zčásti podílet i pooperační obnovení inkretinového efektu.

Podporováno RVO VFN64165, IGA NT/13299-4, IGA NT/14083-3 a SVV260019/2014.

## P19

### LÉKOVÁ FORMA SE SEKVENČNÍM UVOLŇOVÁNÍM GLUKÓZY K PREVENCI HYPOGLYKEMIÍ

Neumann D.<sup>1</sup>, Franc A.<sup>2</sup>, Muselík J.<sup>2</sup>, Sabadková D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dětská klinika LF Univerzity Karlovy a FN Hradec Králové

<sup>2</sup>Ústav technologie léků Farmaceutické fakulty Veterinární a farmaceutické univerzity v Brně

**Úvod:** Modifikace jídla je nejflexibilnější součástí léčby diabetu a je užívána také k prevenci a řešení hypoglykemii. V reálném životě nemocných diabetem však existují situace, kdy není možné se najít nebo to narušuje sociální kontext

jejich života, u dětí to mohu být situace, které rodiče nedokážou zkontrolovat. Patří sem potřeba řešit hypoglykemie v noci, jejich prevence při sportech, které není možné přerušovat, a například nejistota, jestli malé děti dojdí dopolední svačinu v mateřské škole. Jedním z možných řešení je léková forma se sekvenčním uvolňováním glukózy, kterou je možné snít s předstihem v době vhodné pro pacienta a cukr se následně uvolní v definovaném čase (např. za 2, 4 nebo 6 hodin). Takové uspořádání umožňuje také jasně definovanou edukaci pacientů.

**Metodika a výsledky:** Od roku 2013 jsou na FaF VFU v Brně připravovány pelety tvořené jádrem z glukózy a obaly, které dovolí sekvenční uvolnění celého jejího množství v krátké době. Klinicky se jedná o prášek se zrnky 0,6 mm, které je možné přidat k tekutým a polotuhým potravinám. V současné fázi vývoje je bez chuti, objem je proti samotné glukóze zvýšený maximálně o čtvrtinu až třetinu. V disolučních testech i pilotních klinických zkouškách mají odpovídající a výhodné farmakologické vlastnosti. Nepůsobí abdominální diskomfort ani jiné klinicky nežádoucí účinky.

Pelety jsou připravovány sféronizací. Kromě glukózy jsou jako aditiva a obaly použity Avicel PH 101, Avicel RC591, Ac-Di-Sol, Vivastar a Surelase solid.

**Závěr:** Léková forma se sekvenčním uvolňováním glukózy může být doplňkem armamentaria ke zvládnutí metabolických potřeb lidí s diabetem. Ve svém důsledku může její použití snížit množství denně požívaných sacharidů nemocnými, protože zmírní jejich obavy z hypoglykemie a tak také „preventivní“ větší příjem cukrů. Zároveň může přiblížit jejich život lidem bez diabetu tím, že nebudou muset v některých situacích přerušovat běžné činnosti selfmonitoringem a „extra“ jíst.

Tato práce vznikla v rámci projektu IGA MZ č. 14479/2013, Příprava lékové formy s řízeným uvolňováním glukózy k prevenci hypoglykemických stavů.

## P20

### VNÍMÁNÍ EDUKACE PACIENTY S DIABETES MELLITUS – VÝSLEDKY PILOTNÍ STUDIE

Šimáčková E.<sup>1</sup>, Janíčková Žďárská D.<sup>2</sup>, Ladýr M.<sup>3</sup>, Bernátková H.<sup>1</sup>, Dvořáková M.<sup>4</sup>, Kvapil M.<sup>2</sup>, Brož J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Svaz diabetiků ČR, ÚO K. Vary

<sup>2</sup> Interní klinika 2. Lékařské fakulty UK a FN v Motole v Praze

<sup>3</sup>Diastyl

<sup>4</sup>Katedra andragogiky FF UK Praha

**Úvod:** I přes zlepšené možnosti léčebné péče o pacienty s diabetes mellitus velké množství pacientů nedosahuje cílových hodnot kompenzace onemocnění ( $HbA_{1c}$ ). Jedním ze základních prvků léčby je edukace pacientů s ohledem na různé modality léčby příslušící jednotlivým typům diabetu. Dotazníková studie vznikla s cílem popsat vnímání edukačních procesů pacienty s diabetes mellitus.

**Metodika:** Dotazník obsahuje 35 otázek. Respondenty byli čtenáři časopisu Diastyl. Dotazník byl k dispozici v tištěné podobě v časopisu Diastyl č. 5/2014 a na webových stránkách časopisu. Hodnoceny byly dotazníky od 165 respondentů (68 mužů a 97 žen). Onemocněním diabetes mellitus 1. typu (DM 1) má 72 respondentů a diabetes mellitus 2. typu (DM 2) 93 respondentů. Průměrný věk

respondentů je 60 let, průměrná doba onemocnění byla  $17,7 \pm 13,6$  roku.

**Z výsledků:** Frekvence návštěv u lékaře byla u DM 1 3,6× a u DM 2 4,2× za posledních 12 měsíců. Průměrné hodnoty  $HbA_{1c}$  reportované pacienty jsou u DM 1. typu  $59,0 \pm 18,2$  mmol/mol a u DM 2. typu  $56,6 \pm 18,8$  mmol/mol.

Průměrný čas strávený v ordinaci byl  $25 \pm 15$  minut. V případě DM 1 stráví respondenti hovorem s lékařem  $20 \pm 10$  minut a v případě DM 2  $15 \pm 7$  minut. Muži stráví v ordinaci v průměru o 2 minuty déle než ženy. Četnost návštěv nemá vliv na dobu strávenou v ordinaci. Připravené otázky si respondenti na kontroly nosí pouze občas a jsou vždy zodpovězeny.

Průměrné výsledky  $HbA_{1c}$  u pacientů DM1 poučených o dietě jen v ordinaci od lékaře a sestry jsou  $64 \pm 15$  mmol/mol, pouze nutriční terapeutkou  $59 \pm 19$  mmol/mol a v případě poučení všemi uvedenými výše uvedenými  $58 \pm 22$  mmol/mol.

Průměrně hodnotí respondenti vlastní edukaci o diabetu v případě DM1 známou 2, v případě DM 2 známou 3 z pěti stupňové škály, kdy 1 je nejlepší hodnocení a 5 nejhorší. Jako nedostatečnou edukaci hodnotilo 7 pacientů s DM 2, kteří hodnotili také svůj stav jako horší proti předchozímu roku. V ordinaci lékaře strávili v průměru 15 minut.

**Závěr:** Většina respondentů, pacientů s DM úroveň edukace vnímá jako průměrnou, pozitivně lze hodnotit dostatečnou frekvenci vyšetření hodnot  $HbA_{1c}$ . Zajímavým, byť nesignifikantním, zjištěním je rozdíl v nižší reportované hodnotě  $HbA_{1c}$  u pacientů poučených o dietě též nutriční terapeutkou.

## P21

### KROKOVÁ ZÁTĚŽ U PACIENTŮ S DIABETES MELLITUS 1. TYPU A HODNOCENÍ VLIVU MÍRY A INTENZITY CHŮZE NA HODNOTU GLYKEMIE

Holubová A.<sup>1</sup>, Janíčková Žďárská D.<sup>2</sup>, Oulická M.<sup>3</sup>, Mužík J.<sup>1,4</sup>, Mužný M.<sup>1</sup>, Poláček M.<sup>1</sup>, Jagerová J.<sup>1</sup>, Fiala D.<sup>1</sup>, Hána K.<sup>1</sup>, Smrčka P.<sup>1</sup>, Kvapil M.<sup>2</sup>, Arsand E.<sup>5</sup>, Brož J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakulta biomedicínského inženýrství, ČVUT, Praha

<sup>2</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

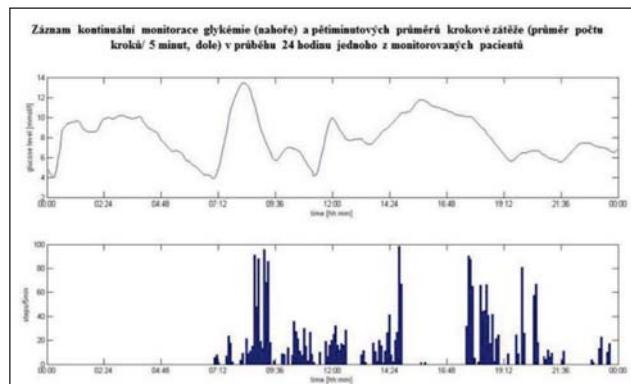
<sup>3</sup>1. LF UK, Praha

<sup>4</sup>Centrum podpory aplikacních výstupů a spin-off firem Děkanátu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

<sup>5</sup>Norwegian Centre for Integrated Care and Telemedicine (NST), University Hospital of North Norway, Tromsø, Norway  
Department of Computer Science, Arctic University of Norway, Tromsø, Norway

**Úvod:** Výsledná metabolická kompenzace diabetes mellitus 1. typu je odrazem řady faktorů. Mezi ty nejvlivnější patří množství sacharidů v jídle, dávka inzulinu a míra fyzické aktivity. Nejběžnější fyzickou aktivitou je chůze. Vedle pozitivního ovlivnění kardiovaskulárního rizika může s ohledem na svoji míru a intenzitu ovlivnit i aktuální hodnotu glykemie. Primárním cílem studie bylo zjištění denní krokové zátěže pacientů s diabetes mellitus 1. typu. Sekundárním cílem pak byla analýza jejího vztahu k aktuální glykemii a pokus o identifikaci krokové zátěže, která se již na ovlivnění glykemie markantněji projevuje. Takové zjištění by zlepšilo informovanost pacientů o vlivu intenzity krokové zátěže na glykemii a snížilo tak riziko hypoglykemie. Dalším cílem bylo zjistit, zda se mezi jednotlivými dny kroková zátěž liší a zda tato odlišnost koreluje s hodnotami glykemii, a nepřímo tak

P21. Holubová



například zjistit, zda na tuto odlišnosti pacient dokáže reagovat změnou léčby (dávky inzulinu či množství sacharidů).

**Metodika:** Do studie bylo zařazeno 34 pacientů s diabetes mellitus 1. typu (20 žen a 14 mužů). Každý pacient byl vybaven elektronickým krokoměrem Flex (Fitbit, Inc.) a kontinuálním monitorovacím systémem Guardian REAL-Time (Medtronic Inc.). Přesnost zvoleného krokoměru byla ověřena vlastní provedenou ministudií. Ke statistickému a modelovému zpracování dat byly využity vícenásobná regresní analýza a GAM (Generalized additive model).

**Výsledky:** V průměru byl systém pacienty užíván po  $5,82 \pm 0,89$  dne, celkem bylo hodnoceno 120 celodenních záznamů. Průměrný počet kroků na pacienta byl  $10\ 507 \pm 3398/24$  hodin, nejnižší denní průměr kroků mezi pacienty byl 4241, nejvyšší 18 367. Prokazujeme negativní korelace mezi průměrným počtem kroků/den a průměrnou denní hodnotou glykemii.

**Závěr:** Kroková zátěž mezi pacienty je velmi odlišná. Provedené modelace ukazují na vztah mezi průměrným počtem kroků za den a průměrnou denní hodnotou glykemii. Vztah mezi počtem kroků a aktuální změnou glykemie nenalezáme. Důvodem může být i dobrá edukovanost pacientů stran fyzické zátěž, kteří vliv intenzivnější krokové zátěže anulují úpravou léčby.

P22

**SUBANALÝZA VÝSLEDKŮ EXTELENZE TERAPIE DPP-4 INHIBITORY O BAZÁLNÍ INZULIN. NEINTERVENČNÍ OBSERVAČNÍ PROJEKT PROROK**

Kvapil M.

*Interní klinika, Fakultní nemocnice v Motole a 2. LF UK, Praha*

**Úvod:** Projekt PROROK měl charakter neintervenčního, prospektivního, multicentrického observačního projektu s délkou trvání 6 měsíců, jehož cílem byla kvantifikace významu rozdílu mezi glykemii nalačno a postprandiálně pro úspěšnost léčby analogy GLP, resp. léčby inzulinem bazálním (skupina EB), pre-mixovaným nebo kombinací bazálního a bolusového inzulinu. Část pacientů byla původně léčena kombinací perorálních antidiabetik, jejímž základem byl inhibitor DPP-4. Z hlediska patofyziologie se jeví jednou z možností extenze této terapie při nedostatečném efektu přidání bazálního analoga inzulinu. Předkládaná subanalýza hodnotí účinnost tohoto postupu v reálné praxi.

**Metodika:** Do projektu byli zařazeni pacienti, jejichž glykovaný hemoglobin byl vyšší než 6 % a u nichž se ošetřující lékař rozhodl pro intenzifikaci jedním z výše uvedených způsobů. Zaznamenány byla základní antropometrická a laboratorní data, glykemie nalačno (FG) a postprandiálně (PPG), glykovaný hemoglobin ( $\text{HbA}_{1c}$ ) a způsob léčby. Kontrolní data byla zaznamenána po 3 a 6 měsících. Pro subanalýzu jsme zvolili podskupiny pacientů, kteří měli na vstupu zaznamenanou terapii inhibitorem DPP-4 v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky, k této terapii jim byl přidán bazální inzulinový analog a současně inhibitor DPP-4 byl zaznamenán v terapii i při poslední kontrole po 6 měsících. Statistické hodnocení bylo provedeno Wilcoxovým testem.

**Výsledky:** 4561 pacientů bylo zařazeno do konečného vyhodnocení s kompletními daty (EB 1378). Ze základního souboru bylo vybráno 110 osob splňujících kritéria metodiky. Změny glykemie nalačno, postprandiálně a glykovaného hemoglobinu jsou významné na hladině  $< 0,001$ . Změny hmotnosti, BMI a diference mezi glykemii nalačno a postprandiálně nejsou statisticky významné.

**Závěr:** Subanalýza neintervenčního, prospektivního projektu PROROK přinesla podrobné zhodnocení využití potenciálu

P22. Kvapil. Tabulka

EB s inhibitory DPP-4	0. měsíc	3. měsíc	6. měsíc	Rozdíl mezi 6. a 0. měsícem	Rozdíl mezi 3. a 0. měsícem
Charakteristika	Medián (min-max)	Medián (min-max)	Medián (min-max)	Medián (min-max)	Medián (min-max)
Hmotnost (kg)	90 (58–127)	90 (55–127)	90 (56–128)	-1 (-10–6)	0 (-9–6)
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	30,2 (20,3–45,5)	30,1 (20,0–45,5)	30,0 (19,6–45,5)	-0,2 (-2,7–2,2)	0,0 (-2,5–1,9)
Obvod pasu (cm)	100 (70–126)	100 (70–126)	99 (70–128)	0 (-7–14)	0 (-10–16)
Glykemie nalačno ( $\text{mmol}/\text{l}$ )	9,8 (6,1–18,1)	7,5 (4,2–10,9)	6,5 (4,4–13)	-2,8 (-9,6–1,4)	-2,0 (-8,7–2,0)
Glykemie po jídle ( $\text{mmol}/\text{l}$ )	12,1 (7,0–20,0)	9,8 (5,6–15,0)	8,5 (5,9–14,7)	-3,2 (-11,8–5,8)	-2,1 (-8,4–2,5)
Diference v glykemii ( $\text{mmol}/\text{l}$ )	1,8 (-6,8–6,1)	1,8 (-1,5–6,2)	1,8 (-3,1–5,2)	-0,3 (-6,3–8,9)	0,0 (-4,3–5,9)
$\text{HbA}_{1c}$ (%) (IFCC))	7,0 (6,1–9,6)	6,2 (4,2–9,1)	5,7 (3,4–8,0)	-1,3 (-3,9–0,7)	-0,8 (-2,8–2,9)

přidání bazálního analoga k terapii založené na inhibitorech DPP-4 v reálné praxi. Během 6 měsíců došlo k významnému zlepšení kompenzace (zlepšení glykovaného hemoglobinu o 1,1 %) v souvislosti s poklesem glykemie nalačno.

*Práce vznikla s podporou Diabetické asociace České republiky ([www.diabetickaasociace.cz](http://www.diabetickaasociace.cz)).*

## P23

### VLIV ÚČASTI V KLINICKÉ STUDII TYPU TREAT-TO-TARGET NA DLOUHODOBOU KOMPENZACI PACIENTŮ S DIABETEM 2. TYPU

Edelsberger T., Ženožičková H., Prokopová I.

Privátní diabetologická ambulance Krnov

**Úvod:** Princip postupné titrace dávky zvaný *treat-to-target* (TTT) je uznávaným standardem při iniciovní či udržovací léčbě dlouhodobě působícími analogy inzulinu. Aplikace tohoto principu do reálné ambulantní praxe však není ani po několika letech zkušeností s témito inzuliny zcela etablována. Empirická zkušenosť našeho pracoviště s pacienty, kteří se účastnili klinických studií, během nichž se naučili důsledně uplatňovat režim *treat-to-target* při titraci dávek bazálních analog inzulinu na základě pravidelného self-monitoringu lačných glykemií, nás vedla k provedení této retrospektivní analýzy.

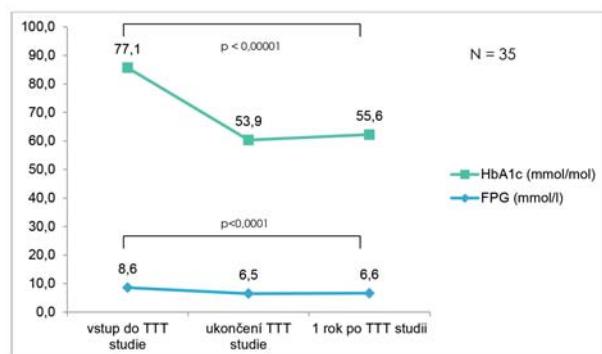
**Cíl:** Posoudit význam důsledného uplatnění titrace bazálních analog inzulinu v režimu *treat-to-target* na zlepšení dlouhodobé kompenzace pacientů s diabetem 2. typu.

**Metodika:** Byla shromážděna data od všech pacientů (N = 35), kteří byli v letech 2012–2013 zařazeni na našem pracovišti do 3 různých klinických studií III. fáze. Jednalo se o klinické studie v délce trvání 6–12 měsíců, které zkoumaly účinek léčby bazálních analog inzulinu u pacientů s diabetem 2. typu prostřednictvím režimu samostatné titrace dávky podle lačné glykemie. Zhodnotili jsme kompenzaci pacientů před vstupem do studie, bezprostředně po jejím ukončení a s odstupem 12 měsíců od ukončení klinické studie.

**Výsledky:** Průměrný vstupní glykovaný hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) před zahájením režimu TTT byl 77,2 mmol/mol, bezprostředně

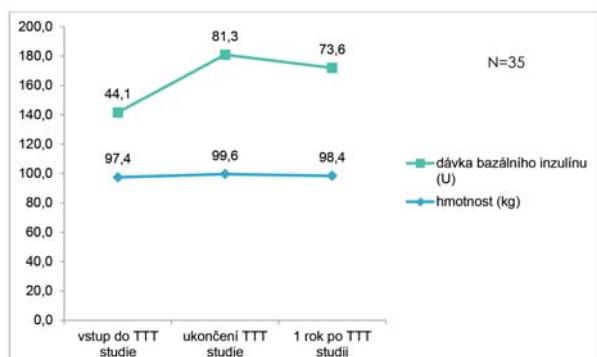
## P23. Edelsberger. Graf 1

Srovnání HbA<sub>1c</sub> a FPG



## P23. Edelsberger. Graf 2

Srovnání denní dávky bazálního analoga a tělesné hmotnosti



po ukončení klinické studie 53,9 mmol/l a 12 měsíců od ukončení sledování v klinické studii 55,6 mmol/l. Glykemie nalačno (FPG) před zahájením klinické studie činila u zařazených pacientů 8,6 mmol/l, bezprostředně po ukončení klinické studie 6,5 mmol/l a 12 měsíců od ukončení byla průměrná lačná glykemie 6,6 mmol/l. Jak v případě HbA<sub>1c</sub>, tak i FPG byl rozdíl mezi počáteční hodnotou a průměrem po 12 měsících

## P23. Edelsberger. Shrnutí výsledků (N = 35)

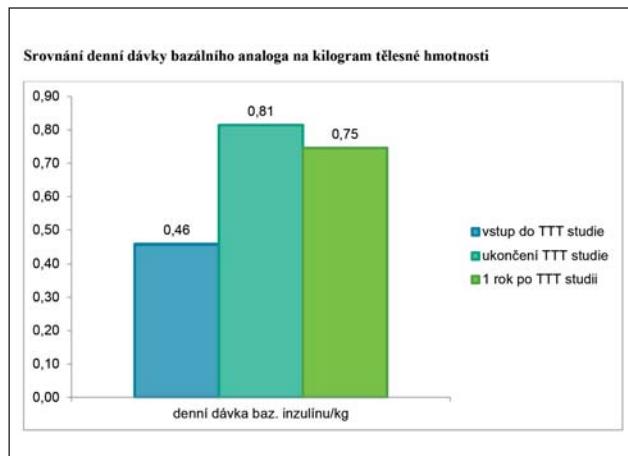
Kategorie	Průměr	Min.	Max.	Medián	SD	95% interval spolehlivosti
věk pacientů v letech	62,9	48	82	64	7,3	60,5–65,3
délka trvání diabetu v letech	14,1	5	39	13	8,5	11,3–16,9
hmotnost (1) kg	97,4	74,1	124,6	96,8	12,5	93,3–101,6
hmotnost (2) kg	99,6	71,0	128,3	101,5	13,7	95,1–104,1
hmotnost (3) kg	98,4	70,6	124,6	100,0	13,4	93,9–102,8
HbA <sub>1c</sub> (1) mmol/mol	77,2	54	103	77	12,7	73,0–81,3
HbA <sub>1c</sub> (2) mmol/mol	53,9	37	68	54,5	8,2	51,1–56,6
HbA <sub>1c</sub> (3) mmol/mol	55,6	38	81	56,0	11,5	51,8–59,5
FPG (1) mmol/l	8,6	4,9	13,2	8,4	2,0	7,9–9,2
FPG (2) mmol/l	6,5	4,1	12,7	6,1	1,7	5,9–7,0
FPG (3) mmol/l	6,6	4,2	14,6	6,4	2,0	6,0–7,3

(1) vstup do klinické studie typu *treat-to-target*

(2) ukončení klinické studie (6 měsíců)

(3) 1 rok po ukončení klinické studie

P23. Edelsberger. Graf 3



od ukončení klinické studie statisticky signifikantní ( $p < 0,0001$ , resp.  $p > 0,001$ ). Tělesná hmotnost se mezi zahájením a ukončením sledování v rámci klinických studií u pacientů mírně zvýšila – z průměrných 97,4 kg na 99,6, zatímco během dalších 12 měsíců ve standardním ambulantním režimu nepatrně poklesla na 98,4 kg.

**Závěr:** Zlepšená kompenzace diabetu, které bylo dosaženo během klinické studie na základě titrace dávky dlouhodobě působících inzulinových analogů v režimu TTT, byla zachována i rok po ukončení sledování. Během těchto 12 měsíců byla již frekvence ambulantních kontrol standardní, tzn. každé 3–4 měsíce, a pacienti nebyli opakovaně reedukováni ve smyslu dodržování principu titrace dávky inzulinu na základě lačné glykemie, nicméně jim byla ponechána volnost tuto titraci nadále samostatně provádět. U žádného ze zahrnutých pacientů během následného 12měsíčního období nedošlo k výskytu závažné hypoglykemie. Důsledné uplatňování principu TTT u pacientů s diabetem 2. typu léčených dlouhodobě působícími analogy inzulinu je v podmínkách běžné ambulantní praxe smysluplné a proveditelné. Podmínkou je intenzivní a důsledná edukace a zvýšená frekvence osobních či telemedicínských kontrol v průběhu prvních týdnů po nasazení inzulinu, k dosažení cílových hodnot lačné glykemie v časovém horizontu 1–3 měsíců a zároveň k správnému osvojení si samostatné titrace pacienty.

## P24

### KOMBINOVANÁ LÉČBA LIRAGLUTIDEM A KONTINUÁLNÍ PODKOŽNÍ INFUZÍ INZULINU ASPART U OSOB S DIABETEM 2. TYPU

Chlup R.<sup>1,2,3</sup>, Zálešáková H.<sup>3</sup>, Nádvorníková M.<sup>3</sup>, Smažáková L.<sup>3</sup>, Polcerová J.<sup>3</sup>, Šurajková E.<sup>3</sup>, Rampulová M.<sup>1</sup>, Zapletalová J.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ústav fyziologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

<sup>2</sup>interní klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>3</sup>Léčebný ústav Paseka – pracoviště Moravský Beroun (OLUNG)

<sup>4</sup>Ústav lékařské biofyziky Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

P24. Chlup. Tabulka 1: Vývoj HbA<sub>1c</sub>, tělesné hmotnosti a denní dávky inzulinu ve skupině 7 DM 2

Kontrola	HbA <sub>1c</sub> [mmol/mol]	Hmotnost [kg]	Inzulin celkem [m. j./d]
Před nasazením pumpy	88,6 ± 8,6 89,0 (75–104)	106,5 ± 17,2 102,8 (89–140)	77 ± 31 72 (34–134)
Při nasazení liraglutidu	85,2 ± 13,9 79,4 (75–112)	109,8 ± 16,3 101,4 (97–144)	75 ± 9 71 (62–89)
Za 3 měsíce od začátku léčby liraglutidem	71,0 ± 12,8 70,5 (57–89)	107,9 ± 17,1 99,6 (95–143)	75 ± 9 71 (62–89)
Za 9,9 (5,8–19) měsíců od začátku léčby liraglutidem	74,3 ± 22,4 65,8 (56,6–116,6)	111,1 ± 17,3 106,9 (97–144)	–

**Úvod:** Kontinuální subkutánní infuze inzulinu (CSII) a inkretinová analoga patří od roku 2010 k nadějným alternativám léčby diabetu 2. typu. Čtyřletá multicentrická randomizovaná studie Op2mise (2011–2014) ukazuje příznivý vliv CSII na redukci HbA<sub>1c</sub> v průběhu 6–12 měsíců od nasazení inzulinové pumpy. Další práce informují o vlivu inkretinových analogů na redukci HbA<sub>1c</sub> i tělesné hmotnosti.

**Cílem** naší pilotní monocentrické prospektivní studie je posoudit přínos liraglutidu (1,2 mg/d s. c.) u obézních osob s diabetem 2. typu (DM2), které byly předtím dlouhodobě léčeny metforminem a pomocí inzulinové pumpy inzulinem aspart.

**Metoda:** Bylo sledováno 7 DM2 (3 muži a 4 ženy) ve věku 53,0 (44–62) let, kteří ve tříměsíčních intervalech docházeli na kontroly a byli edukováni v intenzivním selfmonitoringu (3–4krát denně) na glukometru Calla, Wellion, Austria, a v obsluze inzulinové pumpy Paradigm VEO 754, Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA. Před nasazením pumpy byli všichni léčeni suplementárními dávkami inzulinu aspart, detemirem a metforminem. Léčba diabetu i dalších onemocnění (hypertenze, hyperlipoproteinemie apod.) byla upravována podle aktuálního stavu. Trvání CSII před nasazením liraglutidu bylo 2 (1–8) roky. Po přidání liraglutidu se dávkování inzulinu aspart ani podíl bazálních dávek a bolusu významně neměnily. Data jsou prezentována jako průměr ± SD a/nebo medián (min – max).

**Výsledky:** viz tabulka 1.

Spokojenosť probandů s inzulinovou pumpou byla dobrá. V průběhu léčby pumpou poklesl HbA<sub>1c</sub>, i když denní dávka inzulinu byla snížena. Za tři měsíce po nasazení liraglutidu docházelo k dalšímu poklesu HbA<sub>1c</sub> ( $N = 7$ ,  $p = 0,047$ , Wilcoxonův párový test s Bonferroniho korekcí) a většinou i tělesné hmotnosti, avšak během následujících měsíců bylo v některých případech registrováno zhoršení těchto ukazatelů.

**Závěr:** Souběžná léčba metforminem, inkretinovým preparátem a kontinuální podkožní infuzí rychlého inzulinového analogu se jeví jako příznivá alternativa pro zvládnutí vleklé dekompenzace DM2 u obézních osob. Jsou žádoucí další studie.

Podporováno OLÚ Paseka, LFUP v Olomouci a FNOL.

## P25

### STIMULOVANÁ C-PEPTIDOVÁ SEKRECE U NEUSPOKOJIVÉ KOMPENZOVANÝCH DIABETIKÚ 2. TYPU SE ZACHOVA- LOU LAČNOU C-PEPTIDOVOU SEKRECÍ

Wildová E.<sup>1,2,3</sup>, Dlouhý P.<sup>1,3</sup>, Anděl M.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy 3. LF UK, Praha

<sup>2</sup>II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

<sup>3</sup>Ústav výživy 3. LF UK, Praha

**Úvod:** Řada studií ukazuje, že metabolická kompenzace u diabetu 2. typu je nepřímo úměrná stimulované endogenní inzulinové, resp. C-peptidové sekreci. Naším cílem bylo kvantifikovat C-peptidovou sekreci po podání syrovátkových proteinů (oW) v kontextu s C-peptidovou sekrecí po podání glukózy (oGTT) u pacientů s diabetes mellitus 2. typu s glykovaným hemoglobinem (HBA<sub>1c</sub>) mezi 60–70 mmol/mol a nad 70 mmol/mol.

**Metodika:** Do studie bylo zařazeno celkem 21 pacientů s diabetes mellitus 2. typu nad 65 let věku, s nadváhou, ve směsi neuspokojivě kompenzovaných na režimových opatřeních a metforminu. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin dle HBA<sub>1c</sub>. Jedenáct pacientů mělo HBA<sub>1c</sub> mezi 60–70 mmol/mol a deset mělo HBA<sub>1c</sub> nad 70 mmol/mol. Byly provedeny dva perorální testy – test se 75 g syrovátkových proteinů (oW) a test se 75 g glukózy (oGTT). Syrovátkové proteiny byly podány ve formě koncentrátu WPC80. Ve vzorcích žilní krve byl stanoven sérový C-peptid a plazmatická glykemie s odběrem v čase 0 minut (lačná hodnota), 30, 60, 90, 120 a 180 minut po podání. Více než dvojnásobné zvýšení lačné C-peptidové hodnoty bylo zhodnoceno jako „zachovalá stimulovaná C-peptidová sekrece“, a naopak zvýšení maxima do dvojnásobku lačné hodnoty bylo zhodnoceno jako „nezachovalá stimulovaná C-peptidová sekrece“.

**Výsledky:** Pomocí oW, stejně jako oGTT bylo možné zhodnotit ve všech případech testovaných subjektů zachovalou i nezachovalou C-peptidovou sekreci. Maximum hodnoty stimulované C-peptidové sekrece bylo u oW o 26 % nižší než u oGTT ( $p < 0,05$ ). Ve skupině pacientů s HBA<sub>1c</sub> mezi 60–70 mmol/mol byla nalezena stimulovaná C-peptidová sekrece u 9 pacientů a ve skupině s HBA<sub>1c</sub> nad 70 mmol/mol byli nalezeni 3 pacienti. Podání oW nevedlo k vzestupu postprandiální glykemie.

**Závěr:** Vyšetření oW vedlo k podobně reprodukovatelným výsledkům jako oGTT. Podání oW však nevedlo k vzestupu glykemie, která byla po oGTT zřetelná. Zhodnocení stimulované C-peptidové sekrece se zdá být důležitou informací, která doplňuje hodnotu glykemie a HBA<sub>1c</sub> a může tak přispět k individuálnímu nastavení léčby u neuspokojivě kompenzovaných pacientů s diabetes mellitus 2. typu.

Podpořeno grantem NAZV 101B090.

## P26

### HYPERGLYKÉMIE NALAČNO A NES (NIGHT EATING SYNDROM) U OBÉZNYCH DIABETIKOV – POMÔŽU NÁM PSYCHIATRI?

Prádavková D., Kantárová D., Červeň P., Mokáň M.

I. interná klinika Jesseniovej lekárskej fakulty UK, Martin

**Úvod:** Na Slovensku je cca 300 tisíc známych diabetikov, z toho má 70–80 % nadhmotnosť a obezitu. Až 9 % pacientov

s cukrovkou má zároveň poruchu z oblasti afektívneho spektra a až 31 % trpí na depresiu. Práve depresia a stres sú najväčšie dôvody vzniku NES (night eating syndrome), ktorý sa vyskytuje v 10,0 % u obéznych pacientov a je preč typická konzumácia 25 % dennej dávky jedla po 19.00 hod., po večeri, alebo aspoň dve epizódy nočného konzumu za týždeň. V skupine obéznych diabetikov sme chceli posúdiť prítomnosť tejto poruchy a jej metabolický dopad.

**Súbor a metodika:** Do súboru sme zaradili 61 ambulantných pacientov, 37 mužov a 24 žien, s diabetom mellitom 2. typu a obezitou definovanou BMI (body mass index) nad 30 kg/m<sup>2</sup>. U všetkých sme stanovili telesnú výšku, hmotnosť, bol vypočítaný BMI v kg/m<sup>2</sup>, zmeraný obvod pása v cm, realizované bioelektrické impedančné meranie viscerálneho tuku (VT), vykonané laboratórne odberry na glykériu nalačno, celkový cholesterol, HDL-chol (high density lipoprotein cholesterol), LDL-chol (low density cholesterol), TAG (triacylglyceroly), plazmatický kortisol a GHbA1 (glykovaný hemoglobín A1). Pacienti vyplnili štrukturovaný dotazník Night eating questionnaire, zameraný na dôkaz nočného jedenia so 16 otázkami s rôznobodovým ohodnotením odpovedí, u jedincov, ktorí dosiahli 25 bodov a viac, sme predpokladali prejavy syndrómu nočného jedenia. Získané výsledky sme spracovali Pearsonový korelačným testom.

**Výsledky:** Zistili sme 9,7% výskyt NES u mužov a 12,5% výskyt u žien s diabetom a obezitou so signifikantným vzostupom ranných glykérií [(muži s NES/muži bez NES = 10,1/6,7 mmol/l), (ženy s NES/ženy bez NES = 9,4/6,8 mmol/l)] a VT oproti skupine bez NES [(muži s NES/muži bez NES = 173,4/119,8 cm<sup>2</sup>), (ženy s NES/ženy bez NES = 189,4/126,8 cm<sup>2</sup>]]. Ženy s NES mali vyšší GHbA1 oproti mužom s NES (7,0 % vs. 5,9 % IFCC). Zistili sme výraznejšiu pozitívnu koreláciu medzi VT a plazmatickým kortizolom u mužov a žien s NES ( $r = 0,808/0,620$ ) oproti jedincom bez NES ( $r = 0,243/0,153$ ). Nezistili sme výraznejšie odchylky v lipidograme u oboch skupín.

**Záver:** Príčinou ranných hyperglykémií u obéznych diabetikov môže byť NES, ktorý sme potvrdili u 9,7 % mužov a 12,5 % žien s obezitou a diabetom. Treba naň myslieť po vylúčení klasických etiologických príčin hyperglykémií a narastajúcej obezity. V liečbe sa ukazujú prínosné SSRI – selektívne inhibitory spätného vychytávania serotoninu.

Táto práca bola podporená projektom Zvýšenie možnosti kariérneho rastu vo výskume a vývoji v oblasti lekárskych vied, ITMS: 26110230067, spolufinancovaných zo zdrojov EÚ a Európskeho sociálneho fondu.

P27

## CHOVÁNÍ PACIENTŮ S DIABETES MELLITUS 1. TYPU V SOUVISLOSTI S ŘÍZENÍM MOTOROVÉHO VOZIDLA – VÝSLEDKY DOTAZNÍKOVÉHO ŠETŘENÍ

Pospíšilová L.<sup>1</sup>, Fedáková Z.<sup>1</sup>, Janíčková Žďárská D.<sup>1</sup>, Vích D.<sup>2</sup>, You J. Y.<sup>2</sup>, Brabec M.<sup>3</sup>, Špitálníková S.<sup>4</sup>, Zemanová J.<sup>5</sup>, Doničová V.<sup>6</sup>, Kvapil M.<sup>1</sup>, Polák J.<sup>7</sup>, Rahelić D.<sup>8</sup>, Brož J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>2. LF UK, Praha

<sup>3</sup>Ústav informatiky Akademie věd ČR, Praha

<sup>4</sup>Diabetologické ambulance, Hlinsko a Chrudim

<sup>5</sup>Diabetologická ambulance, Plzeň

<sup>6</sup>Diabetologická a interní ambulance, Košice

<sup>7</sup>Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, II. interní klinika FNKV a 3. lékařská fakulta UK v Praze

<sup>8</sup>Oddělení endokrinologie, diabetu a metabolických onemocnění, Fakultní nemocnice Dubrava, Záhřeb, Chorvatsko

**Úvod:** Hypoglykemie v průběhu řízení motorového vozidla může mít fatální důsledky. Proto byl vytvořen soubor doporučení pro pacienty léčené inzulinem, jejichž cílem je minimalizovat riziko hypoglykemie za volantem. Cílem studie je pomocí dotazníkového šetření prověřit reálné chování pacientů v souvislosti s řízením motorových vozidel, zjistit míru, s jakou jsou tato pravidla dodržována, a odhadnout tak riziko hypoglykemie v průběhu řízení.

**Metodika:** K šetření byl použit anonymní webový strukturovaný adaptovaný dotazník podle Gravellinga. Osloveno bylo celkem 1456 pacientů užívajících pro komunikaci s lékařem e-mail z 5 diabetologických ordinací, dotazník vyplnilo 820 (56,2 %) respondentů. Hodnoceno bylo 663 zodpovězených dotazníků od pacientů s DM 1. typu a DM 2. typu léčených inzulinem či kombinací inzulinu a perorálních antidiabetik, průměrný věk pacientů byl  $42 \pm 16,3$  roku, doba trvání diabetu  $17,2 \pm 10,2$  roku, mužů bylo 430, žen 233.

**Z výsledků:** Jednu až dvě mírné hypoglykemie během řízení za poslední rok přiznává 23,1 % respondentů, tři až pět hypoglykemií 7,3 %, více než 5 hypoglykemií 8,3 % respondentů. Jednu až dvě těžké hypoglykemie během řízení přiznává 2,1 %, dvě až pět těžkých hypoglykemií přiznává 0,8 % respondentů. Vždy má při jízdě glukometr 56 % respondentů, před každou jízdou si glykemii změří 17,9 % pacientů, do třiceti minut po hypoglykemii v jízdě pokračuje 74 % respondentů. V průběhu řízení si glykemii měří často 5,1 % respondentů, pouze v případě, že se cítí špatně či mají příznaky hypoglykemie 26,7 % respondentů.

**Závěr:** Reálné chování pacientů s diabetes mellitus 1. typu během řízení vozidla neodpovídá příslušným doporučením. Edukace s ohledem na bezpečnost řízení motorového vozidla v souvislosti s léčbou inzulinem by měla být součástí základní edukace a měla by se pravidelně opakovat.

*Studie je součástí mezinárodního projektu DIADRIVING.*

P28

## OBAVA ZE ZTRÁTY ŘIDIČSKÉHO PRŮKAZU NEGATIVNĚ OVLIVŇUJE ROZHODOVÁNÍ O PŘIZNÁNÍ TĚŽKÝCH HYPOGLYKEMIÍ OŠETŘUJÍCÍMU LÉKAŘI – VÝSLEDKY DOTAZNÍKOVÉHO ŠETŘENÍ

Fedáková Z.<sup>1</sup>, Pospíšilová L.<sup>1</sup>, Janíčková Žďárská D.<sup>1</sup>, Vích D.<sup>2</sup>, You J. Y.<sup>2</sup>, Brabec M.<sup>3</sup>, Špitálníková S.<sup>4</sup>, Zemanová J.<sup>4</sup>, Doničová V.<sup>5</sup>, Hlaďo P.<sup>7</sup>, Kvapil M.<sup>1</sup>, Polák J.<sup>8</sup>, Rahelić D.<sup>9</sup>, Brož J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>2. LF UK, Praha

<sup>3</sup>Ústav informatiky Akademie věd ČR, Praha

<sup>4</sup>Diabetologické ambulance, Hlinsko a Chrudim

<sup>5</sup>Diabetologická ambulance, Plzeň

<sup>6</sup>Diabetologická a interní ambulance, Košice

<sup>7</sup>Mendelova univerzita, Brno

<sup>8</sup>Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, II. interní klinika FNKV a 3. lékařská fakulta UK v Praze

<sup>9</sup>Oddělení endokrinologie, diabetu a metabolických onemocnění, Fakultní nemocnice Dubrava, Záhřeb, Chorvatsko

**Úvod:** Hypoglykemie v průběhu řízení motorového vozidla může mít fatální důsledky. Od roku 2011 platí nová zákoná úprava, která přikazuje odebrání způsobilosti pro řízení motorových vozidel pacientům se dvěma těžkými hypoglykemiemi v průběhu posledních 12 měsíců. Cílem našeho šetření bylo zjistit, zda obava ze ztráty způsobilosti pro řízení motorových vozidel nemůže vést k zatajování těžkých hypoglykemii před ošetřujícím lékařem.

**Metodika:** K šetření byl použit anonymní webový strukturovaný adaptovaný dotazník podle Gravellinga. Osloveno bylo celkem 1456 pacientů užívajících pro komunikaci s lékařem e-mail z 5 diabetologických ordinací, dotazník vyplnilo 820 (56,2 %) respondentů. Hodnoceno bylo 663 zodpovězených dotazníků od pacientů s DM 1. typu a DM 2. typu léčených inzulinem či kombinací inzulinu a perorálních antidiabetik, průměrný věk pacientů byl  $42 \pm 16,3$  roku, doba trvání diabetu  $17,2 \pm 10,2$  roku, mužů bylo 430, žen 233. Ke hodnocení prvků, které ovlivňují rozhodování, byla použita metoda klasifikačních a regresních stromů (CART).

Kromě dalších otázek byli pacienti tázáni:

1. V případě, že bych prodělal/a těžkou hypoglykemii, oznamil/a bych to svému lékaři, přestože by mi mohl být odebrán řidičský průkaz. **Možnosti odpovědi:** Zcela souhlasím – Spiše souhlasím – Nemám vyhraněný názor – Spiše nesouhlasím – Zcela nesouhlasím.

2. Diabetik, který prodělá těžkou hypoglykemii, by měl tu skutečnost oznámit svému lékaři, přestože by pro něj toto oznámení mohlo znamenat odebrání řidičského průkazu. **Možnosti odpovědi:** Zcela souhlasím – Spiše souhlasím – Nemám vyhraněný názor – Spiše nesouhlasím – Zcela nesouhlasím.

**Výsledky:** V případě, že by mělo přiznání těžké hypoglykemie za následek odebrání způsobilosti k řízení motorových vozidel, by tuto hypoglykemii určitě nepřiznalo 10,7 % respondentů, spíše nepřiznalo 11,7 %, určitě přiznalo 24,4 % a spíše přiznalo 23,8 % respondentů (otázka č. 1). Nerozhodnutých bylo 29,4 % respondentů. Četnost odpovědí na jednotlivé možnosti této otázky byla v korelací s četnostmi odpovědí na otázku obecné povahy (č. 2). Mezi rozhodující prvky pro přiznání či nepřiznání těžké hypoglykemie se na základě další analýzy jeví především potřeba vozidla pro výkon povolání, ti, kteří k povolání vozidlo

potřebují, by spíše těžkou hypoglykemií nepřiznali, a naopak. Ve skupině nerozhodnutých je velké procento těch, kteří vozidlo k povolání potřebují, lze se tedy domnívat, že určitá část z nerozhodnutých by též těžkou hypoglykemii přiznat nemusela.

**Závěr:** Obava ze ztráty způsobilosti pro řízení motorových vozidel může u nezanedbatelného počtu pacientů vést k zatajení těžkých hypoglykemii před ošetřujícím lékařem, což může mít negativní konsekvence pro rozhodování o jejich léčbě. Jedním z důležitých důvodů pro zatajení je potřeba automobilu pro výkon povolání, ať již jde o nutnost dopravy do zaměstnání, či se přímo jedná o řidiče z povolání.

*Studie je součástí mezinárodního projektu DIADRIVING.*

## P29

### ANALÝZA DOSAHOVANÝCH HODNOT GLYKEMIE A JEJICH VZTAHU K BAZÁLNÍM DÁVKÁM INZULINU U PACIENTŮ S DIABETES MELLITUS 1. TYPU LÉČENÝCH POMOCÍ INZULINOVÉ PUMPY – HLEDÁNÍ OPTIMÁLNÍHO NOČNÍHO NASTAVENÍ NA ZÁKLADĚ KONTINUÁLNÍ MONITORACE GLYKEMIE

Brož J.<sup>1</sup>, Brabec M.<sup>2</sup>, Janíčková Žďárská D.<sup>1</sup>, You J. Y.<sup>3</sup>, Rahelič D.<sup>4</sup>, Krupička R.<sup>5</sup>, Kvapil M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

<sup>2</sup>Ústav informatiky Akademie věd ČR, Praha

<sup>3</sup>2. LF UK a FN v Motole, Praha

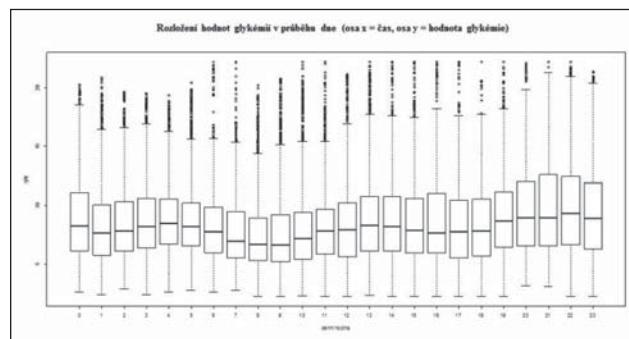
<sup>4</sup>Oddělení endokrinologie, diabetu a metabolických onemocnění, Fakultní nemocnice Dubrava, Záhřeb, Chorvatsko

<sup>5</sup>Katedra biomedicínské informatiky, Fakulta biomedicínského inženýrství, ČVUT, Praha

**Úvod:** Řada nemocných s diabetes mellitus 1. typu léčených pomocí inzulinové pumpy (CSII) cílových hodnot metabolické kompenzace ( $HbA_{1c}$ ) nedosahuje. Na vině může být řada faktorů a mezi nimi i vliv neúplně optimálně nastavených bazálních dávek. Cílem práce je analýza dosahovaných hodnot glykemie a nastavení bazálních dávek inzulinu zejména v nočních hodinách a dále pokus o nalezení časového vztahu mezi hodnotou glykemie a příslušným nastavením bazální dávky. Tedy snaha nalézt optimální časovou vzdálenost umožňující lepší kontrolu nastavování a změn bazální dávky s ohledem na předpokládanou výslednou hodnotu glykemie.

**Soubor a metodika:** Do studie bylo zahrnuto 30 pacientů s DM 1. typu (18 žen a 12 mužů) léčených pomocí inzulinové pumpy, s průměrným věkem  $38,3 \pm 12,1$  roku, s průměrným trváním diabetu  $8,9 \pm 6,1$  roku a průměrným  $HbA_{1c}$   $64 \pm 18$

## P29. Brož. Obrázek.



mmol/mol. Celkem bylo provedeno 4080 hodin kontinuálního měření, tedy průměrně 5 dnů a 16 hodin na 1 pacienta. Ke statistickému a modelovému zpracování dat byly využity vícenásobná regresní analýza, metoda K-průměrů (K-means) a GAM (Generalized additive model, metoda thin plate spline). Pro porovnání modelů byla použita metoda AIC (Akaike information criterion).

**Výsledky:** Nejnižších středních hodnot glykemie bylo dosaženo v období mezi 8. a 9. hodinou ranní, od tohoto období mají hodnoty glykemii vzestupnou tendenci (viz obr.). Největší rozptyl má nastavení bazálních dávek mezi 4. a 7. hodinou ranní, formalizovaným shlukováním vícerozměrných dat jsou rozneznatelné 3 základní typy nastavení, z nichž pouze jeden koresponduje s obecnou představou o fyziologických hladinách kontraregulačních hormonů. Předběžné výsledky naznačují, že časová vzdálenost mezi bazální dávkou inzulinu a glykemii, kterou ovlivňuje, je minimálně 60 min.

**Závěr:** Nejlepších hodnot glykemie dosahují pacienti v souboru mezi 8. a 9. hodinou ranní, dále mají glykemie stoupající tendenci. Jedním z vysvětlení může být to, že ráno se pacienti věnují diabetu (měření, úprava dávky) nejsystematičtěji. Předběžné výpočty ukazují, že časová vzdálenost mezi bazální dávkou a hodnotou glykemie, kterou ovlivňuje, je minimálně 60 min.

## P30

### SOUVISÍ U PACIENTŮ S DM1 KRÁTKODOBÁ VARIABILITA GLYKEMIE S DLOUHODOBÝM KOLÍSÁNÍM KOMPENZACE PODLE $HbA_{1c}$ ?

Pelcl T., Šoupal J., Fajmon M., Škrha J. jr., Škrha J. F., Prázný M.

3. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, 1. lékařská fakulta UK

**Úvod:** Výsledky některých studií naznačují, že krátkodobá glykemická variabilita i dlouhodobé kolísání  $HbA_{1c}$  jsou možné faktory rozvoje pozdních komplikací u pacientů s DM 1. typu. Data o možném vztahu mezi krátkodobým a dlouhodobým kolísáním kompenzace DM jsou však omezená. Cílem naší práce proto bylo analyzovat vzájemný vztah mezi krátkodobou glykemickou variabilitou (GV) a dlouhodobou variabilitou  $HbA_{1c}$  u pacientů s DM 1. typu a jejich možný vztah k mikrovaskulárním komplikacím.

**Metodika:** Do studie bylo zařazeno 38 pacientů (55 % muži, průměrný věk  $43 \pm 13$  let, průměrná délka trvání diabetu  $19 \pm 9$  let). Parametry krátkodobé GV (směrodatná odchylka SD, variační koeficient CV, MAGE, CONGA) byly vypočteny ze 14denního kontinuálního monitorování glukózy (CGM Dexcom, CGM iPro). Hodnoty  $HbA_{1c}$  byly rutinně měřeny v laboratoři VFN (Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, HPLC, analyzátor Variant II, data jsou uvedena v procentech IFCC) při běžných ambulantních kontrolách (průměrný počet kontrol  $33 \pm 13$ , průměrná délka sledování  $11 \pm 3$  let). Posuzovali jsme vztah variabilita  $HbA_{1c}$  ke krátkodobé GV u pacientů s očními ( $n = 19$ ) a s periferními neurologickými komplikacemi ( $n = 14$ ) a u pacientů bez komplikací.

**Výsledky:** Pacienti s mikrovaskulárními komplikacemi měli podle očekávání vyšší glykovaný hemoglobin než pacienti bez komplikací (7,57 % vs. 6,77 %,  $p = 0,02$ ). Ve skupině

námi vyšetřených pacientů jsme nenalezli žádný vztah mezi krátkodobou GV a dlouhodobým kolísáním HbA<sub>1c</sub> (CV glukózy vs. CV HbA<sub>1c</sub>: r = 0,27, NS; SD glukózy vs. SD HbA<sub>1c</sub>: r = 0,11, NS; CONGA, resp. MAGE vs. SD HbA<sub>1c</sub>: r = 0,11, resp. r = 0,07, NS). Po rozdělení pacientů podle míry kolísání HbA<sub>1c</sub> (SD HbA<sub>1c</sub> < 1,5 % nebo > 1,5 %) však bylo zjištěno, že ve skupině s vyšší variabilitou HbA<sub>1c</sub> (SD HbA<sub>1c</sub> > 1,5 %) se nacházelo celkem šest pacientů, z nichž pět (83 %) mělo retinopatiю.

**Závěr:** V naší pilotní studii nebyla nalezena žádná souvislost mezi krátkodobou glykemickou variabilitou a dlouhodobou variabilitou HbA<sub>1c</sub>. Pacienti s vyšší GV tedy neměli výrazně vyšší kolísání HbA<sub>1c</sub>. Vztah očních komplikací a dlouhodobé variability HbA<sub>1c</sub> byl již popsán ve studii DCCT, v naší studii patrně vlivem malého počtu osob ale nebyl statisticky významný. I přesto mělo v naší skupině retinopatiю 5 ze 6 pacientů se směrodatnou odchylkou HbA<sub>1c</sub> nad 1,5 % (15 mmol/M). Na základě našich výsledků se domníváme, že krátkodobá a dlouhodobá variabilita glykemie jsou na sobě nezávislé parametry, které je nutno i nadále zkoumat s cílem potvrdit nebo vyloučit jejich příčinnou souvislost s cévními komplikacemi u pacientů s diabetem.

*Studie byla podpořena výzkumným programem Univerzity Karlovy v Praze.*

### P31

#### JE DLOUHODOBÁ VARIABILITA GLYKOVARANÉHO HEMOGLOBINU PREDIKTIVNÍM FAKTOREM ROZVOJE MIKROVASKULÁRNÍCH KOMPLIKACÍ DIABETES MELLITUS?

Krčma M., Lacigová S., Čechurová D., Brožová J., Jankovec Z., Žourek M., Kašpárek J., Rušavý Z.

1. interní klinika FN a LF UK Plzeň

**Úvod:** Poslední léta se stále více hovoří o významu nefyziologických oscilací hladin glukózy (krátkodobých i dlouhodobých) a jejich přídatnému negativnímu vlivu na rozvoj komplikací diabetu. Některá data nasvědčují, že není podstatná jen aktuální hodina glykovaného hemoglobinu, ale i jeho kolísání mezi měsíci a roky, jako by se organismus byl schopen lépe adaptovat na mírně horší kompenzaci lépe než se vyrovnat se střídáním epizod kompenzace výborné a špatné. Dosud publikované práce sledovaly pacienty většinou po dobu 2–6 let, s použitím různých způsobů měření variabilitu.

**Metodika:** Zařazena byla retrospektivní data všech pacientů sledovaných v našem centru alespoň 10 let, u nichž byly k dispozici nejméně 3 hodnoty glykovaného Hb ročně. Konsekutivní data byla k dispozici u 342 pacientů s průměrným věkem 60 let, vyrvaným počtem mužů a žen a zhruba stejným počtem diabetiků 1. a 2. typu. Variabilita glykovaného hemoglobinu byla měřena dvěma způsoby – jednak prostým variačním koeficientem, jednak součtem absolutních hodnot jednotlivých odchylek, vyjádřeným v mřeži změny glykovaného Hb přepočtené na jeden rok. Oba parametry byly posuzovány zvlášť pro pacienty s přítomností (bez přítomnosti) diabetické retinopatie, mikroalbuminurie, nefropatie s proteinurí, diabetické senzitivní polyneuropatie dolních končetin a kardiovaskulární autonomní neuropatie (u části pacientů).

**Výsledky:** Ve všech skupinách pacientů s mikrovasculární komplikací byla zaznamenána významně vyšší variabilita glykovaného hemoglobinu, měřená oběma parametry ( $p < 0,001$  pro

všechny skupiny). Po adjustaci na dobu trvání diabetu, věk, typ diabetu a průměrnou hladinu glykovaného hemoglobinu tento vliv mizí a variabilita se statisticky významně neliší. Jediným rozdílem zůstává po adjustaci vyšší variabilita glykovaného hemoglobinu u skupiny pacientů s mikroalbuminurí (CV 12 %,  $\Delta$ HbA<sub>1c</sub> 17,8 mmol/mol/rok) proti pacientům bez diabetické nefropatie (CV 10 %,  $\Delta$ HbA<sub>1c</sub> 15,2 mmol/mol/rok), rozdíl je statisticky významný ( $p = 0,05$ , resp.  $p = 0,03$ ).

**Závěr:** Variabilitu je nutné měřit správným matematickým aparátém a identifikovat všechny ostatní zkreslující faktory. Přínos měření „čisté“ dlouhodobé variability glykovaného hemoglobinu v predikci orgánových komplikací diabetes mellitus je relativně malý a má spíše význam soustředit se na ostatní, z pohledu statistického i medicínského závažnější faktory. Limitací naší práce je nemožnost zhodnocení makrovaskulárních komplikací.

### P32

#### VLIV ROČNÍHO OBDOBÍ NA HODNOTY HBA<sub>1C</sub> U PACIENTŮ S DIABETES MELLITUS 1. TYPU – NEJEDNODUCHÁ OTÁZKA K ŘEŠENÍ

Andrashko V.<sup>1</sup>, Pospíšilová L.<sup>1</sup>, Škarpová I.<sup>1</sup>, Janíčková Žďárská D.<sup>1</sup>, Piňhová P.<sup>1</sup>, Štechová K.<sup>1</sup>, Hollay E.<sup>1</sup>, Zamrazil V.<sup>1</sup>, Bartášková D.<sup>1</sup>, Scheinost M.<sup>1</sup>, Brabec M.<sup>2</sup>, Kugler A.<sup>3</sup>, Kvapil M.<sup>1</sup>, Brož J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Ústav informatiky Akademie věd ČR, Praha

<sup>3</sup>Fakulta informačních technologií ČVUT, Praha

**Úvod:** Vliv ročních období je považován za jeden z možných faktorů nepřímo ovlivňujících dosahovanou kompenzaci diabetes mellitus (HbA<sub>1c</sub>). Pokusili jsme se tento vliv retrospektivně ověřit u pacientů s diabetes mellitus 1. typu.

**Metodika:** Šetření proběhlo retrospektivně u 518 pacientů s diabetes mellitus 1. typu léčených ve dvou pražských pracovištích v průběhu let 2005–2014. Celkem bylo vyhodnoceno 12 482 hodnot HbA<sub>1c</sub>. Poměr mezi pacienty z jednotlivých pracovišť byl 205 : 313, věk ani trvání diabetu nebylo technicky možné od všech pacientů získat, rozdíl mezi ženami a muži hodnocen nebyl. Vliv ročních období na hodnoty HbA<sub>1c</sub> byl zkoumán u všech pacientů současně a dále u pacientů obou pracovišť odděleně. K modelování byly využity metody GAM (Generalized additive model) – thin plates a cubic regression splines. Za jeden z faktorů, které můžou ovlivnit náhodnost rozložení hodnot HbA<sub>1c</sub> v čase, jsme považovali i strategii objednávání pacientů k vyšetření. Proto jsme rozdělili pacienty podle průměru dosahovaných hodnot HbA<sub>1c</sub> do 3 skupin a hodnotili odděleně časové rozložení jejich návštěv v jednotlivých dnech roku.

**Výsledky:** Model vytvořený ze všech zpracovávaných hodnot HbA<sub>1c</sub> naznačil rozdíly mezi jednotlivými měsíci s nejnižšími hodnotami v období duben–květen a říjen–listopad. Při odděleném vyhodnocení dat z obou pracovišť se však ukázalo, že minima a maxima hodnot HbA<sub>1c</sub> z obou pracovišť spolu časově nesouvisí a často jdou proti sobě (viz obr.). Vyhodnocení četnosti návštěv v jednotlivých obdobích prokázalo, že pacienti s nejhorším průměrným HbA<sub>1c</sub> mají návštěvy v průběhu roku rozprostřeny nejrovnomeněji, zatímco nejlépe kompenzovaní pacienti mají signifikantně nejnižší frekvenci návštěv v průběhu léta.

**Závěr:** Naše šetření přesvědčivý vliv různých ročních období na HbA<sub>1c</sub> neprokázalo. Důvodem může být i dopad jiných faktorů, např. strategie objednávání pacientů, která může být modifikována dosahovanými výsledky HbA<sub>1c</sub>. V tomto ohledu se zdá, že hůře kompenzovaní pacienti mají v průběhu roku rovnoměrněji rozprostřené návštěvy, zatímco pacienti lépe kompenzovaní spíše vynechávají letní měsíce.

### P33

#### SOUVISLOST MEZI AUTOFLUORESCENCÍ OČNÍ ČOČKY A KŮŽE U PACIENTŮ S DIABETEM

**Škrha J. jr., Šoupal J., Prázný M., Škrha J.**  
*III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha*

**Cíl studie:** Ačkoliv je zvýšené hromadění konečných produktů pokročilé glykace (AGEs) v oční čočce u diabetiků známo již dlouho, bylo jeho cílené měření vždy složité a běžně se neprovádělo. Nedávno byl na trhu uveden nový konfokální biomikroskop, který umožňuje rychlé a neinvazivní stanovení AGEs v čočce. Cílem této studie bylo srovnání autofluorescence čočky (LAF) u diabetiků i osob bez diabetu s jejich kožní autofluorescencí (SAF) a dalšími biochemickými parametry.

**Soubor vyšetřených a metody:** LAF byla měřena přístrojem ClearPath DS-120 (Freedom Meditech, USA) v levém oku u 69 diabetiků (32 DM1, 37 DM2; průměrný věk  $53 \pm 12$  let) a 49 zdravých kontrol (průměrný věk  $43 \pm 12$  let). SAF byla stanovena na předloktí pomocí AGE-Readeru (Diagnoptics BV, Nizozemí). Výsledky byly vyjádřeny pomocí arbitrárních jednotek (AU) a srovnány s věkem, antropometrickými údaji, glykovaným hemoglobinem (HbA<sub>1c</sub>) a albuminurií.

**Výsledky:** LAF byla významně vyšší u DM1 i DM2 oproti kontrolám ( $0,27 \pm 0,09$ ;  $0,22 \pm 0,06$ ;  $0,17 \pm 0,04$  AU;  $p < 0,0001$ ). Analogické výsledky byly pozorovány u SAF ( $2,01 \pm 0,45$ ;  $2,28 \pm 0,57$ ;  $1,78 \pm 0,33$  AU;  $p < 0,0001$ ). Glykovaný hemoglobin byl vyšší u DM1 oproti DM2 a kontrolám ( $69 \pm 14$ ;  $60 \pm 20$ ;  $33 \pm 3$  mmol/mol;  $p < 0,0001$ ). Ve všech skupinách byla pozorována silná závislost LAF na věku (DM1:  $r = 0,6$ ,  $p < 0,0001$ ; DM2:  $r = 0,32$ ,  $p < 0,01$ ; kontroly:  $r = 0,62$ ,  $p < 0,001$ ), zatímco souvislost s HbA<sub>1c</sub> se projevila jen u DM2 (DM1:  $r = 0,11$ , NS; DM2:  $r = 0,46$ ,  $p < 0,01$ ; kontroly:  $r = 0,28$ , NS). Ve všech skupinách byl pozorován významný vztah mezi LAF a SAF (DM1:  $r = 0,53$ ,  $p < 0,005$ , DM2:  $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ; kontroly:  $r = 0,30$ ,  $p < 0,05$ ). Naopak nebyly zřejmě rozdíly v LAF u pacientů bez pozitivní albuminurie či s ní.

**Závěr:** Toto je první studie ukazující vztah oční a kožní autofluorescence u pacientů s diabetem i bez něj. Autofluorescence oční čočky je sice vyšší u pacientů s diabetem, ale toto zvýšení není zcela závislé na HbA<sub>1c</sub>, tedy na relativně krát-kodobém markeru kompenzace diabetu. K přesné interpretaci a klinickému využití autofluorescence oční čočky však budou třeba rozsáhlejší longitudinální studie.

### P34

#### NAŠE ZKUŠENOSTI S RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZOU CGM V LÉČBĚ PACIENTŮ S DIABETES MELLITUS 1. TYPU

**Venerová J.<sup>1</sup>, Tomášková G.<sup>1</sup>, Vítová D.<sup>1</sup>, Roth Z.<sup>2</sup>, Jirkovská J.<sup>1</sup>, Vedralová L.<sup>1</sup>, Herdová K.<sup>1</sup>, Solař S.<sup>1</sup>, Zavoral M.<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Diabetologické centrum*

*<sup>2</sup>Státní zdravotní ústav, Praha*

**Úvod:** Rozvoj orgánových komplikací diabetu je spojený s hyperglykemií a zvýšenou glykemickou variabilitou (GV). Hypoglykemie, často skryté, jsou nežádoucím efektem těsné kompenzace diabetu. Studie prokázaly, že kontrolu glykemie a snížení rizika hypoglykemie může zlepšit kontinuální monitorace glykemie (CGM). V České republice jsou v současné době dospělým diabetikům hrazeny ze zdravotního pojištění ročně jen 4 senzory, a CGM se proto využívá převážně jako metoda diagnostická a edukační. Retrospektivní analýza CGM je výhodná k úpravě léčby diabetu s korekcí hyperglykemie a hypoglykemie, není však jasné, jaký má tato intervence vliv na kontrolu glykemie po 6–12 měsících.

Cílem studie je srovnat na základě retrospektivní analýzy CGM metabolickou kontrolu pacientů s DM 1. typu před úpravou léčby a 6–12 měsíců po ní.

**Metodika:** 14 pacientů s DM 1. typu (průměrný věk  $47,5 \pm 12,5$  let, 36 % žen, trvání diabetu  $8,1 \pm 6,5$  let, 2/14 CSII) použilo CGMS (RT Guardian, Medtronic) po dobu 5–7 dnů. Vstupně byl každý edukován o principu fungování senzoru a o možnosti sledovat vliv jídla, fyzické aktivity a aplikace inzulínu na glykemii. Během CGM si pacienti vedli deník. Na základě analýzy získaných dat jsme doporučili úpravu lečby. Za 6–12 měsíců každý pacient absolvoval kontrolní CGM. Hodnotili jsme metabolickou kompenzaci, glykemickou variabilitu (GV) a počet hypoglykemií před úpravou léčby a 6–12 měsíců po ní. Data jsme statisticky zpracovali pomocí t-testu.

**Výsledky:** Prokázali jsme snížení průměrného procenta času stráveného v hypoglykemii ( $< 3,9$  mmol/l)/24 h o 4,6 % ( $-1,11$  h) ( $p = 0,044$ ), pokles HbA<sub>1c</sub> ( $p = 0,299$ ), snížení GV měřené pomocí SD ( $p = 0,205$ ) a snížení počtu nočních hypoglykemií ( $p = 0,144$ ).

**Závěr:** 6–12 měsíců po úpravě léčby na základě CGM prokázaly výsledky zkrácení času v hypoglykemii. Edukace vycházející z analýzy CGM zlepšuje kvalitu života diabetiků a má v léčbě diabetu nezastupitelné místo.

### P35

#### SLEDOVÁNÍ FREKVENCE VÝMĚNY JEHEL INZULINOVÝCH PER U DIABETIKŮ

**Jirkovská J.<sup>1</sup>, Vítová D.<sup>1</sup>, Skibová J.<sup>2</sup>, Venerová J.<sup>1</sup>, Solař S.<sup>1</sup>, Vedralová L.<sup>1</sup>, Fialová L.<sup>1</sup>, Tomášková G.<sup>1</sup>, Zavoral M.<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha*

*<sup>2</sup>Centrum diabetologie IKEM, Praha*

**Úvod:** U diabetiků léčených inzulinem je podstatný způsob manipulace s technickými pomůckami k aplikaci inzulínu. V doporučeních o frekvenci výměny jehel inzulinových per se rozchází klinická praxe od doporučení výrobců. Odborná literatura neuvádí jednoznačné údaje. Cílem bylo zjistit skutečný

stav a míru edukace pacientů v této problematice v závislosti na socioekonomických faktorech, porovnat znalosti diabetiků ze specializovaných center a z terénních ambulancí.

**Metodika:** Do studie bylo zařazeno 70 diabetiků 1. i 2. typu léčených intenzifikovaným inzulinovým režimem [41 % žen, nejčetnější věk > 60 let (36 %), převažující (51 %) středoškolské vzdělání, 43 % aktivně pracujících]. 35/70 pacientů bylo zařazeno ze 2 diabetologických center, 35/70 ze 2 terénních ambulancí. Výzkum proběhl formou anonymního dotazníkového šetření. Získaná nominální a ordinální data byla statisticky zpracována.

**Výsledky:** Hodnoceno bylo 69/70 dotazníků. Skupiny diabetiků z center ( $n = 34$ ) a z terénních ambulancí ( $n = 35$ ) byly srovnatelné věkem, pohlavím i vzděláním. V terénu edukovala o manipulaci s inzulinovým perem a jehlou nejčastěji samotná sestra (60 %), v centrech nejčastěji lékař i sestra (53 %,  $p < 0,01$ ). Při dotazu na doporučenou frekvenci výměny jehel uvedlo odpověď „po každé aplikaci“ 46 % diabetiků z terénu a 12 % z center, pacienti z center uvedli jako nejčetnější odpověď v 38 % „při výměně cartridge“ ( $p < 0,05$ ). Ve skutečnosti mění jehlu pacienti z terénu nejčastěji při výměně cartridge (60 %), diabetici z center v 32 % při výměně cartridge a v 32 % vždy po 3 dnech. Po každé aplikaci skutečně mění jehlu shodně 3 % pacientů z terénu i z center, všechny tyto osoby mají nejvyšší dosažené základní vzdělání ( $p < 0,05$ ). Bolest je důvodem výměny pro 80 % pacientů z terénu a 56 % z center, pro 32 % pacientů z center je rozhodující počet dní ( $p < 0,05$ ). 60 % diabetiků z terénu resp. 50 % z center nedokázalo posoudit, zda může mít frekvence výměny jehel vliv na kompenzací diabetu, 29 % pacientů z terénu a 18 % z center odpovědělo spíše/rozhodně ne, zatímco 11 % z terénu a 32 % z center se domnívá, že spíše/rozhodně ano ( $p < 0,05$ ). Pokud by existovala neomezená úhrada jehel pojíšťovnou, pak by jehlu po každém vpichu rozhodně/spíše měnilo 72 % diabetiků z terénu a 48 % z center, zatímco rozhodně/spíše neměnilo 9 % pacientů z terénu a 43 % z center ( $p < 0,05$ ).

**Závěr:** Studie ukazuje signifikantní rozdíly ve znalostech diabetiků z terénních ambulancí a z center, je patrná diskrepance mezi teoretickými doporučeními a jejich praktickou aplikací. Teoretická finanční beznákladovost nevedla u řady pacientů k úvaze o častější výměně jehly. Opakováno ověřování běžných denních zvyklostí pacientů, jakož i cílená reedukace v dané problematice jsou trvale aktuální.

### P36

#### TELEMEDICÍNSKÁ INFRASTRUKTURA PRO SBĚR A ZPRACOVÁNÍ DAT PACIENTŮ S DIABETES MELLITUS – KROK K MOŽNOSTI JEJICH AUTOMATIZOVANÉHO ZPRACOVÁNÍ

Mužík J.<sup>1</sup>, Holubová A.<sup>1</sup>, Mužný M.<sup>2</sup>, Poláček M.<sup>1</sup>, Fiala D.<sup>1</sup>, Oulická M.<sup>2</sup>, Hána K.<sup>1</sup>, Smrká P.<sup>1</sup>, Janíčková Žďárská D.<sup>3</sup>, Kvapil M.<sup>3</sup>, Arsand E.<sup>4</sup>, Brož J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakulta biomedicínského inženýrství, ČVUT, Praha

<sup>2</sup>LF UK, Praha

<sup>3</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>4</sup>Norwegian Centre for Integrated Care and Telemedicine (NST), University Hospital of North Norway, Tromsø, Norway  
Department of Computer Science, Arctic University of Norway, Tromsø, Norway

**Úvod:** Hladina glykemie u pacientů trpících DM T1 je ovlivňována mnoha faktory, jejichž vliv je v mnoha případech pro pacienta obtížné přesně registrovat. Technologický pokrok posledních let přinesl možnost snadného průběžného monitoringu řady biologických parametrů vztahujících se k diabetu. Mezi tato zařízení patří například kontinuální glucometry (CGM), snímače fyzické aktivity (krokoměry), mobilní aplikace, jako jsou diabetické deníky, hrudní pásky snímající tepovou frekvenci a další. Optimální je používat tato zařízení současně, ale množství informací z mnoha takových přístrojů je pro pacienta i jeho lékaře obtížné zhodnotit. Cílem projektu je vytvoření systému integrujícího na telemetrickém principu informace z uvedených monitorovacích přístrojů.

**Metodika:** Na základě výše uvedených potřeb byl vytvořen systém Diani (software), který souží k on-line sběru, bezpečnému ukládání a předzpracování řady biosignálů. Systém byl vytvořen jako modulární s možností ukládání široké palety veličin, které lze dále rozšiřovat. V současnosti dokáže systém pracovat s těmito signály:

**Výsledky:** Aplikace byla vytvořena s ohledem na snadnou škálovatelnost s možností sběru dat od desítek tisíc pacientů. Serverová část je postavena nad databází MS SQL serveru pomocí technologie .NET Framework a je hostována v cloudu AWS (Amazon). Diani obsahuje rovněž webové rozhraní, kde lze data průběžně prohlížet a generovat reporty pro detailnější analýzu ve specializovaných nástrojích. Data je možno exportovat jak v surovém formátu, tak předzpracovaná do formátu

P36. Mužík. Tabulka.

Veličina	Zařízení	Režim sběru dat
Fyzická aktivita (počet kroků), tělesná hmotnost, tepová frekvence	Fitbit	Plně automatizovaný sběr téměř v reálném čase
Glykemie	Fora Diamond	Automatizovaný sběr prostřednictvím mobilní aplikace
Kontinuální glykemie	Freestyle Navigator II, Guardian REAL-Time	Manuální import reportů z aplikací výrobce
Kontinuální glykemie	Dexcom G4 Platinum	Automatizovaný sběr prostřednictvím mobilní aplikace
Fyzická aktivita (počet kroků)	Diabetesdaghboka Pebble Companion	Automatizovaný sběr v téměř reálném čase prostřednictvím mobilní aplikace
Glykemie, sacharidy, fyzické aktivity, inzulin	Diabetesdaghboka	Automatizovaný sběr jednou za den
Tepová frekvence	Adidas miCoach	Manuální import reportů z aplikace výrobce
Tepová frekvence	Standard TCX (Garmin vivofit atd)	Manuální import

tabulek s hodnotami agregovanými s uniformním vzorkováním. V současnosti je aplikace provozována v beta režimu a systém jako celek je testován sběrem dat jak od pacientů, tak od zdravých dobrovolníků. Databáze testovacího serveru v současnosti obsahuje již více než 5 milionů jednotlivých naměřených hodnot, nicméně kapacitní možnosti aplikace jsou o několik řádů vyšší.

**Závěr:** Systém Diani poskytuje funkční a kvalitní rozhraní pro telemetrickou integraci různých typů parametrů měřených u pacientů s diabetes mellitus. Taková integrace umožní rychlejší vyhodnocení dat pacientem či jeho lékařem.

### P37

#### SYSTÉM PRO ON-LINE TELEMONITORING ZÁKLADNÍCH FAKTORŮ OVLIVŇUJÍCÍCH KONTROLU TERAPIE U PACIENTŮ S DIABETES MELLITUS 1. TYPU – OVĚŘOVACÍ PROVOZNÍ STUDIE

Oulická M.<sup>1</sup>, Janičková Žďárská D.<sup>2</sup>, Holubová A.<sup>3</sup>, Mužný M.<sup>3</sup>, Mužík J.<sup>3,4</sup>, Poláček M.<sup>3</sup>, Fiala D.<sup>3</sup>, Jagerová J.<sup>3</sup>, Hána K.<sup>3</sup>, Smrká P.<sup>3</sup>, Kvapil M.<sup>2</sup>, Årsand E.<sup>5</sup>, Brož J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>LF UK, Praha

<sup>2</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>3</sup>Fakulta biomedicínského inženýrství, ČVUT, Praha

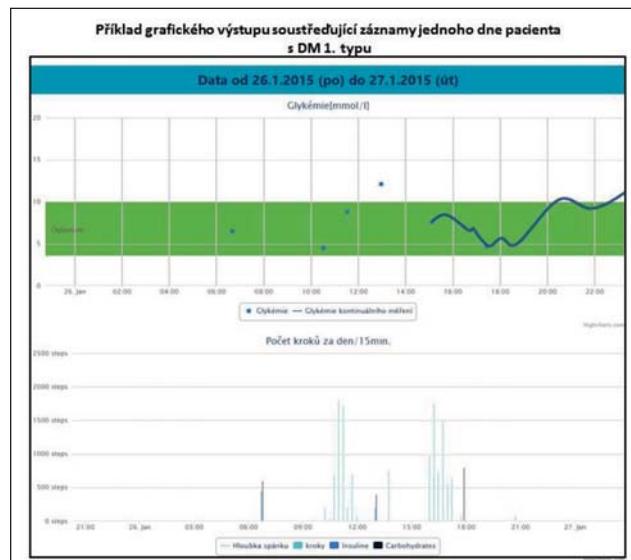
<sup>4</sup>Centrum podpory aplikacích výstupů a spin-off firem Děkanátu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

<sup>5</sup>Norwegian Centre for Integrated Care and Telemedicine (NST), University Hospital of North Norway, Tromsø, Norway  
Department of Computer Science, Arctic University of Norway, Tromsø, Norway

**Úvod:** Výsledná metabolická kompenzace diabetes mellitus 1. typu je odrazem řady faktorů. Mezi ty nejvlivnější patří množství sacharidů v jídle, dávka inzulinu a míra fyzické aktivity. V současné době existuje velké množství technických prostředků umožňujících tyto parametry určit a monitorovat. Zároveň s nimi je možné téměř kontinuálně monitorovat glykemické hodnoty pacientů. Vyhodnocení těchto veličin, ať již pacientem, či jeho ošetřujícím lékařem, je složité a časově náročné.

Cílem projektu je vytvoření technického řešení pro on-line

P37. Oulická. Obrázek.



sběr a centralizaci sledovaných parametrů pro jednotlivé pacienty s cílem poskytnout jim i jejich lékařům přehlednější a sofistikovanější záznam, který by umožnil a usnadnil jejich vyhodnocení a ověření funkčnosti systému v běžném pacientově životě.

**Metodika:** Telemedicínský systém integruje tři hlavní technologie: mobilní aplikaci pro smartphone umožňující zaznamenávání řady množství sacharidů v potravě a dávek inzulinu, sport tracker (krokoměr) pro monitoraci fyzické aktivity pacienta a kontinuální monitor glykemie. Systém zároveň umožňuje on-line přenos dat na internetový server. Zde jsou data zaznamenána a integrována pro každého jednotlivého pacienta (viz obrázek). Do ověřovací studie se zapojilo 41 pacientů (23 žen a 18 mužů). Medián počtu dní, po které pacienti systém testovali, je 7.

**Výsledky:** Data se v plné míře podařilo přenést a centrálně zpracovat u 34 pacientů (20 žen a 14 mužů). U sedmi pacientů se data nepodařilo v úplnosti zpracovat. Ve čtyřech případech tak bylo v důsledku nenačtení dat ze sport trackerů, ve třech případech pacientovi vypadl pacientovi senzor kontinuálního monitorovacího systému. Pacienti hodnotili systém jako snadno ovladatelný a uživatelsky příjemný.

**Závěr:** Telemonitoringový systém se v první ověřovací studii podařilo úspěšně zavést u většiny účastníků studie. Neúspěšné pokusy vznikly povětšině v důsledku snadno odstranitelných chyb. Systém tak může být spolehlivým technickým nástrojem pro lékaře i pacienta poskytujícím data pro případné rozhodování o úpravě léčby.

### P38

#### VYUŽITÍ CHYTRÝCH HODINEK (SMARTWATCH) PŘI SELF-MANAGEMENTU DIABETU

Mužný M.<sup>1</sup>, Mužík J.<sup>2</sup>, Årsand E.<sup>3</sup>, Bradway M.<sup>3</sup>, Hartvigsen G.<sup>4</sup>, Oulická M.<sup>1</sup>, Holubová A.<sup>2</sup>, Poláček M.<sup>2</sup>, Fiala D.<sup>2</sup>, Hána K.<sup>2</sup>, Smrká P.<sup>2</sup>, Brož J.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Centrum podpory aplikacích výstupů a spin-off firem, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

<sup>2</sup>Fakulta biomedicínského inženýrství, České vysoké učení technické v Praze, Kladno

<sup>3</sup>Norwegian Centre for Integrated Care and Telemedicine, University Hospital of North Norway, Tromsø, Norway

<sup>4</sup>Department of Computer Science, University of Tromsø, Tromsø, Norway

<sup>5</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

**Úvod:** Tato studie se zabývá návrhem a testováním aplikace pro chytré hodinky Pebble, která komunikuje s již existujícím digitálním deníkem diabetika, aplikací Diabetesdadboka.

**Metodika:** Aplikace pro chytré hodinky umožňuje zadávání nových registrací (glykemie, inzulin, karbohydryáty) a ty přenáší do aplikace Diabetesdadboka v mobilním telefonu. Hodinky zároveň zobrazují pacientovi 2 poslední registrace od každého typu.

V aplikaci je integrovaná funkce upozornění na nadcházející měření glykemie. Pacient je ve výchozím nastavení upozorněn vizuálně a pomocí vibrací hodinek po uplynutí 90 minut od poslední registrace karbohydryátů.

Akcelerometrický senzor v hodinkách je využit k odhadu počtu kroků a extrakci intervalů fyzické aktivity v průběhu dne.

P38. Mužný. Tabulka 1. Hodnocení použitelnosti aplikace Diabetesdadboka pro chytré hodinky Pebble

Otázka	Průměr (stupnice 1–5, 5 – nejlepší)
Jak dobře dokážete používat Pebble pro vaše aktivity spojené se self-managementem diabetu?	4,3
Jak jste spokojeni se způsobem zadávání nových registrací pomocí aplikace Pebble?	4,1
Jsou všechny údaje na hodinkách jasné čitelné?	4,8
Otázka	Ano/Ne
Dokážete pomocí aplikace Pebble zadat novou registraci glykemie s desetinnou přesností?	5 Ano/1 Ne
Jste schopni pomocí aplikace Pebble vycítit vaše předposlední registrace?	5 Ano/1 Ne
Je interpretace dat na hlavní obrazovce Pebble dostatečně srozumitelná?	6 Ano/0 Ne
Stalo se v průběhu testování, že se aplikace Pebble nečekaně vypnula?	6 Ano/0 Ne

Takto rozpoznané aktivity jsou automaticky importovány do aplikace Diabetesdadboka v telefonu.

**Výsledky:** Testování použitelnosti aplikace proběhlo na skupině 6 pacientů s diabetem 1. typu pomocí dotazníkového hodnocení před testem a po testu. Délka testování byla stanovena na 1 měsíc.

V předtestovém dotazníku byly zjišťovány očekávané funkce od testované aplikace. Výsledky se shodovaly se sadou funkcí, které již byly implementovány v rámci 9měsíčního vývojového cyklu.

Průměrný počet zhlédnutí posledních registrací v mobilní aplikaci v průběhu testu vzrostl ze 4 na 6,3. Stejně tak vzrostla i frekvence vyhledávání ostatních údajů v aplikaci Diabetesdadboka, a to z intervalu 1–10 vyhledávání denně na 2–10 vyhledávání denně.

Polovina pacientů uvedla, že odhadnuté počátky intervalů fyzické aktivity korespondovaly s reálným časem počátku.

Pacienti ocenili možnost konfigurovatelnosti některých nastavení, uživatelské rozhraní a automatický import fyzických aktivit.

Tabulka 1 uvádí průměr hodnocení dalších otázek v dotazníku na stupnici 1–5, resp. odpověď Ano/Ne.

**Závěr:** I přes některé technické problémy, které se objevily v průběhu testování, byla aplikace pacienty přijata kladně. Všichni pacienti, kteří se testu zúčastnili, pokračovali v používání aplikace i nadále.

Další vývoj bude směřovat k integraci více nositelných senzorů a úpravě algoritmů pro klasifikaci fyzických aktivit. Nadále bude pokračovat i testování na větším počtu pacientů.

### P39

#### NOVÉ MOŽNOSTI PERSONALIZACE DIABETICKÉ DIETY. INTERAKTIVNÍ SOFTWARE ZPRACOVANÝ PODLE STANDARDŮ ČDS – ROČNÍ ZKUŠENOSTI V AMBULANCI

Cikl P<sup>1</sup>, Petr T.

<sup>1</sup>Interní a diabetologická ambulance Ivančice

<sup>2</sup>Vývojový tým softwaru NutriPro

**Úvod:** Stručná rekupitulace standardů ČDS, včetně doporučení k použití interaktivních aplikací – chytré telefony, PC. S jejich pomocí se rýsují nové možnosti aplikace standardů a jednotlivých jejich prvků v programu. Ukázka pokročilé verze nutričního softwaru se zapracováním standardů ČDS

a standardních, při diabetické edukaci používaných dávek potravin podle projektu ELIZA.

Prezentace nového webového rozhraní umožňujícího zadávat a vybírat na straně pacienta/klienta na principu selfmonitoringu jednotlivé potraviny, receptury i jejich správné dávkování a ukládat si je i jejich analýzu na webový server nutridata.cz.

Popis principu interactivity ve vztahu klienta-pacienta a terapeuta, jenž pracuje na své straně s profesionálním hodnoticím programem, který stahuje, zpracovává i interpretuje pacientova-klientova data buď klasickým způsobem, nebo okamžitým stažením pacientem uložených dat na serveru domluveným kódem.

Stručný popis zdrojů a rozsahu DATABÁZE, validity a kontroly dat potravin i recepturních jídel.

Terapeut může vložit a dále používat v softwarové kartě klienta antropometrická a metabolická data – tedy dále modifikovat výpočty klidového i celkového denního výdeje a nastavit je také podle charakteru profese pacienta. Kalkulovat a uložit lze i mimořádný energetický výdej parametry MET nebo zadáním naměřených hodnot z používaného sporttesteru.

Funkcí Cílování můžeme jakkoli nastavovat a měnit individuální cíle antropometrických i nutričních parametrů podle stravovacích zvyklostí klienta, cíle léčby a individuální fyzické aktivity klienta. Toto vše lze při dalších návštěvách upravovat a prezentovat pacientovi-klientovi ke zvýšení jeho motivace k léčbě a žádoucím cílům.

**Metodika:** Práce s programem v ordinaci – popis krátké observační studie zájmu pacientů o možnost této moderní nutriční intervence. Popis metodiky náboru probandů, jejich rozdělení podle věku a typu diabetu, BMI, pohlaví, intervalů sběru dat, sledovaných parametrů (váha, obvod pasu, HbA<sub>1C</sub>, lačná ranní glykemie atd.).

**Výsledky:** Hodnocení vybraných parametrů v longitudinálním přibližně ročním sledování ve čtyřech různých skupinách pacientů v diabetologicko-obezitologické ordinaci.

**Závěr:** Shrnutí zkušeností s moderní nutriční intervencí, personalizací diety, novými možnostmi komunikace klient-terapeut. Návrh kontinuálních upgradů programu podle požadavků příslušné odborné společnosti.

**P40**

## **VYŠETŘENÍ U DIABETIKŮ S POSTIŽENÍM TRÁVICÍHO ÚSTROJÍ – BEZDRÁTOVÁ MOTILITNÍ KAPSLE**

**Štovíček J., Malá Š., Pipková M., Pospíšilová L., Kvapil M.**  
*FN v Motole, Praha*

**Úvod:** Postižení trávicího ústrojí u diabetiků je časté a představuje závažný problém kvůli četnosti svého výskytu, vlivu na snížení kvality života a kompenzaci diabetu. Poruchy motility trávicí trubice u diabetiků jsou podmíněny autonomní neuropatií v oblasti zažívacího traktu. Přítomnost autonomní neuropatie lze hodnotit nepřímo, na základě reaktivnosti kardiovaskulárního systému jako nepřímého ukazatele funkce sympatického a parasympatického systému, avšak korelace mezi kardiovaskulární autonomní neuropatií a dysfunkcí různých částí gastrointestinálního traktu je variabilní. V řadě případů je symptomatologie chudá i přes výraznou poruchu funkce, například porucha evakuace žaludku se může projevit „pouze“ dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaným diabetem. Bezdrátová motilitní kapsle (wireless motility capsule – WMC) je novým nástrojem v diagnostice funkčních poruch trávicího traktu. Měření tří různých parametrů (teplota, tlak a pH) umožňuje následně analyzovat čas průchodu kapsle jednotlivými segmenty trávicího traktu a zhodnotit transit time žaludkem, tenkým střevem, tlustým střevem a čas průchodu celým gastrointestinálním traktem. Použití WMC bylo doposud validováno a schváleno pro vyšetření poruchy evakuace žaludku (gastroparéza), zhodnocení kolonického transit time (obstipace) a zhodnocení celkové dysmotility gastrointestinálního traktu. Oproti standardním a zavedeným diagnostickým metodám je méně zatěžující pro pacienta, snadno standardizovatelná a snadno proveditelná i v podmírkách ambulantního provozu.

**Cíl:** Cílem práce bylo ověřit v rámci pilotního projektu klinickou využitelnost metody bezdrátové motilitní kapsle u diabetiků.

**Metodika:** Pilotně byli metodou WMC vyšetřeni pacienti zařazení do již probíhajícího výzkumného projektu sledování vztahu kompenzace diabetu a rozvoje autonomní neuropatie. Pacienti jsou v rámci projektu podrobně vyšetřeni stran autonomní neuropatie jak kardiovaskulárního systému, tak systému gastrointestinálního včetně scintigrafického vyšetření evakuacní funkce žaludku a elektrogastrografie (EGG). Vyšetření probíhalo maximálně pět dnů, případně při dřívějším vyloučení kapsle stolicí kratší dobu.

**Výsledky:** V pilotní fázi jsme vyšetřili 5 pacientů s DM1 před zahájením terapie CSII. Jen jedna pacientka z tohoto malého souboru referovala symptomy pro poruchu evakuační funkce žaludku (pocity časné sytosti a plnosti po jídle, nauzea, časté zvracení). Ve dvou případech byly výsledky provedených vyšetření (EGG, scintigrafické vyšetření evakuacní funkce žaludku a vyšetření WMC) konkordantní. Ve dvou případech byl při vyšetření WMC oproti očekávání (předchozí EGG a scintigrafické vyšetření v normě) zjištěn výrazně prodloužený tranzitní čas žaludkem – kapsle retinovala v žaludku více než 12 hodin. Symptomy zaznamenané pacienty s prodlouženým evakuacním časem WMC v průběhu vyšetření (nauzea) korelovaly se zvýšeným intraluminálním tlakem.

**Závěr:** WMC umožňuje technicky jednoduché a komplexní vyšetření motility zažívacího traktu. Naše první zkušenosti naznačují, že metoda WMC může být přínosnější než doposud dostupné vyšetřovací metody. Přesnější charakteristika příčin

symptomů pacienta pak umožnuje lépe zacílit terapii. Limitem širšího využití WMC zatím zůstává nedostatek klinických zkušeností a cena.

**P41**

## **VLIV GENETICKÉ DIAGNÓZY MODY DIABETU NA KVALITU ŽIVOTA**

**Průhľová Š.<sup>1</sup>, Dušátková P.<sup>1</sup>, Špirková A.<sup>1</sup>, Janíčková Žďárská D.<sup>2</sup>, Lebl J.<sup>1</sup>, Cinek O.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Pediatrická klinika 2.LF-UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Interní klinika 2.LF-UK a FN Motol, Praha

**Úvod:** MODY je dědičný diabetes mellitus vznikající na podkladě nosičství mutace v některém z genů prokazatelného molekulárně genetickým vyšetřením. GCK-MODY se projevuje trvalou mírnou hyperglykemií, HNF-MODY vyžaduje léčbu PAD nebo inzulinem. Cílem studie je pomocí dotazníku ADDQOL a specificky cílených otázek posoudit celkovou kvalitu života (KŽ), vliv diabetu na KŽ, vnímání významu genetického vyšetření pro pacienty s MODY a porovnat výsledky s kontrolní skupinou pacientů s diabetem 1. (T1D) a 2. typu (T2D).

**Metodika:** V průřezové studii byly zaslány dotazníky ADDQOL – rozsah +3 (maximální pozitivní dopad) až -9 (maximální negativní dopad) – a specifický dotazník 332 osobám s prokázaným MODY. Vyplňený dotazník vrátilo 149 osob (96 žen, medián věku 38 let) s GCK-MODY a 79 osob (55 žen, medián 28 let) s HNF-MODY (HNF1A-MODY i HNF4A-MODY), návratnost je 71 %. Kontrolní skupina zahrnuje 65 pacientů (37 žen, medián 35 let) s T1D a 38 pacientů (15 žen, medián 50 let) s T2D. Deskriptivní data jsou vyjádřena pomocí mediánu a interkvartilového rozpětí (IQR), rozdíly mezi skupinami vyjadřuje p-hodnota z neparametrického Mannova-Whitneyova testu.

**Výsledky:** Velmi dobrou až výbornou hodnotí celkovou KŽ 46,9 % pacientů s GCK-MODY, 36,7 % HNF-MODY, 36,8 % T2D a 33,8 % T1D. KŽ bez diabetu by očekávalo výrazně nebo o dost lepší jen 20,1 % GCK-MODY, ale až 41,7 % HNF-MODY. Medián a IQR celkového dopadu diabetu na KŽ je -0,64 (-1,47; -0,11) u GCK-MODY, -1,16 (-2,08; -0,63) u HNF-MODY, -0,61 (-1,5; -0,21) u T2D a -1,63 (-2,34; -0,9) u T1D. Obecná KŽ se neliší mezi GCK-MODY a HNF-MODY ( $p = 0,1$ ), nicméně KŽ související s diabetem a celkový dopad diabetu na KŽ se mezi GCK-MODY a HNF-MODY liší významně ( $p = 0,002$  a  $p < 10^{-5}$ ). Mezi GCK-MODY a T2D nebyl statisticky významný rozdíl. Mezi HNF-MODY a T1D není rozdíl v obecné KŽ ( $p = 0,5$ ), ale celkový dopad diabetu na KŽ je u T1D významně horší ( $p = 0,047$  a  $p = 0,025$ ). Zpráva o diagnóze GCK-MODY byla vnímána jako příznivá u 38,9 % osob, nepříznivá u 36,5 %. Nejčastější pozitivní očekávání bylo upřesnění diagnózy (30 %). 11 % osob se obávalo dědičnosti diabetu. Ve skupině HNF-MODY posuzuje výsledek příznivě 34,3 % osob, nepříznivě 40,3 % v závislosti na věku (mladší osoby hodnotí více příznivě) ( $p = 0,046$ ). Pozitivním očekáváním byla možnost změny léčby (27 %), negativním dědičnost (26 %) a strach z komplikací (22 %).

**Závěr:** Kvalita života je nejlepší u pacientů s GCK-MODY, kterým diabetes KŽ příliš nemění. KŽ pacientů s HNF-MODY je srovnatelná s T1D. Na hodnocení vnímání celkového dopadu genetického potvrzení diagnózy má největší vliv strach o přenos diabetu na děti.

*Podpořeno grantem MZČR IGA NT 11402.*

P42

## MOLEKULÁRNA ANALÝZA MONOGÉNOVEJ CUKROVKY S VYUŽITÍM CIELENÉHO SEKVENOVANIA NOVEJ GENERÁCIE – PRVÉ VÝSLEDKY

Valentínová L.<sup>1</sup>, Škopková M.<sup>1</sup>, Staník J.<sup>2,1</sup>, Hučková M.<sup>1</sup>, Klimeš I.<sup>1</sup>, Gašperíková D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratórium diabetu a porúch metabolizmu & DIABGENE, Ústav experimentálnej endokrinológie, Slovenská akadémia vied, Bratislava

<sup>2</sup>I. detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou, Bratislava

**Úvod:** Monogénový diabetes je heterogénne ochorenie, ktorého príčina môže byť spôsobená mutáciou v rozličných génoch. Štandardne sa u pacientov sekvenujú klasickou metodou len hlavné MODY gény, pretože rutinná analýza všetkých MODY génov by bola neefektívna. Cielene sekvenovanie novej generácie dáva možnosť uskutočniť analýzu viacerých génov súčasne. Poskytuje tak možnosť analýzy aj tých génov, ktoré by u väčšiny pacientov z finančných a časových dôvodov inak nebolo možné sekvenovať. Preto cieľom tejto štúdie bolo preskúmať použitie cieleného sekvenovania novej generácie v rutinnom použití pri molekulárnej analýze MODY pacientov na Slovensku.

**Metodika:** Navrhnutý panel na cielené sekvenovanie (Ampliseq, IonTorrent, LifeTechnologies) obsahuje 13 známych génov spôsobujúcich monogénový diabetes (*HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *ABCC8*, *KCNJ11*). Sekvencie pokrývali všetky exóny s presahom 50 báz do intrónov, UTR regióny a promótory. Sekvenovanie prebiehalo na platforme PGM Ion Torrent a následne sme výstupy hodnotili softvérom Ion Reporter. Chýbajúce úseky a úseky s nízkym pokrytím sme analyzovali klasickým Sangerovým sekvenovaním. V tejto pilotnej štúdii sme analyzovali 21 pacientov s výrazným MODY fenotypom (GCK-MODY alebo HNF-MODY), ktorí boli negatívi na gény prvej voľby (*GCK* alebo *HNF1A*). Z dôvodu overenia metodiky sme analyzovali aj 10 zdravých kontrol.

**Výsledky:** Zvolený MODY panel pokryl 93,7% z navrhnutých sekvencií cielových génov, z toho reálne pokrytie pri čítaní viac než 20-krát malo 98,1% sekvencií. Analýzou dát sme identifikovali 3 známe mutácie: v génoch *GCK*, *ABCC8* a *HNF1B* a 2 nové pravdepodobne patogénne mutácie: v génoch *ABCC8* a *HNF4A*. Všetky mutácie sme potvrdili Sangerovým sekvenovaním. Okrem toho sme identifikovali ďalšie tri varianty v génoch *HNF1B*, *PAX4* a *BLK* s neznámym efektom, ktoré budeme po overení Sangerovým sekvenovaním hodnotiť pomocou ko-segregácie ochorenia v rodinách.

**Záver:** Naše prvé výsledky z cieleného sekvenovania novej generácie ukázali, že táto metóda je vhodná a efektívna pri rutinnej molekulárnej analýze monogénovej cukrovky na Slovensku.

Podporené: APVV-0187-12 a TMS26240220087.

P43

## GESTAČNÍ DIABETES MELLITUS – METABOLICKÁ RIZIKA DOSPĚLÉHO VĚKU V ZÁVISLOSTI NA PORODNÍ HMOTNOSTI

Vejražková D.<sup>1</sup>, Vaňková M.<sup>1</sup>, Lukášová P.<sup>1</sup>, Včelák J.<sup>1</sup>, Bradnová O.<sup>1</sup>, Vacínová G.<sup>1</sup>, Cirmanová V.<sup>1</sup>, Krejčí H.<sup>2</sup>, Anderlová K.<sup>2</sup>, Andělová K.<sup>3</sup>, Bendlová B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endokrinologický ústav, Praha

<sup>2</sup>Gyn.-por. klinika a III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>3</sup>Ústav pro péči o matku a dítě v Praze-Podolí

**Úvod:** Metabolické poruchy ako obezita, inzulinová rezistence a další složky metabolického syndromu souvisí s porodní hmotností (PH). Nízká PH je asociovaná s vyšším rizikem rozvoje diabetes mellitus 2. typu (DM2), mechanismus není jasný. Ve studii jsme hodnotili souvislost mezi PH a antropometrickými a biochemickými charakteristikami u žen s anamnézou gestačního diabetes mellitus (GDM) a bez této anamnézy. U části sledovaných žen jsme mohli hodnotit změny metabolického profilu v průběhu let.

**Metodika:** Do studie vstoupilo 644 žen věkového průměru 35 let, z nichž každá alespoň jednou rodila. Podle průběhu tehotenství se soubor dělí na gestační diabetičky (GDM, n = 564) a kontrolní ženy (K, n = 80). Stanovili jsme antropometrické charakteristiky BMI, WHR, BA1, obvody pasu, boků a břicha. Glukózový metabolismus je definován bazální glykemií, imuno-reaktivním inzulinem, proinzelinem, C-peptidem a glukagonem. Lipidový profil zahrnuje celkový cholesterol, HDL-CH, LDL-CH, TG a VMK. Hodnocen byl krevní tlak, kyselina močová, dále hormony štítné žlázy a jaterní enzymy. Parametry glukózového metabolismu a VMK byly sledovány i v průběhu 3-h oGTT. 160 žen (110 GDM a 50 K) bylo kompletně vyšetřeno opakováně po 5 až 10 letech. Statistické zpracování: Mann-Whitney test, Repeated Measures ANOVA (NCSS 2004).

**Výsledky:** Četnost jedinců s nízkou PH (< 25. percentilem) a vysokou PH (> 75. percentilem) je ve skupinách GDM a K podobná ( $\chi^2 = 0.54$  p = 0.76). Nízká PH v souboru GDM je v dospělosti asociovaná s vyšší stimulovanou inzulinemí během oGTT a s nižšími hodnotami indexů inzulinové senzitivity (IS). Opaková vyšetření ve skupině GDM svědčí o trvání této asociace v průběhu let. U kontrolního souboru je souvislost nízké PH s metabolismem glukózy vyjádřena pouze mírně vyšší stimulovanou glykemii během oGTT, nikoliv vyšší sekrecií inzulinu či indexy IS. Vztah mezi PH a složením těla, krevním tlakem, lipidovým spektrem či jinými složkami metabolického syndromu v dospělosti jsme neprokázali.

**Závěr:** Z hodnocených biochemických i antropometrických složek metabolického syndromu ve skupině žen prokazujeme asociaci nízké porodní hmotnosti s metabolismem glukózy.

Studie podporována grantem IGA MZ ČR NT13544-4/2012 a MZ ČR 00023761.

**P44**

**VLIV GLUKÓZOVÉ ZÁTĚŽE NA HLDINY PROGRAMULINU, CHEMERINU A FGF-21 U ŽEN S GESTAČNÍM DIABETEM**  
Lukášová P., Vaňková M., Bradnová O., Vacínová G., Včelák J., Bendlová B., Vejražková D.  
*Endokrinologický ústav, Praha*

**Úvod:** Programulin je autokrinní růstový faktor, který se uplatňuje mimo jiné i v zánětu. Jeho funkce je protizánětlivá a zvýšené sérové koncentrace jsou spojovány s viscerální obezitou, zvýšenou glykemii a dyslipidemií. Programulin se proto zdá být užitečným ukazatelem onemocnění souvisejících s chronickým zánětem. Subklinický zánět bývá popisován i u gestačního diabetu (GDM).

Chemerin reguluje adipogenezi a má důležitou roli ve formování bílé tukové tkáně během normálního i patologického stavu. Chemerin je, nezávisle na přítomnosti diabetu 2. typu, asociovan s BMI, s hladinou triacylglycerolů a krevním tlakem.

Fibroblastový růstový faktor 21 (FGF-21) je exprimován především v játrech a reguluje příjem glukózy tukovými buňkami. Má značný potenciál pro léčbu, protože podávání FGF-21 snižuje lačnou glykemii, triacylglyceroly, inzulin a glukagon.

**Cílem studie bylo:** 1. Zjistit, zda orálně podaná glukóza během glukózového tolerančního testu ovlivňuje hladiny programulinu, chemerinu a FGF-21. 2. Porovnat hladiny programulinu, chemerinu a FGF-21 mezi zdravými ženami a ženami s gestačním diabetem v anamnéze.

**Metodika:** Ve srovnávaných skupinách byly ženy podobného věku a tělesného složení. Programulin byl porovnáván mezi 11 ženami s GDM a 11 kontrolami (věk  $42 \pm 10,3$  let; BMI  $23 \pm 5,21$  kg/m $^2$ ), chemerin mezi 19 ženami s GDM a 18 kontrolami (věk  $36 \pm 5,6$  let; BMI  $22,5 \pm 2,79$  kg/m $^2$ ) a FGF-21 mezi 10 ženami s GDM a 9 kontrolami (věk  $38 \pm 5,8$  let; BMI  $21,5 \pm 2,18$  kg/m $^2$ ). Tyto parametry byly stanoveny kity metodou ELISA (Biovendor). Glukózová tolerance byla ve srovnávaných skupinách stejná. Statistická analýza byla provedena pomocí Kruskalova-Wallisova testu (NCSS 2004).

**Výsledky:** Programulin, chemerin i FGF-21 reagují na orálně podanou glukózu během glukózového tolerančního testu. Programulin a chemerin mírně klesají (oba parametry  $p < 0,001$ ), naopak FGF-21 od 60. minuty glukózového testu mírně stoupá ( $p < 0,001$ ). Rozdíly mezi ženami s GDM a zdravými kontrolami však nejsou významné.

**Závěr:** V této pilotní studii jsme neprokázali rozdílné hladiny programulinu, chemerinu a FGF-21 u žen s GDM v anamnéze a zdravými ženami. Nicméně hladiny všech sledovaných parameterů reagují na orálně podanou glukózu.

*IGA MZ ČR NT/13544-4, MZ ČR 00023761.*

**P45**

**HLADINY VITAMINU D U ŽEN S GESTAČNÍM DIABETEM**

**V PRŮBĚHU TĚHOTENSTVÍ A POSTPARTUM**

Pleskačová A.<sup>1,2</sup>, Bartáková V.<sup>1</sup>, Pácal L.<sup>1</sup>, Kuricová K.<sup>1</sup>, Janáková M.<sup>1</sup>, Bělobrádková J.<sup>3</sup>, Tomandl J.<sup>2</sup>, Kaňková K.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno*

<sup>2</sup>*Biochemický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno*

<sup>3</sup>*Interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice Brno*

**Úvod:** Vitamin D zastává v organismu kromě tradiční funkce (regulace metabolismu vápníku) i řadu tzv. extraskeletálních funkcí. Jednou z nich je regulace sekrece inzulinu a jeho účinku v cílových tkáních. Gestáční diabetes mellitus (GDM) je porucha glukózové homeostázy manifestující se v průběhu těhotenství (až 18 % všech těhotenství podle nových diagnostických kritérií). Nízké plazmatické hladiny vitaminu D jsou považovány za rizikový faktor v rozvoji GDM, avšak otázka jeho vztahu k hladinám vitaminu D nebyla dosud spolehlivě objasněna.

**Cílem této práce bylo:** (1) stanovit plazmatické hladiny vitaminu D v průběhu těhotenství a po porodu u žen s GDM a fyziologickým průběhem těhotenství, (2) stanovit jejich vztah k vybraným polymorfismům receptoru pro vitamin D a (3) studovat vztah mezi plazmatickými hladinami vitaminu D a vybranými antropometrickými a biochemickými parametry.

**Metodika:** Do studie bylo zařazeno celkem 76 těhotných žen, GDM byl klasifikován na základě oGTT podle WHO kritérií u 47 žen, 29 žen bylo zařazeno do kontrolní skupiny. Od všech probandek byly získány dva vzorky periferní krve: první mezi 24. a 30. týdnem těhotenství v zimním období (leden, únor, březen), druhý po šestinedělích (nejpozději 12 měsíců po porodu). Plazmatické hladiny 25-hydroxyvitaminu D (25(OH)D) byly stanoveny pomocí enzymové immunoeseje.

**Výsledky:** Hladiny 25(OH)D se v druhém trimestru nelišíly mezi skupinami, postpartum se významně zvýšily u obou skupin (obě  $p < 5 \times 10^{-6}$ , Wilcoxon test), byly ale významně nižší u post-GDM skupiny ( $p = 0,0041$ , Mannův-Whitneyův test). U naprosté většiny žen byl zjištěn deficit vitaminu D v průběhu těhotenství ( $<50$  nmol/l, 95,7 % GDM a 93,1 % kontrol). V GDM skupině byla u 15 % žen potvrzena přetrávající poporodní porucha glukózové tolerance, porovnáním hladin 25(OH)D u této podskupiny se zbytkem probandek, u kterých GDM po porodu vymizel, nebyl nalezen statisticky významný rozdíl. Pokud bychom post hoc reklassifikovali soubor podle IAPDSG kritérií, hladiny 25(OH)D byly významně nižší u žen s GDM již v průběhu těhotenství a také po porodu ( $p = 0,014$  a  $0,018$ , Mannův-Whitneyův test).

**Závěr:** V průběhu těhotenství byla v obou skupinách velmi vysoká prevalence deficience vitaminu D. Ačkoliv poporodní hladiny vitaminu D byly v obou skupinách vyšší než v průběhu těhotenství (sezonní vliv), u žen s předchozím GDM zůstaly významně nižší než u kontrolní skupiny (riziko rozvoje T2DM v budoucnosti?). Zatímco při použití WHO kritérií se hladiny vitaminu D během těhotenství nelišíly mezi skupinami, při použití IAPDSG kritérií byly významně nižší u žen s GDM.

*Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT11405.*

**P46****DEFICIT VITAMINU D V BĚŽNÉ DIABETICKÉ POPULACI**

Edelsberger T., Ženožičková H., Prokopová I.

Privátní diabetologická ambulance Krnov

**Úvod:** V posledních letech bylo publikováno množství vědeckých článků o významu deficitu vitaminu D nejen ve vztahu ke kostnímu metabolismu, ale i k řadě dalších nemocí. Zejména souvislost mezi nedostatečnou hladinou vitaminu D a sníženou funkcí imunitního systému, resp. sníženou inzulinovou senzitivitou se jeví jako vysoce pravděpodobná a klinicky významná.

**Cíl:** Zhodnotit hladiny vitaminu D (25-hydroxyvitaminu D) u komplexního vzorku diabetické populace z hlediska výskytu jeho deficiency či deficitu. Prozkoumat vztah mezi hladinou vitaminu D a věkem, resp. hodnotou glykovaného hemoglobinu.

**Metodika:** Z počítacové databáze privátní diabetologické ambulance Krnov byla získána data všech laboratorních vyšetření vitaminu D provedených během roku 2014. Vzhledem k tomu, že se jednalo pouze o laboratorní data, nebyly k dispozici podrobnější anamnestické či antropometrické údaje k daným pacientům (např. typ a trvání diabetu, typ léčby apod.). Celkově byla hladina vitaminu D během roku 2014 vyšetřena u 1632 pacientů (828 žen, 804 mužů).

**Výsledky:** Průměrná hladina 25-hydroxyvitaminu D v séru byla u hodnoceného vzorku diabetické populace průměrně **42,3 nmol/l** (minimum 11; maximum 148; směrodatná odchylka 18,0; 95% interval spolehlivosti 41,42–43,17). Průměrný věk studovaných pacientů byl **65,9 let** (směrodatná odchylka 11,0; 95% interval spolehlivosti 65,4–66,4) a glykovaný hemoglobin **54,8 mmol/mol** (1,2; 5,4–6,2). Srovnání mezi průměrnou „zimní“ (všechny odběry z ledna a února) a „letní“ hodnotou vitaminu D (odběry z července a srpna) činilo 38,1 vs. 54,8 nmol/l. Lineární regresní analýza prokázala vztah mezi klesající hladinou vitaminu D a vyšším věkem pacientů, stejně tak jako přímo úměrný vztah mezi vyšší hladinou vitaminu D a nižším glykovaným hemoglobinem.

**Závěr:** Výsledky tohoto výzkumu potvrdily předpoklad, že u naprosté většiny osob s diabetem je přítomný určitý stupeň deficit vitaminu D. Pravidelné vyšetřování jeho hodnot následované v indikovaných případech suplementací tohoto vitaminu se jeví z hlediska zdraví pacienta jako smysluplné. Analýza vztahu vitaminu D s aktuální hodnotou glykovaného hemoglobinu naznačuje možnou provázanost s glukózovým metabolismem, přestože tento předpoklad by mohla náležitě potvrdit pouze multivariabilní analýza zohledňující řadu dalších proměnných.

**Literatura**

<http://www.tribune.cz/clanek/29229-deficit-vitaminu-d>  
<http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2013/03/12.pdf>

**P46. Edelsberger. Tabulka.**

Počet pacientů N = 1632 ženy N = 828, muži N = 804	Průměr	Min.	Max.	SD	95% interval spolehlivosti
věk pacientů v letech	65,9	19	93	11	65,4–66,4
HbA <sub>1c</sub> v mmol/mol	54,8	29	131	14,9	54,1–55,5
vitamin D (25-hydroxyvitamin D) v nmol/l	42,3	11	148	18,0	41,42–43,17

**P47****DRUHORODIČKA S DIABETES MELLITUS 1. TYPU**

Čechurová D., Lacigová S., Žourek M., Jankovec Z., Rušavý Z.

Diabetologické centrum I. IK FN Plzeň

**Úvod:** V poslední dekádě přibývá žen s diabetes mellitus 1. typu (DM1), které porodí druhého potomka. V literatuře nenacházíme žádná data o osudu další gravidity.

**Cíl:** Porovnat osud dvou gravidit u pacientek s DM1. Vede komplexní edukace a zkušenost pacientky ke zlepšení osudu druhé gravidity? Nebo narůstající věk, počet pozdních komplikací DM, péče o první dítě zhoršují průběh následujícího těhotenství?

**Metodika:** Retrospektivně zhodnocené osudy 38 druhorodiček s DM1, s porody v období let 2005–2014. Charakteristika pacientek v 1. graviditě (průměr ± SD): věk 27 ± 4,1 let, doba trvání DM1 12 ± 6,9 let. Byla porovnána kompenzace DM (HbA<sub>1c</sub> v každém trimestru), výskyt mikrovaskulárních komplikací a arteriální hypertenze na začátku a v průběhu gravidity, preeklampsie, průběh porodu (výskyt předčasných porodů, porodů císařským řezem, dystokie raménka) a osud novorozenců – hypoglykemie, LGA (porodní hmotnost nad 90. percentil), hyperbilirubinemie s potřebou fototerapie, respiratory distress syndrom (RDS), vývojové vady, potřeba intenzivní péče. Statistika: Wilcoxonův párový test, kontingenční tabulky.

**Výsledky:** Pacientky podruhé rodily průměrně za 3,6 ± 1,92 roku. Byl zjištěn statisticky významně horší HbA<sub>1c</sub> v 2. trimestru druhé gravidity, v tomto těhotenství měly ženy i statisticky významně vyšší vstupní hmotnost. V první graviditě se častěji nově objevila/zhoršila proteinurie. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl sledovaných parametrů průběhu porodu a perinatální morbidita.

**Závěr:** Do druhé gravidity ženy s DM1 vstupovaly s vyšší hmotností, dosáhly horší kompenzace DM v 2. trimestru, na druhé straně méně často se v této graviditě objevila/zhoršila proteinurie. Vzhledem k velikosti souboru (pilotní data) lze předběžně konstatovat, že tyto skutečnosti nevedly k dalšímu zhoršení průběhu gravidity a perinatální morbidity.

**P48****SILYMARIN ZMÍRNŇUJE OXIDAČNÍ STRES A METABOLICKÉ PORUCHY U MODELU POSTMENOPAUZÁLNÍHO METABOLICKÉHO SYNDROMU**Oliarnyck O.<sup>1</sup>, Trnovská J.<sup>1</sup>, Škop V.<sup>1</sup>, Malinská H.<sup>1</sup>, Kazdová L.<sup>1</sup>, Večera R.<sup>2</sup><sup>1</sup>Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha<sup>2</sup>Ústav farmakologie, Univerzita Palackého, Olomouc

**Úvod:** Silymarin je standardizovaný výtažek ze semen *Silybum marianum*, používaný v terapii jaterních onemocnění. V poslední době zjištěné jeho antioxidační a hypolipidemické

P47. Čechurová. Tabulka. Data jsou uvedena jako průměr  $\pm$  SD nebo četnost v procentech. Mikrovaskulární komplikace DM1 a arteriální hypertenze vstupně přítomné: index<sub>1</sub>; nově vzniklé/zhoršené v těhotenství: index<sub>2</sub>

	<b>1. gravidita</b>	<b>2. gravidita</b>	
HbA <sub>1c</sub> 1. trimestr (mmol/mol)	62,4 $\pm$ 17,54	61,5 $\pm$ 14,68	NS
HbA <sub>1c</sub> 2. trimestr	46,5 $\pm$ 9,72	48,8 $\pm$ 9,62	p = 0,037
HbA <sub>1c</sub> 3. trimestr	46,7 $\pm$ 8,86	49,0 $\pm$ 9,80	p = 0,069
Plánování těhotenství	44 %	49 %	NS
Hmotnost (kg)	65,8 $\pm$ 8,32	68,8 $\pm$ 10,59	p = 0,027
Váhový přírůstek (kg)	13,4 $\pm$ 4,70	13,4 $\pm$ 4,96	NS
Inzulinová pumpa	24 %	26 %	NS
1. kontrola (gestační týden)	8,8 $\pm$ 4,0	9,7 $\pm$ 5,1	NS
Diab. retinopatie 1	16 %	19 %	NS
MIA/proteinurie 1	5 %	5 %	NS
Arteriální hypertenze 1	5 %	8 %	NS
Diabetická retinopatie 2	16 %	11 %	NS
MIA/proteinurie 2	16 %	3 %	p = 0,043
Art. (gestační) hypertenze 2	16 %	16 %	NS
Preeklampsie	5 %	3 %	NS
Porod (ukončený gestační týden)	36,7 $\pm$ 1,54	36,8 $\pm$ 1,05	NS
Předčasný porod (<37.T)	32 %	24 %	NS
Císařský řez	58 %	55 %	NS
Dystokie ramének	0 %	5 %	NS
LGA	47 %	53 %	NS
Hypoglykemie	27%	42%	NS
Fototerapie hyperbilirubinemie	38 %	47 %	NS
RDS	8 %	8 %	NS
Vývojové vady	2,6 %	2,6 %	NS
Péče NJIP	30 %	27 %	NS

účinky naznačují, že silymarin by mohl být vhodnou doplňkovou léčbou při terapii poruch spojených s metabolickým syndromem.

Standardizované extrakty silymarinu mají nízkou absorpci z gastrointestinálního traktu a jsou rychle vylučovány z organismu, což omezuje jejich účinnost. Cílem studie bylo sledovat vliv podávání silymarinu ve formě mikronizovaných extractů nebo fytozomů, které příznivě ovlivňují jeho transport přes membránu, uvolňování do cirkulace a tím i biologickou dostupnost, na parametry inzulinové rezistence, aktivitu antioxidačních enzymů, koncentraci redukovaného (GSH) a oxidovaného (GSSG) glutathionu a lipoperoxidaci v játrech u modelu metabolického syndromu spojeného s menopauzou ovariekтомovaných samic potkanů.

**Metodika:** Samice kmene Wistar byly ovariekтомované ve věku 8 týdnů a krmené čtyři měsíce standardní laboratorní dietou. V dalším období byla samicím podávána po dobu jednoho měsíce: a) standardní dieta; b) nekomplexovaný extrakt ze silymarinu (1%) – SE; c) mikronizovaný extrakt (1%) – ME nebo d) fytozomy obsahující extrakt ze silymarinu (1%, Silymarin Phytosome, Indena, Italie) – PhE.

**Výsledky:** U ovariekтомovaných samic se rozvinul komplex symptomů typických pro metabolický syndrom – zvýšení hmotnosti, zhoršená glukózová tolerance, hyperinzulinemie, inzulinová rezistence, dyslipidemie a zvýšený oxidační stres. Všechny formy podávaného silymarinu výrazně snížily triacylglyceroly v játrech (asi o ~50 %) a zvýšily sérové hladiny HDL-Ch (PhE: 2,253  $\pm$  0,272 vs. 1,64  $\pm$  0,0093 mmol/l, p < 0,01). Silymarin ve formě fytozomů navíc snížil glykemii (5,528  $\pm$

0,847 vs. 6,455  $\pm$  0,225 mmol/l, p < 0,05) a inzulinemii (0,123  $\pm$  0,020 vs. 0,224  $\pm$  0,027 nmol/l, p < 0,05).

Silymarin zvýšil aktivitu antioxidačních enzymů: superoxid-dismutázy (PhE + 24 %), katalázy (PhE: 1843  $\pm$  91 vs. 1438  $\pm$  135  $\mu$ mol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/min/mg protein, p < 0,05), glutathionperoxidázy (PhE: 307  $\pm$  24 vs. 237  $\pm$  9  $\mu$ mol NADPH/min/mg protein, p < 0,05), glutathiontransferázy (ME +29 %, PhE +23 %). Aktivace glutathionreduktázy (ME +30 %, PhE +21 %) vedla ke zvýšení koncentraci GSH (SE +22 %, ME +27 %, PhE +16 %) a poklesu koncentrace GSSG (SE -44 %, ME -39 %, PhE -53 %), což výrazně zvýšilo poměr GSH/GSSG (SE: 32,8  $\pm$  0,29, ME: 31,4  $\pm$  0,1, PhE: 33,3  $\pm$  1,8 ) ve srovnání s ovariekтомovanými samicemi krmenými dietou bez přidaní výtažků ze silymarinu: 15,5  $\pm$  1,3, p < 0,001.

Aktivace antioxidačního systému snížila tvorbu produktů lipoperoxidace: konjugovaných dienů (SE -20 %, ME -20 %, PhE -11 %) a TBARS (SE -24 %, ME -22 %, PhE -39 %).

**Závěr:** Všechny testované formy silymarinu pozitivně ovlivnily sérové koncentrace triacylglycerolů, HDL-CH, akumulaci triacylglycerolů, v játrech, oxido-redukční bilanci intracelulárního antioxidantu glutathionu, aktivitu antioxidačních enzymů a snížily lipoperoxidaci. Silymarin ve formě fytozomů účinněji aktivoval jaterní antioxidační enzymy, snížil sérové hladiny glukózy a inzulinu. Výsledky naznačují, že extrakt ze silymarinu ve formě konjugované s fytozomy může být účinnější ve srovnání s nekomplexovanými výtažky a mikronizovaným extraktem při léčbě komplikací spojených s metabolickým syndromem.

Podpořeno grantem GAČR P303/13-10813S.

P49

## VLIV OVARIEKTOMIE NA KARBONYLOVÝ STRES A AKTIVITU HNĚDÉ TUKOVÉ TKÁNĚ

Malínská H., Trnovská J., Škop V., Kazdová L.

Centrum experimentální medicíny,

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

**Úvod:** Postmenopauzální metabolický syndrom vede k rozvoji abdominální obezity, inzulinové rezistence, jaterní steatózy a k dalším poruchám lidového i sacharidového metabolismu. Významně se na rozvoji těchto metabolických změn podílí játra, bílá a hnědá tuková tkáň, která je důležitým místem energetického výdeje, a její aktivita může být regulována po hlavními hormony. Mechanismy rozvoje těchto poruch nejsou úplně objasněny.

Recentní nálezy naznačují, že v patogenezi poruch spojených s metabolickým syndromem by mohla mít důležitou úlohu zvýšená produkce dikarbonylů, označovaná jako karbonylový stres, která zvyšuje oxidační stres a aktivuje zánětlivé procesy.

Cílem studie bylo sledovat vliv ovariekтомie na aktivitu hnědé tukové tkáně a na parametry karbonylového a oxidačního stresu.

**Metodika:** Pokusy byly provedeny na samičích kmene Wistar, u kterých byla chirurgicky provedena ovariekтомie ve věku 8 týdnů. Zvířata byla krmena standardní dietou a ponechána po dobu 4 měsíců, aby se plně rozvinuly metabolické poruchy spojené s postmenopauzálním metabolickým syndromem.

Koncentrace glutathionu a methylglyoxalu byly stanoveny HPLC metodou s fluorescenční detekcí. Oxidace mastných kyselin byla sledována podle inkorporace  $^{14}\text{C}$ -palmitátu do  $\text{CO}_2$ . Lipolýza byla měřena podle uvolňování neesterifikovaných mastných kyselin.

**Výsledky:** Potkani s ovariekтомií v porovnání s kontrolní skupinou (shame) vykazovali výrazně zvýšenou tělesnou hmotnost (+10 %,  $p < 0,05$ ) i hmotnost viscerální tukové tkáně (+12 %,  $p < 0,05$ ). Senzitivita tukové i svalové tkáně k účinku inzulinu sledovaná *in vitro* podle inkorporace  $^{14}\text{C}$ -U-glukózy do glykogenu kosterního svalu a do lipidů v tukové tkáni byla signifikantně snížena ( $p < 0,05$ ) u potkanů s ovariekтомií. Na proti tomu glukózová tolerance ani glykemie nebyly rozdílné mezi oběma skupinami.

Velmi výrazná akumulace triglyceridů v játrech (+120 %,  $p < 0,001$ ) po ovariekтомii byla spojena se signifikantně zvýšenými hladinami methylglyoxalu (+130 %,  $p < 0,01$ ), které mohou přispívat k rozvoji jaterní steatózy spojené s postmenopauzálním metabolickým syndromem. Ovariekтомie výrazně zhoršila poměr redukované a oxidované formy glutathionu v játrech ( $p < 0,01$ ), který může přispívat ke zvýšení oxidačního i karbonylového stresu.

Hmotnost hnědé tukové tkáně u potkanů s ovariekтомií byla signifikantně zvýšena ( $p < 0,05$ ) pravděpodobně v důsledku výrazně snížené utilizace mastných kyselin pro oxidaci (-72 %,  $p < 0,05$ ) a snížené lipolýzy (-25 %,  $p < 0,05$ ). Využití mastných kyselin pro syntézu lipidů bylo rovněž u ovariekтомovaných potkanů snížené (-26 %,  $p < 0,05$ ).

**Závěr:** Výsledky ukazují, že výrazná akumulace lipidů v játrech při ovariekтомii vedla ke zvýšené tvorbě glykotoxických intermediátů – dikarbonylů, které se mohou uplatnit v mechanismu rozvoje jaterní steatózy a jejich komplikací. Ovariekтомie snížila metabolickou aktivitu hnědé tukové tkáně, která může

přispívat k rozvoji obezity. Oba mechanismy se mohou podílet na rozvoji postmenopauzálního metabolického syndromu.

Podpořeno grantem P303/13-10813 a MZ ČR - RVO (IKEM, IČ 00023001).

P50

## ZATAJENÉ TĚHOTENSTVÍ U PACIENTKY S DIABETEM MELLITEM 1. TYPU A ROZVINUTÝM NEFROTIKÝM SYNDROMEM – KAZUISTIKA

Radovnická L., Vyleťalová V., Laštůvka J.

Diabetologické centrum, Interní oddělení

Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

Krajská zdravotní, a.s.

**Úvod:** I přes pokroky v léčbě diabetu (léčba analogovými inzuliny, selfmonitoring glykemii, pravidelná kontrola metabolické kompenzace včetně stavu komplikací diabetu) představuje diabetes matky nepříznivý faktor ve vývoji plodu. Děti žen s diabetem mají zvýšené riziko kongenitálních malformací, placentárních abnormalit i porodních a poporodních komplikací. V populaci diabetických žen je těhotenství indukovaná hypertenze a/nebo preeklampsie ve srovnání s nediabetickou populací až 3× častější. Přítomnost preeklampsie je výrazným rizikovým faktorem perinatální úmrtnosti, těsně následovaná nefropatií.

Nefrotický syndrom je charakterizován proteinurií více než 3,5 g/24 hod., hypalbuminemii a hypercholesterolemii. Pokud se nefrotický syndrom rozvine později v těhotenství, není obvykle vývoj plodu ovlivněn. Pokud však je rozvinutý již na počátku těhotenství, pak je závažným rizikovým faktorem.

**Vlastní pozorování:** Autoři prezentují případ mladé pacientky s DM1T s dobou trvání 19 let na intenzifikovaném inzulinovém režimu, s rozvinutými komplikacemi včetně diabetické nefropatie. Pacientka byla na naše pracoviště odeslána v únoru 2014 pro dlouhodobě špatnou kompenzaci diabetu v rámci prekonceptní přípravy. Z anamnézy je patrná jedna neplánovaná gravidita, která musela být v listopadu 2013 pro komplikace ukončena. Pacientka byla důsledně reedukována v dietních opatřeních a selfmonitoringu a zahájila se léčba pomocí inzulinové pumpy. I přes důslednou edukaci pacientka nejspíše bezprostředně po nastavení CSII znova otěhotněla a raně těhotenství bohužel při další návštěvě Diabetologického centra zatajila. Další dvě kontroly pacientka vynechala a dostavila se až ve 26. týdnu těhotenství s rozvinutým nefrotickým syndromem.

**Závěr:** I přes včasnu a pravidelnou edukaci o důležitosti plánování těhotenství se bohužel u žen diabetiček 1. typu stále častěji setkáváme s neplánovanou graviditou. Kazuistika pojednává o nutnosti důsledného dodržování kritérií prekonceptní diabetologické a gynekologické péče u pacientek s diabetem mellitem 1. typu a o devastujících následcích plynoucích z jejich porušení.

**P51**
**NOVÉ MUTACE V *HNF1A* GENU U DVOU DĚTÍ S NOVOROZENECKÝMI HYPOGLYKEMIAMI A STRESOVOU HYPERGLYKEMIÍ: FENOTYPOVÁ A GENETICKÁ CHARAKTERISTIKA**  
**Obermannová B., Malíková J., Roženková K., Dušátková P., Šumník Z., Lebl J., Průhová Š.**
*Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

**Úvod:** Fenotyp asociovaný s mutací v *HNF1A* genu byl kromě již známého monogenního diabetu (*HNF1A*-MODY) v nedávné době rozšířen o novorozenecké hyperinzulinemické hypoglykemie (HH). U dvou probandů s mutací v *HNF1A* představujeme fenotypickou charakteristiku a genetické vyšetření včetně funkční studie.

**Kazuistiky:** Oba pacienti se narodili zdravým nepříbuzným rodičům. Při narození byli makrosomičtí (LGA) a oba v novorozeneckém věku prodělali hyperinzulinemickou hypoglykemií s nutností podávání intravenózní glukózy vysokou metabolizační rychlosťí několik dní až týdnů. U obou pacientů došlo ke spontánnímu vymízení projevů hyperinzulinismu do konce novorozeneckého období bez nutnosti specifické léčby.

První pacient prodělal ve věku 10, 19 a 21 měsíců vždy při akutní respirační infekci ataky hyperglykemie s ketonemii a Kussmaulovým dýcháním. Při první atace byla hodnota betahydroxybutyrátu 3,1 mmol/l, metabolická acidóza (pH 7,2,  $\text{HCO}_3$  19 mmol/l), hyperglykemie 20 mmol/l. První i druhá ataka vyžadovaly hospitalizaci s podáním inzulinu, kontinuálně v dávce 0,05–0,1 IU/kg/hodinu. Protilátky proti složkám beta-buněk (a-GAD, a-IA2, a-IAA) byly negativní,  $\text{HbA}_{1c}$  v normě (34 mmol/mol). Vždy po několika dnech došlo ke spontánní úpravě klinického stavu i glykemie, inzulin byl vysazen. V mezidobí byly glykemie monitorované pomocí CGM v normě. U druhého pacienta byla ve věku 18 měsíců při náhodném vyšetření zjištěna glykosurie, avšak glykemie i  $\text{HbA}_{1c}$  byly v normě (34 mmol/mol). V obou rodinách je nápadný výskyt novorozenecké makrosomie a diabetu.

**Výsledky:** U obou pacientů jsme přímou sekvenací prokázali dosud nepopsanou mutaci v *HNF1A* genu: L254Q (1. pacient) a N62Kfs\*93 (2. pacient). Byla provedena *in vitro* funkční charakteristika mutací na buněčných liniích (transaktivacní luciferázová studie), která prokázala sníženou aktivitu mutovaných proteinů v porovnání s wild type *HNF1A* o 78 % v případě mutace L254Q a o 97 % v případě N62Kfs\*93.

**Závěr:** Fenotyp pacientů s heterozygotní mutací v *HNF1A* může být velmi heterogenní a může se manifestovat i formou časně vznikajících stresových hyperglykemii se spontánním ústupem, které svědčí o snížené funkční kapacitě beta-buněk od časného věku.

*Studie byla podporována grantem IGA NT 11402 a GAUK248213.*

**P52**
**HYPEROSMOLÁLNÍ HYPERGLYKEMICKÝ STAV U DĚtí**  
**Romanová M., Vavřinec J.**
*Klinika dětí a dorostu UK 3. LF a FNKV, Praha*

Pro HHS je typické enormní zvýšení glykemie a sérové osmolality a nepřítomnost signifikantní ketózy. Laboratorně je charakterizován glykemii > 33 mmol/l, sérovou osmolalitou

> 330 mOsmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$  a nepřítomností signifikantní ketoacidózy: standardní bikarbonát > 15 mmol/l, beta-OH-butyrát v moči < 1,5 mmol/l, negativní nebo jen stopové množství ketolátek na testačních močových proužcích. Klasické známky DKA (bolesti břicha, zvracení, Kussmaulovo dýchání) nebývají přítomny. Ztráty tekutin jsou i 2× vyšší než u těžkých forem DKA (tj. 12–15 % tělesné hmotnosti), ale oligovolemický šok je u HHS vzácný. Incidence je u dětí sice nízká, ale v posledních letech se zvyšuje. Může se kombinovat s DKA.

**Kazuistika:** M. S., ♀, ve věku 9 měsíců, T 38 °C, průjem, zvracení, žízeň. **Třetí den přijata na dětské oddělení**, hmotnostní úbytek asi 1000 g, apatická, naříká, halonované oči, oschlé sliznice, snížený kožní turgor, VF vkleslá. Glykemie 82,4 mmol/l,  $\text{HbA}_{1c}$  = 155 mmol/mol, pH 7,259,  $\text{pCO}_2$  = 2,40,  $\text{pO}_2$  = 13,50,  $\text{HCO}_3$  = 7,8, BE = -18,2, FW = 14, CRP = 20 mg/l, v moči glukóza ++, ketolátky ++. Zahájena rehydratace 1/1 fyziologickým roztokem a přeložena na naši kliniku.

**Schéma léčby:** 1. fáze doplnění tekutin = 1/1 fyziologický roztok 20–25 ml/kg, 2. fáze = 1/2 nebo 2/3 fyziologický roztok s ionty – úhrada deficitu tekutin během 24 až 48 hodin. Po kles glykemie maximálně 4,0–5,0 mmol/l/hodinu na hodnoty 15,0–20,0 mmol/l. Během této léčby dochází k hypernatremii – v další fázi pokles natremie maximálně o 0,5 mmol/l/hodinu.

S inzulinem začínáme až tehdyn, když glykemie již neklesá po samotné rehydrataci (klesá méně než 2,5 mmol/l/hod.), protože předčasná aplikace zvyšuje mortalitu. Non-depotní inzulin v kontinuální infuzi v dávce 0,02–0,05 j/kg/hod., nedávat inzulinový bolus! Při poklesu glykemie o 5,5 mmol/l/hodinu dodávkou inzulinu snížit anebo přerušit.

Monitorování hladin kreatinkinázy po 2–3 hodinách – riziko rabdomolyzy, renálního selhání a maligní hypertermie.

**Průběh:** Bez komplikací, třetí den zahájena aplikace subkutaných inzulinů. Psychomotorický vývoj je normální, aktuální hodnoty  $\text{HbA}_{1c}$  mezi 59 až 73 mmol/mol.

**Závěr:** 1. HHS se manifestuje často u dosud zdravých dětí nejmladších věkových skupin.

2. I v dětském věku se může HHS manifestovat u pacientů s diabetem 2. typu.

3. Relativně častou komplikací u dětí je rabdomolyza i syndrom maligní hypertermie.

4. Kombinovaná porucha HHS + DKA je v dětském věku častější než u dospělých.

**P53**
**JAK VYLÉČIT GLYKOVANÝ HEMOGLOBIN? KAZUISTIKA**  
**Kratochvílová S.<sup>1</sup>, Malíková P., Neškudla T., Pelikánová T.**
*Centrum diabetologie IKEM, Praha*
<sup>1</sup>*Oddělení klinické hematologie IKEM, Praha*

Glykovaný hemoglobin odráží úroveň kompenzace diabetu a záhyt falešně vysoké hodnoty je u pacientů s normálním celkovým hemoglobinem vzácný.

Pacientka (\*1951) s diabetem mellitem 1. typu od r. 1990 byla i přes léčbu inzulinovou pumpou dlouhodobě velmi špatně kompenzovaná –  $\text{HbA}_{1c}$  kolem 100–120 mmol/mol. V r. 2000 prodělala netransmuralní infarkt spodní stěny a plicní embolizaci. Postupně došlo k rozvoji nepromliferativní retinopatie, incipientní nefropatie a periferní neuropatie. Při ambulantních kontrolách byla neustále zjišťována diskrepance

mezi donezenými glykemickými profily a hodnotou HbA<sub>1c</sub>, mnohokrát byla opakována edukace (i za hospitalizace), krátkodobě byla převedena zpět na IIR, žádné opatření ale nemělo efekt. Při rozboru glukometru ani při monitoraci senzorem nebyly zjištěny glykemie vysvětlující tak špatnou hodnotu HbA<sub>1c</sub>.

Od r. 2000 byla intermitentně zachycována lehká leukocytóza ( $11\text{--}14 \times 10^9/\text{l}$ ) a trombocytoza ( $440\text{--}540 \times 10^9/\text{l}$ ), Hb byl až do r. 2009 v normě ( $127\text{--}161\text{g/l}$ ). Při vzestupu Hb ( $169\text{ g/l}$ ) byla pacientka v r. 2010 odeslána k hematologickému vyšetření do místa bydliště. Nebylo prokázáno hematologické onemocnění, negativní byla i JAK2 mutace. V r. 2014 při HbA<sub>1c</sub> 131 mmol/mol a zhoršených parametrech KO (leu  $13,1 \times 10^9/\text{l}$ , Hb  $175\text{ g/l}$ , tromb  $570 \times 10^9/\text{l}$ ) bylo u nás zopakováno hematologické vyšetření, při kterém byla zjištěna heterozygotní mutace JAK2 V617F a diagnostikováno chronické myeloproliferativní onemocnění typu polycythaemia vera (histologie kostní dřeně připomínající i prefibrotické stadium primární myelofibrózy). Při léčbě deplečními erytrocytaferézami (3×) a hydroxyureou (Litalir) se postupně upravily parametry červeného krvního obrazu. Při současně přítomné trombocytóze (až  $900 \times 10^9/\text{l}$ ) pomalu reagující na Litalir byl do léčby přidán anagrelid (Thromboreductin). Uvedená kombinace cytoredukčních léků je účinná a dochází k úpravě parametrů všech tří krevních řad. Paralelně poklesl HbA<sub>1c</sub> – poslední hodnota je 67 mmol/mol při Hb  $127\text{ g/l}$  (4měsíční odstup od poslední erytrocytaferézy).

Vysoká hodnota HbA<sub>1c</sub> patrně souvisela s přítomnou primární polycytemií již v jejím subklinickém stadiu, kdy parametry červeného krvního obrazu byly ještě v normě. Na zvýšení hodnoty se zřejmě podílelo prodloužené přežívání erytrocytů popisované u této diagnózy. Myeloproliferativní onemocnění představuje významný trombofilní stav s rizikem arteriálních i žilních trombóz a mohlo se spolupodílet již na patogenezi prodělaného infarktu myokardu a plicní embolizace. Negativní výsledek molekulárně biologického vyšetření v r. 2010 mohl být způsoben nedodržením podmínek preanalytické fáze, záměnou vzorku nebo laboratorní chybou, teoreticky mohla tehdy být koncentrace mutace JAK2 ještě pod detekční mezí. Současná hodnota HbA<sub>1c</sub> může být samozřejmě v důsledku hematologické léčby podhodnocená, nicméně i vzhledem k relativně pomalému rozvoji mikrovaskulárních komplikací je velmi pravděpodobné, že anamnesticky zjištované hodnoty HbA<sub>1c</sub> kolem  $110\text{ mmol/mol}$  neodpovídaly realitě.

Podporováno výzkumným zámkem MZO 00023001.

## P54

### PROBLEMATICKÁ LÉČBA HYPOTYREÓZY U PACIENTKY SE SYNDROMEM ULTRAKRÁTKÉHO STŘEVA – KAZUISTIKA

Wohl P., Kopecký J., Klementová M., Kratochvílová S., Baštová H., Brunová J., Pelikánová T.

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Perorálně podávaný thyroxin se vstřebává v proximální části tenkého střeva a podle literárních údajů je k zajištění dostatečné saturace organismu nutné jejenum v délce alespoň 50 cm. Prezentujeme případ pacientky po tyreoidektomii pro hypertyreózu se syndromem ultrakrátkého střeva, která byla do našeho programu domácí parenterální výživy přijata po opevných rozsáhlých resekčních tenkého střeva pro perforace

při autoimunitní vaskulitidě (susp. polyarteritis nodosa) v manifestní hypotyreóze (TSH  $24,09\text{ mUI/l}$ , fT4  $7,52\text{ pmol/l}$ ).

Klinicky významným faktorem byla i přítomnost jaterní cirhózy při autoimunitní hepatitidě s portální hypertenzí. Po resekci bylo tenké střevo zachované ve čtyřech oddělených úsecích v celkové délce 75–100 cm, první jejunální klička o délce 30 cm byla derivovaná PEG a enterostomí. Zahájili jsme parenterální substituci preparátem L-thyroxin Hering (v dávce  $125\text{ }\mu\text{g/den}$ ) s pozitivním efektem na hodnotu TSH i fT4. Vzhledem k nutnosti mimořádného dovozu preparátu jsme zahájili podávání thyroxinu rektálně ve formě magistraliter připraveného čípku. Pacientka léčbu bohužel netolerovala, a proto jsme se pokusili o terapii perorálním preparátem v supramaximální dávce (Euthyrox 600... 1000... 2000 mg/den). K prodloužení kontaktu thyroxinu se střevní sliznicí jsme po podání přechodně zavřeli derivací PEG a drén z první jejunální kličky. Po zahájení léčby se dařilo udržovat hodnoty TSH a fT4 v normě, postupně bylo dokonce možné dávku Euthyroxu snížit na  $600\text{ mg/den}$  při trvalé eutyreóze. Po 7 měsících sledování byla u pacientky provedena úspěšná rekonstrukční operace s obnovením kontinuity tenkého střeva s následným postupným rozvojem absorpční funkce. Po výkonu bylo možné zredukovat dávku thyroxinu na  $200\text{ }\mu\text{g/den}$ .

Oproti literárním údajům se nám podařilo demonstrovat možnost dostatečného vstřebávání thyroxinu v jejunu o délce pouhých 30 cm. Specifikem našeho případu byla možnost přechodného zastavení drenáže žaludku i proximálního jejuna k maximalizaci vstřebávání preparátu.

## P55

### NEOBVYKLÁ PŘÍČINA HYPERPROLAKTINEMIE U MLADÉ PACIENTKY S DIABETEM MELLITEM 2. TYPU – KAZUISTIKA

Radovnická L., Vyleťalová V., Laštůvka J.

Diabetologické centrum, Interní oddělení  
Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem  
Krajská zdravotní, a.s.

**Úvod:** Prolaktin je peptidový hormon předního laloku hypofýzy, strukturálně blízký chorionadotropinu. Jeho sekrece je pod inhibičním vlivem hypotalamu prostřednictvím dopaminu, který je považován za prolaktostatin. Prolaktin je důležitým regulátorem laktogeneze, má ale i metabolické účinky. Kromě toho působí i na gonády (ovaria i testes), může výrazně ovlivňovat endokrinní i generační funkce. Je považován i za významný stresový hormon.

Se spiríridem se v našich ambulancích setkáváme nejčastěji jako s atypickým neuroleptikem u psychiatrických pacientů, ale také v interní medicíně v léčbě funkčních poruch gastrointestinálního traktu. Problémem při této terapii je u části nemocných navození hyperprolaktinemie, se kterou se setkáváme již při nízkém dávkování kolem  $100\text{--}150\text{ mg/den}$ . Důsledkem hyperprolaktinemie jsou u žen poruchy menstruačního cyklu nebo amenorea, event. galaktorea, poruchy sexuálních funkcí, u mužů jsou to sexuální dysfunkce, poruchy spermatogeneze. Hladiny prolaktinu jsou v těchto případech zvýšeny obvykle mírně (na dvoj- až trojnásobek normálních hodnot).

**Vlastní pozorování:** Autoři prezentují případ 36leté pacientky s nově zjištěným diabetem mellitem (později klasifikován jako diabetes mellitus 2. typu), jehož kompenzace byla, mimo jiné i vzhledem k non-compliance pacientky, obtížná. Díky spolupráci s psychologem byla doplněna osobní anamnéza o téměř roční amenoreu. Následně byla u pacientky zjištěna hyperprolaktinemie téměř na trojnásobek normy. Stále nekompletní údaje v osobní a hlavně farmakologické anamnéze vedly k vyšetřování nesprávným směrem (včetně vyšetření magnetickou rezonancí hypofýzy) a doba do stanovení etiologie hyperprolaktinemie se tak zbytečně prodloužila. Pacientka záměrně zapírala, i mezi nejužší rodinou, dlouhodobou léčbu u psychiatra a užívání 200 mg sulpiridu denně. Po dohodě s psychiatrem bylo možné po vyloučení jiné příčiny hyperprolaktinemie sulpirid vysadit, čímž došlo k normalizaci hladiny prolaktinu i úpravě menstruačního cyklu.

**Závěr:** I přes to, že byla pacientka léčena jen 200 mg sulpiridu denně, vyvolala i tato nízká dávka hyperprolaktinemii s klinickými příznaky. V rutinní diagnostice pacientů v ambulanci diabetologa a endokrinologa se používají nejmodernější metody. Velmi důležité však stále zůstává pečlivé odebrání anamnézy. U některých pacientů se jedná o obtížný úkol. Získání relevantních informací má však zásadní vliv na stanovení diagnózy a samozřejmě i léčby. Na odběr kompletní anamnézy by tedy měl být kladen nejvyšší důraz, a to i u pacientů ne zcela optimálně spolupracujících.

## P56

### NUTRIČNÍ I TERAPEUTICKÁ PROBLEMATIKA U POLYMORBIDNÍ PACIENTKY

Pelikánová M., Levá L.

Medicon a. s., Praha

**Úvod:** Předkládám případ pacientky s nevýznamnou interní anamnezou po bariatrickém zákroku s výraznou váhovou redukcí. Po dvou letech od bariatrického zákroku dochází k rozvoji autoimunitního diabetu typu LADA a Gravesovy-Basedowovy tyreotoxikózy s orbitopatií.

**Abstrakt:** Pacientka, 52 let, v V. stupně obezity bez závažnější interní anamnézy absolvovala v roce 2012 adjustabilní bandáž žaludku. Po dvou letech došlo k váhové redukci o 65 kg. Rok je sledována pro osteopenii. Pacientka byla vyšetřena 10/2014 v naší ambulanci pro polyurii, polydipsii, rozostený vizus a výraznou únavu. Zjištěn diabetes mellitus typu LADA a Gravesova-Basedowova tyreotoxikóza s orbitopatií. Za hospitalizace zavedena intenzifikovaná inzulinová terapie, tyreostatická léčba a souběžná kortikoterapie přítomné orbitopatie. Stav pacientky byl komplikován rozvojem hluboké žilní trombózy v levém lýtku, byla zahájena warfarinizace. Provedena komplexní edukace dietních opatření při souběhu několika onemocnění. Poučena o dietě diabetické, dietě při osteoporóze a při terapii warfarinem, současně se snahou o udržení optimální tělesné hmotnosti.

**Závěr:** Prezentuji nutriční i terapeutický přístup u pacientky po bariatrickém zákroku, u které došlo k rozvoji diabetes mellitus a tyreotoxikózy.

## P57

### ERUPTIVNÍ XANTOMATÓZA JAKO MANIFESTACE DIABETU

#### 2. TYPU

Karásek D.<sup>1</sup>, Vaverková H.<sup>1</sup>, Novotný D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika – nefrologie, revmatologie a endokrinologie

LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup>Oddělení klinické biochemie FN Olomouc

**Úvod:** Eruptivní xantomatóza je většinou asociována s chylomikronemií a výrazným zvýšením koncentrace triglyceridů. V patogenezi xantomů se uplatňuje extravazální průnik lipoproteinů do kožního intersticia, jejich vazba na proteoglykany, fagocytóza makrofágů a formování pěnových buněk, které jsou naplněny lipidy, předešlým cholesterolom.

**Metodika:** V kazuistice popisujeme případ pacienta s eruptivní xantomatózou, jejíž příčinou byla extrémní smíšená dyslipidemie.

**Výsledky:** Nemocnému byl nově diagnostikován diabetes mellitus 2. typu. Kromě inzulinové rezistence při abdominální obezitě a nadměrného příjmu tuků se na vývoji dyslipidemie podílela i genetická dispozice – byla identifikována přítomnost alesy ε4 genu pro apolipoprotein E. Léčba dyslipidemie a diabetu vedla k metabolické kompenzaci a úplné regresi kožních změn.

**Závěr:** Eruptivní xantomatóza je relativně vzácnou manifestací diabetu. Léčba metabolické poruchy vede nejen k regresi kožních změn, je také důležitou prevencí akutní pankreatitidy a podílí se i na snížení kardiovaskulárního rizika a oddálení chronických diabetických komplikací.

## P58

### DNA DIAGNOSTIKA MEHMO A MITCHELL-RILEY SYNDRÓM V RÁMCI PROJEKTU CELOEXÓMOVÉHO SEKVENOVANIA NA SLOVENSKU

Gašperíková D.<sup>1</sup>, Škopková M.<sup>1</sup>, Staníková D.<sup>2,1</sup>, Valentínová L.<sup>1</sup>, Daniš D.<sup>1</sup>, Tichá L.<sup>2</sup>, Čiljaková M.<sup>3</sup>, Staník J.<sup>2,1</sup>, Klimeš I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DIABGENE & Laboratórium diabetu a porúch metabolismu, Ústav experimentálnej endokrinológie SAV, Bratislava

<sup>2</sup>1. detská klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

<sup>3</sup>Detská klinika, Jesseniova Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Martin, Slovensko

Presná genetická diagnostika je základom pre špecifický menežment u detských pacientov so zriedkavými dedičnými ochoreniami. Cieľom našej štúdie bola identifikácia genetickej etiologie diabetu v dvoch rodinách s extrémnymi fenotypmi, s využitím celoexómového sekvenovania (WES).

**Pacienti a metódy:** Prvý pacient je 3,5-ročný chlapec so suspektným syndrómom MEHMO (mikrocefália, epilepsia, hypogenitalizmus, mentálna retardácia, obezita) a diabetom a hypopituitarizmom. V druhej rodine bol u dvoch sestier diagnostikovaný diabetes v detskom veku s malformáciou gastrointestinálneho traktu. V oboch prípadoch sme vykonali celoexómové sekvenovanie, pričom zistené varianty sme potvrdili sekvenovaním podľa Sangera.

**Výsledky:** DNA analýzou exómu sa u *prvého pacienta* identifikovalo 23 nepopísaných variantov na chromozóme X. Haplotypová analýza ukázala, že len 3 z nich sa nachádzajú aj

u matky a matkinej matky a len jeden z nich – v géne *EIF2S3* – sa nachádzal v oblasti pôvodne asociovanej so syndrómom MEHMO. *EIF2S3* kóduje γ podjednotku „eukaryotic translation initiation factor 2“ (eIF2), ktorý sa podieľa na syntéze proteínov. Bodové mutácie v tomto géne boli v minulosti identifikované u 2 rodín s mikrocefáliou a poruchou intelektu. U nášho pacienta, jeho matky a starej matky sa našla mutácia spôsobujúca posun čítacieho rámca, vznik stop-kodónu a skrátenie výsledného proteínu o 8 aminokyselín.

V druhej rodine sme u oboch sestier identifikovali dva nové varianty v géne *RFX6* (c.1154G>(str.R385Q) a c.1316\_1319del-TCTA (s.I439Tfs\*13)), ktoré boli prítomné v heterozygotnej forme. Fenotyp pacientok korešponduje s fenotypom *RFX6* pozitívnych pacientov, ktorý je známy ako Mitchell-Riley syndróm.

**Závery:** WES je vhodným diagnostickým prístupom v rodinách s extrémnym fenotypom. V prvej rodine naše výsledky podporujú úlohu *EIF2S3* ako kandidátskeho génu, narušenie ktorého by mohlo výrazne prispieť k závažnej klinickej symptomatológii. V druhej rodine obidve sestry sú prvé prípady Mitchell-Riley syndrómu, kedy cukrovka vznikla mimo prvých 2 mesiacov veku. WES sa zdá byť účinným nástrojom pre klinickú diagnostiku pacientov, ktorí sú v súčasnosti ľahko diagnostikovaní klasickými prístupmi.

Podporené APVV 187-12 and ITMS26240220087.

## P59

### DEVATENÁCT PŘÍPADŮ METFORMINEM INDUKOVANÉ LAKTÁTOVÉ ACIDÓZY BĚHEM 16 LET

Kubát K.

Interní oddělení Městské nemocnice v Litoměřicích

**Cíl:** Sledování nežádoucích účinků léku, který je v současné době první volbou v léčbě T2DM.

**Metodika:** Práce byla založena na klinickém a biochemickém sledování nemocných přijímaných v okresní nemocnici po dobu 16 let. Jsou hodnoceni nemocní přijatí do Městské nemocnice v Litoměřicích se známkami intoxikace metforminem, průkazem laktátové acidózy, kdy nebyla zjištěna žádná jiná příčina než podávání metforminu (metformin induced lactic acidosis, MILA).

**Výsledky:** Celkově bylo zachyceno 19 případů MILA během 16 let. U většiny nemocných byla zachycena kombinovaná porucha acidobazické rovnováhy. Hodnoty pH krve byly v průměru snížené (pH 7,15). Byla přítomna významná hypokapnie (pCO<sub>2</sub> 2,74 kPa). Laktátemie byla 9,67 mmol/l (maximum 19,8 mmol/l). Hodnoty BE byly v průměru snížené (-20 mmol/l), stejně jako hodnoty hydrogenuhličitanu (8,6 mmol/l). Hodnoty AG byly vysoké: 37,8 mmol/l. Parciální tlak kyslíku byl u nemocných relativně vysoký: pO<sub>2</sub> 13,7 kPa. U nemocných bylo obvykle prokázáno nově vzniklé prerenální selhávání, které se u většiny nemocných (kteří přežili) plně upravilo. Hladiny kreatininu byly 552 μmol/l. Hodnoty kreatininu před vznikem MILA byly 69 μmol/l, hodnoty kreatininu u pacientů po terapii byly 115 μmol/l. Průměrná dávka metforminu byla 1941 mg. Přežilo 9 nemocných (47 %), zemřelo 10 nemocných (53 %). Umělá ventilace za použití nízkých dechových objemů nepřinesla zlepšení prognózy nemocných. Nejúčinnější léčebnou metodou ve sledovaném souboru bylo odstranění metforminu z organismu (hemodialýza či v případě oběhové nestability kontinuální metodou CVVHD).

**Závěr:** MILA charakterizuje rozvrat vnitřního prostředí, a především pak známky energetického selhání, ztráta schopnosti organismu produkovať ATP. Unikátní kinetika metforminu umožňuje do určité míry autoregulaci. Metformin se koncentruje v mitochondriích podle rozdílu intracelulárního pH a pH matrix mitochondrií a dosahuje zde mnohonásobně vyšších koncentrací. Metformin je v současné době základním lékem v léčbě T2DM s obezitou. Snižuje kardiovaskulární riziko diabetiků, jeho nežádoucí účinky však mohou ohrozit život léčených. Přiměřený životní styl s přiměřenou výživou a dostatkem fyzické námahy nepřináší riziko významných vedlejších nežádoucích účinků.

## P60

### CD163+ A CD206+ SUBPOPULACE MAKROFÁGŮ TUKOVÉ TKÁNĚ U PACIENTŮ S OBEZITOU A DIABETES MELLITUS 2. TYPU: EFEKT PLIKACE ŽALUDKU A IMPLANTACE DUODENOJEJUNÁLNÍHO BYPASSU

Cinkajzlová A., Lacinová Z., Kloučková J., Kaválková P., Pavlovičová R., Čechová M., Jahodová J., Bastrová G., Pastrnáková R., Trachta P., Kosák M., Mráz M., Haluzík M.

3. interní klinika – Klinika endokrinologie a metabolismu, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha

**Úvod:** CD 163 a CD206 jsou užívány jako markery alternativně aktivovaných (M2) makrofágů, které se mohou podílet na zmírnění subklinického zánětu tukové tkáně u obézních pacientů. Cílem studie bylo zhodnocení změn CD 163+ a CD 206+ buněk v podkožní tukové tkáni u obézních pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2) v kontextu hmotnostních a metabolických změn po vybraných bariatrických operacích.

**Metodika:** Do studie bylo zařazeno 22 pacientů s DM2, kteří podstoupili plikaci žaludku (LGCP) nebo implantaci duodenajejunálního bypassu (DJBL). Antropometrické a biochemické parametry a odběr podkožní tukové tkáně z abdominální oblasti byly provedeny bazálně a 1 a 6 (LGCP) nebo 10 měsíců (DJBL) po intervenci. Cílové buněčné subpopulace byly identifikovány průtokovou cytometrií za užití kombinace protilátek proti antigenům CD14, HLA-DR, CD163 a CD206.

**Výsledky:** CD163+ a CD206+ buňky zachycené v tukové tkáni byly na základě exprese CD14 rozděleny do 4 subpopulací – CD163+HLA-DR+CD14+ a CD163+HLA-DR+CD14-, resp. CD206+HLA-DR+CD14+ a CD206+HLA-DR+CD14-. Obě intervence vedly u pacientů ke snížení tělesné hmotnosti (BMI 43,2 ± 1,8 vs. 36,0 ± 2,4 kg/m<sup>2</sup>, p < 0,001 u GP a 42,6 ± 1,2 vs. 39,3 ± 1,4 kg/m<sup>2</sup>, p < 0,001 u DJBL) a zlepšení glykemické kompenzace (HbA<sub>1c</sub> 64,8 ± 6,3 vs. 45,0 ± 3,4 mmol/mol, p = 0,002 u GP a 74,2 ± 5,6 vs. 56,1 ± 4,9 mmol/mol, p < 0,001 u DJBL). V podkožní tukové tkáni indukovala LGCP snížení CD163+HLA-DR+CD14+ subpopulace (20,2 ± 2,8 vs. 11,1 ± 1,0 %, p = 0,010) a naopak zvýšení CD163+HLA-DR+CD14- subpopulace (3,4 ± 0,3 vs. 6,9 ± 1,4 %, p = 0,013). Současně došlo ke snížení CD206+HLA-DR+CD14+ populace (21,7 ± 3,2 vs. 11,8 ± 0,7 %, p = 0,009), zatímco množství CD206+HLA-DR+CD14- buněk se vlivem intervence nezměnilo (2,0 ± 0,2 vs. 2,4 ± 0,3 %, p = 0,189). Obě subpopulace CD14+ buněk vzájemně úzce korelovaly (R = 0,891, p < 0,001). Zavedení DJBL vyvolalo podobné změny.

**Závěr:** Uvedené výsledky naznačují, že imunokompetentní buňky s M2 makrofágovým fenotypem jsou v lidské tukové tkáni tvořeny několika subpopulacemi lišícími se kromě antigenní struktury i reakcí na hmotnostní redukci. Tyto změny mohou hrát roli v modulaci lokálního subklinického zánětu a následném zlepšení metabolického stavu spojeném s plikací žaludku nebo implantací duodenojejunálního bypassu.

**Podpořeno:** RVO VFN64165, IGA NT/13299-4, IGA NT/14083-3 a SVV260019/2014.

## P61

### VZNIK A PROGRESE CYST V JÁTRECH POTKANA PO TRANSPLANTACI LANGERHANSOVÝCH OSTRŮVKŮ

Jirák D., Fabryová E., Gálisová A., Papáčková Z., Saudek F., Kříž J.

*Institut klinické a experimentální medicíny, Praha*

**Úvod:** Klinická transplantace (Tx) izolovaných Langerhansových ostrůvků (LO) se provádí infuzí do portální žíly jater, v jejíchž terminálních větvích se LO usazují. Permanentní fokální hyperinzulinemie v okolí LO vede k funkčním i morfologickým změnám jaterních buněk. V této studii jsme monitovali morfologické změny jaterní tkáně po transplantaci LO na zvířecím modelu.

**Metodika:** Jako model jsme použili laboratorního potkana (Brown Norway), u kterého se indukoval diabetes pomocí streptozotocinu (50 mg/kg). Následně se diabetickým zvířátkům intrahepatálně transplantovalo 500 syngenních ostrůvků (pouze do pravého laloku #6, do celých jater #4). Morfologické změny jaterní tkáně se sledovaly pomocí magnetické rezonance (4.7T Bruker Biospec, sekvence gradientního echa s rozlišením  $0,23 \times 0,23 \times 1,5 \text{ mm}^3$ ) s využitím T1 kontrastní látky (intravenózní aplikace 60 ml, Gadobenate dimeglumine) v čase 5 a 8 měsíců po transplantaci LO. Objemy lézí a jejich percentuální zastoupení v játrech se analyzovaly z MR T1 vážených obrazů pomocí VG studio softwaru.

**Výsledky:** U všech zvířat byla detekována léze už 5 měsíců po transplantaci LO. Objem léze byl  $0,69 \pm 1,15 \text{ ml}$  a představoval 7 % objemu jaterní tkáně. Výsledky mezi skupinou zvířat s LO transplantovanými do celých jater a do pravého laloku se statisticky nelišily. Po osmi měsících od transplantace LO se objem léze statisticky významně zvětšil ( $7,53 \pm 11,86 \text{ ml}$ ) a představoval již 40 % jater, přičemž u dvou zvířat byl tento poměr více než 70 %. U těchto dvou zvířat s největší lézí (35 ml a 22 ml) byly LO transplantovány pouze do pravého laloku.

**Závěr:** Cystické léze se vyvinuly u všech potkanů BN se STZ diabetem léčených Tx syngenních LO. Výraznější, ale statisticky nevýznamné změny detekované při Tx LO do části jater naznačují možný stimulační vliv LO na progresi léze. Pro potvrzení tohoto trendu je třeba rozšíření experimentálních skupin.

**Podpořeno:** BetaTrain–7. EU RP, č. 289932, MZ ČR-RVO (IKEM, IN00023001) a č. NT14240-3.

## P62

### VLIV MATERIÁLU KULTIVAČNÍCH DESTIČEK NA PROTEOMICKÝ PROFIL A FUNKČNÍ CHARAKTERISTIKY DIFERENCOVANÝCH 3T3-L1 PREADIPOCYTŮ

Weiszenein M.<sup>1</sup>, Pavlíková N.<sup>3</sup>, Halada P.<sup>4</sup>, Šeda O.<sup>5</sup>, Elkala M.<sup>6</sup>, Trnka J.<sup>6</sup>, Kovář J.<sup>3</sup>, Polák J.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, 3. lékařská fakulta UK, Praha

<sup>2</sup>2. interní klinika FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>3</sup>Ústav biochemie, buněčná a molekulární biologie – oddělení buněčná a molekulární biologie, 3. lékařská fakulta UK, Praha

<sup>4</sup>Laboratoř charakterizace molekulární struktury, Mikrobiologický ústav Akademie věd ČR, Praha

<sup>5</sup>Ústav biologie a lékařské genetiky, oddělení experimentální genetiky, 1. lékařská fakulta UK, Praha

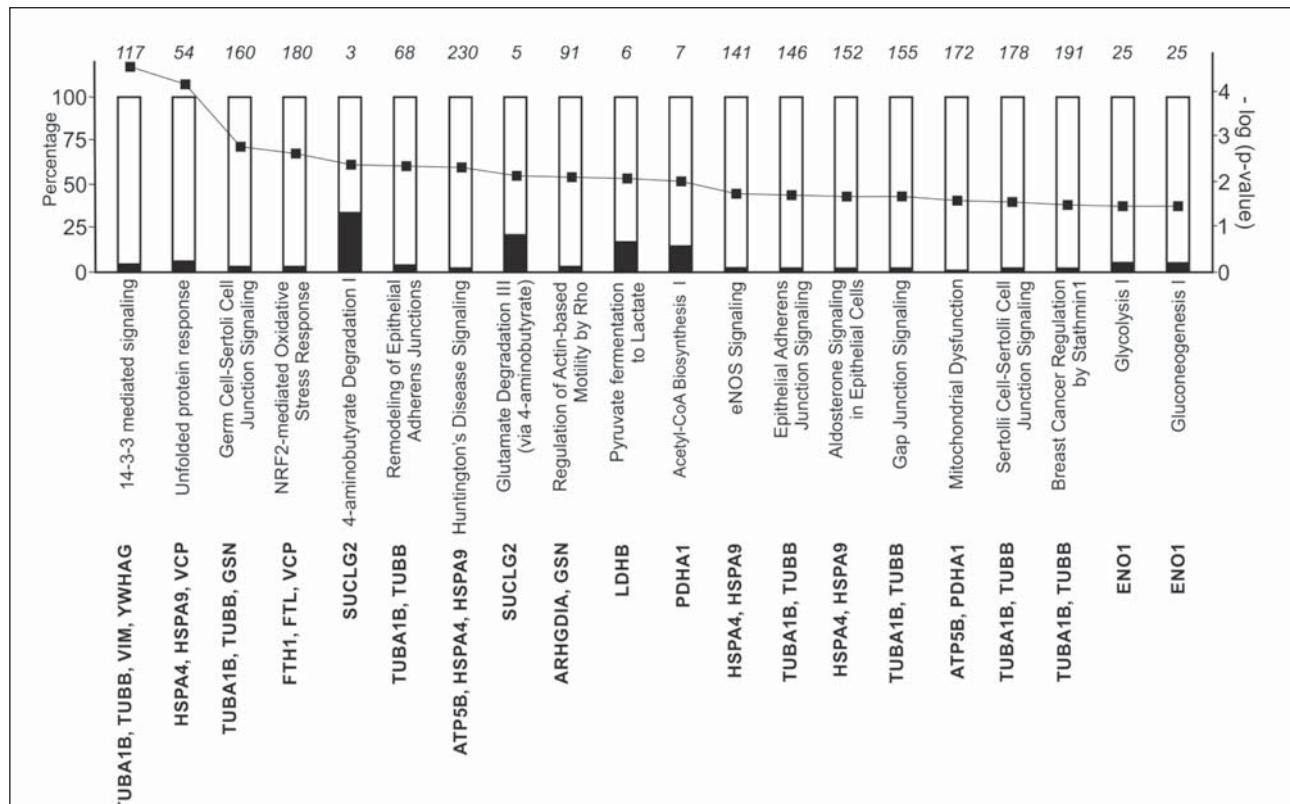
<sup>6</sup>Laboratoř metabolismu a bioenergetiky, Lékařská fakulta UK, Praha

**Úvod:** Ačkoli *in vitro* experimenty využívající buněčné linie představují rutinní přístup v biomedicínských disciplínách, existuje málo informací o tom, jaký vliv mají chemické a fyzikální vlastnosti konstrukčního materiálu kultivačních destiček na funkční a strukturální charakteristiky pěstovaných buněk. V této studii jsme využili proteomické analýzy buněčných proteinů k ozřejmění rozdílů v proteinové exprese mezi 3T3-L1 preadipocyty pěstovanými na standardních kultivačních destičkách vyrobených z polystyrenu v porovnání s buňkami pěstovanými na destičkách, u nichž je dno (kontaktní povrch pro pěstované buňky) vyrobeno z fluorokarbonové membrány (produkt optimalizovaný pro pokročilé aplikace mikroskopického zobrazování).

**Metodika:** 3T3-L1 buňky byly pěstovány na polystyrenových nebo fluorokarbonových kultivačních destičkách (5000 buněk/ $\text{cm}^2$ ) ve standardním  $\text{CO}_2$  inkubátoru a diferencovány v adipocyty podle doporučení dodavatele. Čtrnáctý den diferenciace byly buňky lyzovány v extrakčním pufru pro dvouozměrnou gelovou elektroforézu (2-DE) obsahujícím inhibitory proteáz a fosfatáz a vzorky uchovány v tekutém dusíku do doby analýzy. Buněčné lyzáty byly následně separovány pomocí 2-DE a proteiny vizualizovány barvením Coomassie modří. Porovnáním profilů exprese z obou kultivačních podmínek byly označeny diferenciálně exprimované spoty (proteiny) a následně bylo 30 proteinů s nejvíce odlišnou expresí identifikováno pomocí hmotnostní spektrometrie (MALDI, matrix-assisted laser desorption/ionization) a podrobeno softwarovému zpracování příslušnosti těchto proteinů do jednotlivých funkčních a signalačních kaskád.

**Výsledky:** Zjistili jsme, že 43 % všech vizualizovaných buněčných proteinů je rozdílně exprimovaných mezi buňkami pěstovanými na polystyrenovém versus fluorokarbonovém povrchu ( $p < 0,05$ ). Analýza příslušnosti k signalačním kaskádám (viz přiložený obrázek) odhalila, že mezi ovlivněné procesy patří zejména metabolismus glukózy, mitochondriální molekulární organizace a buněčná diferenciace, reprezentovaná zejména rodinou 14-3-3 proteinů a proteiny organizačního systému vnitřní mitochondriální membrány (MINOS).

**Závěry:** Tato studie demonstreuje zásadní vliv kultivačního povrchu na funkční a strukturální charakteristiky diferencovaných preadipocytů. Tyto změny mohou významně modifikovat výstupy studií využívající tyto buňky a měly by být zohledněny při plánování i interpretaci výsledků *in vitro* experimentů.



## P63

**AKTIVACE PPAR $\delta$  NASYCIENÝMI A NENASYCIENÝMI MASTNÝMI KYSELINAMI V BUŇKÁCH KOSTERNÍHO SVALU**Tůmová J.<sup>1</sup>, Mališová L.<sup>2</sup>, Anděl M.<sup>1</sup>, Trnka J.<sup>1</sup><sup>1</sup>Ústav výživy a Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Praha<sup>2</sup>Ústav tělovýchovného lékařství, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Praha

**Úvod:** Působení nasycených a nenasycených mastných kyselin (MK) na buňky kosterního svalu je odlišné. Nenasycené MK, na rozdíl od nasycených MK, nezpůsobují mitochondriální a buněčné poškození, mohou naopak působit protektivně. MK jsou přirozenými ligandy PPAR $\delta$  (peroxisome proliferator-activated receptors delta), jaderných receptorů regulujících oxidační metabolismus v kosterním svalu. Role těchto receptorů v rozdílném účinku nasycených a nenasycených MK však není známá. Cílem této práce bylo studovat vliv různých MK na aktivaci PPAR $\delta$  a mitochondriální respiraci v buňkách kosterního svalu.

**Metodika:** Jako *in vitro* model kosterního svalu byly použity myší myoblasty C2C12 diferencované do myotub. Buňky byly vystaveny různým koncentracím nasycené MK (palmitové), nenasycený MK (olejové, linolové a linolenové) a jejich kombinacím po dobu 24 h. Kontrolní buňky byly vystaveny účinku agonisty PPAR $\delta$  GW501516 a antagonistu PPAR $\delta$  GSK0660. U všech skupin byla stanovena viabilita buněk a exprese genů regulovaných PPAR $\delta$  (CPT1, UCP3, PDK4). Mitochondriální respirace byla měřena na extracelulárním analyzátoru Seahorse XF24.

**Výsledky:** Kyselina palmitová působila na buňky cytotoxicky, nikoliv však v kombinaci s nenasycenými MK. Nenasycené MK, stejně jako agonista PPAR $\delta$ , signifikantně zvýšily expresi genů řízených PPAR $\delta$  a tento efekt byl závislý na koncentraci MK. Podání kyseliny palmitové vedlo k signifikantně nižší exprese těchto genů ve srovnání s nenasycenými MK a jejich kombinace nezvýšila exprese nad hladinu pozorovanou pro kyselinu palmitovou. Agonista PPAR $\delta$  a nenasycené MK ve fyziologické koncentraci způsobily mírné odpřažení mitochondriální respirace, další parametry mitochondriální respirace byly ovlivněny až při vysokých koncentracích MK.

**Závěr:** V porovnání s nasycenými MK jsou nenasycené MK účinnými aktivátory PPAR $\delta$  v buňkách kosterního svalu a jejich účinek je srovnatelný s účinkem syntetického agonisty PPAR $\delta$ . V kombinaci s nasycenou MK je však aktivace PPAR $\delta$  nenasycenými MK snížená. Analýza respirace ukazuje na snížení účinnosti spřažení mitochondriální respirace nenasycenými MK i agonistou PPAR $\delta$ .

Práce byla podpořena grantem GAUK 661912 a PRVOUK-P31.

P64

## MECHANISMY REGULACE APOPTÓZY PANKREATICKÝCH BETA-BUNĚK MASTNÝMI KYSELINAMI – PROTEOMICKÝ PŘÍSTUP

Němcová V., Pavlíková N., Balušíková K., Kovář J.

*Oddělení buněčné a molekulární biologie a Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha*

**Úvod:** Onemocnění diabetes mellitus 2. typu, jehož incidence celosvětově rychle narůstá, je jasné asociováno s obezitou a dysfunkce a apoptóza pankreatických beta-buněk v důsledku zvýšené hladiny mastných kyselin v krvi jsou považovány za důležitý faktor přispívající k rozvoji tohoto onemocnění. Jak jsme prokázali i my v naší laboratoři, nasycené mastné kyseliny (kyselina palmitová, stearová) indukují apoptózu pankreatických beta-buněk, zatímco nenasycené mastné kyseliny (kyselina palmitolejová, olejová) jsou beta-buňkami dobře tolerovány, a dokonce jsou schopny inhibovat apoptózu indukovanou nasycenými mastnými kyselinami. Molekulární mechanismy těchto fenoménů však nejsou dodnes uspokojivě objasněny.

**Cíl:** Cílem této studie je odhalení molekul zapojených v regulaci indukce apoptózy pankreatických beta-buněk nasycenými a nenasycenými mastnými kyselinami pomocí dvojrozměrné elektroforézy.

**Metodika:** Experimenty byly provedeny na modelu krysích pankreatických beta-buněk INS1E v bezserovém, chemicky definovaném médiu obsahujícím mastné kyseliny vázané na bovinní sérový albumin. Apoptózu jsme indukovali působením 0,75 mM kyseliny stearové a inhibovali spolupůsobením 0,4 mM kyseliny olejové. Proteom jsme analyzovali v celobuněčných lyzátech po 24h působení mastných kyselin pomocí dvojrozměrné elektroforézy. Izoelektrická fokusace byla provedena v rozmezí pH 3-11. Proteiny byly následně separovány pomocí SDS-PAGE a barveny pomocí Coomassie Brilliant Blue. Spoty, jejichž exprese byla 1,8krát nižší nebo vyšší v porovnání s kontrolními podmínkami, byly vybrány pro identifikaci pomocí hmotnostní spektrometrie.

**Výsledky:** Nalezli jsme 8 spotů s rozdílnou expresí mezi kontrolními buňkami a buňkami indukovanými kyselinou stearovou a 1 spot s rozdílnou expresí mezi kontrolními buňkami a buňkami po spolupůsobení kyseliny stearové a olejové. Proteiny v těchto spotech byly identifikovány jako pyruvat kináza (2 ze spotů vybraných pro identifikaci pomocí hmotnostní spektrometrie), glutamát dehydrogenáza (3 ze spotů vybraných pro identifikaci pomocí hmotnostní spektrometrie), transketoláza, izoamyl-acetát-hydrolyzing esteráza 1 homolog (IAH1), prohibitin a protein 14-3-3 epsilon. Pomoci Western blot analýzy jsme potvrdili upregulaci proteinů prohibitin (asi 4,5x) a glutamát dehydrogenáza (asi 2,9x) při indukci apoptózy působením kyseliny stearové. Ostatní změny v expresním profilu jsme nepotvrdili.

**Závěr:** Identifikovali jsme prohibitin a glutamát dehydrogenázu jako molekuly potenciálně zapojené v regulaci apoptózy pankreatických beta-buněk působením mastných kyselin. Věříme, že proteomický přístup povede k odhalení takových molekul, které dosud nebyly s fenoménem lipotoxicity u pankreatických beta-buněk vůbec spojovány, což může přispět k lepšímu pochopení mechanismů patogeneze diabetu 2. typu.

Práce byla podpořena grantem 14-00630P Grantové agentury České republiky a granty UNCE 204015 a PRVOUK P31 Karlovy Univerzity v Praze.

P65

## ROLE PLZFGENU V REGULACI METABOLICKÝCH A HEMODYNAMICKÝCH ZNAKŮ U SPONTÁNNĚ HYPERTENZNÍCH POTKANŮ

Silhavý J.<sup>1</sup>, Landa V.<sup>1</sup>, Zídek V.<sup>1</sup>, Mlejnek P.<sup>1</sup>, Liška F.<sup>2</sup>, Malinská H.<sup>3</sup>, Kazdová L.<sup>3</sup>, Pravenec M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i., Praha

<sup>2</sup>Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK, Praha

<sup>3</sup>IKEM, Praha

**Úvod:** Spontánně hypertenzní potkani (SHR) jsou nejčastěji používaným modelem esenciální hypertenze a poruch metabolismu glukózy a lipidů. V nedávné době jsme odhalili spontánně zmutovaný *Plzf* (promyelocytic leukemia zinc finger) jako významný kandidátní gen pro hypertrofii a fibrózu levé komory srdeční a pro metabolické znaky. Cílem naší studie bylo zjistit *in vivo* účinky delece *Plzf* genu na metabolické a hemodynamické znaky u kmene SHR.

**Metodika:** *Plzf* gen byl deletován pomocí TALEN (transcription activator-like effector nucleases) metody. Biochemické parametry a citlivost tkání k účinkům inzulinu byly měřeny standardními metodami. U mutantních a kontrolních zvířat bylo dále provedeno radiotelemetrické měření krevního tlaku a histopatologické vyšetření srdce.

**Výsledky:** Ze 43 potkanů narozených po mikroinjekci jsme detekovali 1 samce s delecí G v pozici 91 kódující sekvence, která způsobila posun čtecího rámce od aminokyseliny 31, inkorporaci 20 aberantních aminokyselin a následně předčasný stop kodon. Analyzovali jsme SHR-*Plzf*<sup>f/f</sup> heterozygoty, protože *Plzf* deleční varianta byla u homozygotních potkanů semiletální. SHR-*Plzf*<sup>f/f</sup> samci ve stáří 3 měsíců, ve srovnání se stejně starými SHR kontrolami, měli nižší tělesnou hmotnost ( $347 \pm 9$  vs.  $391 \pm 7$  g,  $p < 0,05$ ) a relativní hmotnost epididymálního tukového tělesa ( $0,85 \pm 0,04$  vs.  $1,17 \pm 0,06$  g/100 g BW,  $p < 0,05$ ). Koncentrace triglyceridů v séru ( $0,4 \pm 0,02$  vs.  $0,54 \pm 0,03$  mmol/l,  $p < 0,05$ ) a játrech ( $7,4 \pm 0,3$  vs.  $8,8 \pm 0,5$  mmol/g,  $p < 0,05$ ) byly u SHR-*Plzf*<sup>f/f</sup> potkanů významně snížené. Podobný trend jsme zaznamenali i u hodnot cholesterolu v séru ( $1,13 \pm 0,04$  vs.  $1,32 \pm 0,05$  mmol/l,  $p < 0,05$ ) a játrech ( $5,1 \pm 0,5$  vs.  $6,6 \pm 0,3$  mmol/g,  $p < 0,05$ ). Dále měli SHR-*Plzf*<sup>f/f</sup> potkani ve srovnání s kontrolními SHR potkany signifikantně vyšší citlivost tukové a svalové tkáně k účinkům inzulinu. SHR-*Plzf*<sup>f/f</sup> potkani dále měli významně redukovanou hypertrofii a fibrózu kardiomyocytů, která byla nezávislá na hodnotách krevního tlaku. Analýza profilu genové exprese v játrech odhalila signifikantní diferenciální expresi genů regulujících buněčný cyklus.

**Závěr:** Tyto výsledky poskytují důkazy o důležité roli *Plzf* transkripčního faktoru v regulaci metabolických a hemodynamických znaků u kmene SHR a naznačují interakce mezi regulátory buněčného cyklu, metabolismem a hypertrofií kardiomyocytů.

**OPTIMALIZACE METODY STANOVENÍ GLYOXALU,  
METHYLGlyOXALU A 3-DEOXYGLUKOSONU POMOCÍ  
VYSOKOÚČINNÉ KAPALINOVÉ CHROMATOGRAFIE**

Míková R.<sup>1,2</sup>, Malínská H.<sup>3</sup>, Škrha J.<sup>1</sup>

<sup>1,3</sup>*interní klinika, 1. lékařská fakulta UK a Všeobecná fakultní nemocnice*

<sup>2</sup>*Katedra analytické chemie PřF UK v Praze*

<sup>3</sup>*Centrum experimentální medicíny, Institut klinické a experimentální medicíny*

**Úvod:** Neenzymatickou glykací proteinů vznikají v těle dikarbonylové sloučeniny, které dále reagují s volnými aminoskupinami proteinů za tvorby produktů pokročilé glykace (AGE – advanced glycation end products). Vysoké hladiny AGE způsobují mnoho zdravotních komplikací u pacientů s diabetem 1. i 2. typu. Jedná se hlavně o mikro- i makrovaskulární komplikace, neurodegenerativní onemocnění, změny cévní propustnosti, aterosklerózu a revmatoidní artritidu. Mezi tyto dikarbonylové prekurzory řadíme zejména glyoxal (GL), methylglyoxal (MG) a 3-deoxyglukoson (DG). Jejich stanovením by bylo možné určit pacienty s diabetem, u kterých je zvýšené riziko výše zmíněných komplikací.

**Metodika:** Tato práce se zabývá optimalizací metody stanovení karbonylových sloučenin v plazmě pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) s fluorescenční detekcí. Aby bylo možné tyto látky měřit, je nutné provést nejprve jejich

derivatizaci pomocí 1,2-diamino-4,5-dimethoxybenzenu, která probíhá v kyselém prostředí, ve tmě, při laboratorní teplotě. Derivatizovaný vzorek je poté zcentrifugován a supernatant dávkován na kolonu s předkolonou. Pro účely kvantifikace byl použit interní standard 6,7-dimethoxy-2,3-dimethylquinoxalin.

**Výsledky:** V prvním kroku optimalizace byly použity standardní roztoky GL, MG a DG a jejich směsi o definovaných koncentracích. Byly optimalizovány podmínky HPLC měření. Dále bylo zjištěno koncentrační rozmezí. Horní limit (GL 435 µmol/l; MG 10 µmol/l; DG 15 µmol/l) je určen kapacitou derivatizačního roztoku a dostatečně přesahuje fyziologické i zvýšené hodnoty měřených metabolitů. Dolní limit metody (GL 0,05 µmol/l; MG < 0,01 µmol/l; DG 0,03 µmol/l) je nižší než fyziologické hodnoty. Naměřené koncentrace byly porovnány s teoretickými hodnotami. Nejlepší výsledky byly získány pro MG (CV 5 %) a DG (CV 3 %). Pro GL je signál nejnižší, což ovlivňuje i výsledné srovnání s vypočítanými hodnotami (CV 15 %). V dalším kroku byly použity reálné vzorky plazmy, kdy byla dále upravena měřicí metoda, zejména promývání kolony, neboť vzorky s plazmou mají tendenci zvyšovat tlak na koloně.

**Závěr:** Byla optimalizována metoda HPLC stanovení prekurzorů AGE, glyoxalu, methylglyoxalu a 3-deoxyglukosonu, pomocí standardních roztoků a reálných vzorků plazmy. Bylo určeno koncentrační rozmezí pro jednotlivé metabolity a jejich směsi. Metodu lze použít k včasnému odhalení rizika rozvoje komplikací spojených s diabetem.