

15. vedecká konferencia venovaná pamiatke prof. MUDr. Rudolfa Koreca, DrSc.

29. 3. 2019, Topoľčianky

Marta Korecová

Metabolické centrum s.r.o., Diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy, Trenčín

✉ MUDr. Marta Korecová | korecova.dia@rkorec.sk

Doručené do redakcie | Received 23. 4. 2019

Slovenská lekárska spoločnosť (SLS) a Slovenská diabetologická spoločnosť (SDS) v spolupráci s Nadáciou prof. MUDr. Rudolfa Koreca, DrSc., zorganizovali 29. marca 2019 na zámku v Topoľčiankach jubilejnú 15. vedeckú konferenciu venovanú pamiatke profesora Koreca.

Po otvorení podujatia MUDr. Martou Korecovou a predsedníčkou SDS doc. MUDr. Katarínou Rašlovou, CSc., sa MUDr. Korecová prihovarila a pripomenula účastníkom 50. výročie založenia SDS, ktoré sa uskutočnilo na jeseň 1968. Jej založenie inicioval prof. Korec a po jej vzniku sa stal jej prvým predsedom a neskoršie jej čestným predsedom.

Úvodnú sekcii otvoril svojou prednáškou **Editovanie ľudského genómu** – súčasná medzinárodná diskusia prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., PhD. Ponúkol v nej prehľad o najnovšom vývoji tejto kontroverznej oblasti medicíny a vedy celkovo. Editovanie ľudského genómu sa s objavom a rozšíreným používaním metódy CRISPR-Cas9 stalo cenovo aj metodologicky dostupným veľkej skupine vedcov a laboratórií po celom svete. Týmto spôsobom je teoreticky možné dosiahnuť akúkoľvek zmenu génovej sekvencie, a teda aj zmenu funkcie proteínu, ktorý je génom kódovaný. Otvárajú sa teda možnosti génovej terapie pre veľkú skupinu ochorení, ale takisto aj kontroverzné možnosti editovania genetického obsahu zárodočných (germinatívnych) buniek, a teda aj prenos takýchto zmien do nasledujúcich generácií. Prof. Glasa poukázal na fakt, že v súčasnej dobe ešte nie sme pripravení plne doceniť a definovať etické, právne a sociálne dôsledky (ethical, legal and social implications – ELSI) takýchto intervencií. Väčšina odbornej verejnosti preto vyzýva na zdržanlivosť a jej časť aj na úplný zákaz výskumu zasahujúcemu germinatívnu líniu ľudských buniek (v SR definované zákonom č. 576/2004 Zbierky zákonov). Nedávne správy z Číny o narodení prvých detí (dvojčiat Lulu a Zulu), u ktorých bola v priebehu in vitro počatia vykonaná modifikácia genómu pomocou CRISPR technológie (následne od-

súdené oficiálnymi čínskymi orgánmi a inými inštitúciami vo svete) však ukazujú, že je potrebná intenzívnejšia odborná aj celospoločenská diskusia o týchto otázkach.

RNDr. Peter Minárik, PhD., z Psychiatrickej Nemocnice Philipa Pinela v Pezinku vo svojej prednáške **Mozog matky** hovoril o najnovších poznatkoch ohľadom nielen funkčných, ale hlavne štrukturálnych zmien matky (aj otca) počas gravidity a po narodení dieťaťa. V období gravidity dochádza k zmenšeniu objemu šedej hmoty kôry matky v oblastiach zodpovedných za sociálne interakcie s okolím a tieto zmeny sú badateľné až do 2 rokov po pôrode. V prvých mesiacoch po pôrode dochádza aj k nárastu objemu šedej mozgovej kôry v niektorých štruktúrach so vzťahom k orientovanému správaniu a starostlivosti o potomstvo. Veľkosť týchto zmien koreluje so silou väzby matky na dieťa. U otca sú zmeny podobné, ale niektoré iné zmeny sú špecifické len pre otca. Takisto je aj zaujímavé, že viaceré z hore uvedených zmien mozgu matky boli pozorované aj u bezdetných matiek – keď si zadovážili domáce zvieratá, ku ktorému si vypracovali citovú väzbu.

Doc. MUDr. Roman Beňačka, CSc., z Ústavu patologickej fyziológie LF UPJŠ v Košiciach poskytol prehľad súčasných poznatkov o **účinku metabolických, kognitívnych a behaviorálnych zmenách pri centrálnej (cerebrálnej) inzulínovej rezistencii** – CIR. Táto je definovaná ako zníženie fyziologického účinku inzulínu v centrálnom nervovom systéme (CNS), s dôsledkami nielen pre CNS, ale aj pre celý organizmus. CIR sa kauzálne spája so vznikom periférnej inzulínovej rezistencie (PIR) a následne diabetom. Poruchy účinku inzulínu v CNS sa vyvíjajú aj oddelene, nielen ako následok, ale aj v predstihu alebo úplne nezávisle od PIR a diabetu. Toto je logické, keďže inzulín má v CNS niekoľko špecifických funkcií a pôsobí napríklad ako signál uspokojenia a odmeny, antistresogénny behaviorálny faktor, pozitívny emocionálny a motivačný faktor, metabotropný faktor (zlepšenie využitia glukózy v mozgu),

neurotrofický faktor a pozitívne vplýva na kognitívne procesy. S týmito funkciami určite súvisia aj zistené spojenosti medzi diabetom, obezitou a rozvojom depresívnych porúch alebo kognitívnych zmien vrátane Alzheimerovej demencie.

V poslednej prednáške prvej sekcie s názvom **50 rokov objavu glykovaného hemoglobínu** (HbA_{1c}) hovoril **prof. RNDr. Jozef Čársky, CSc.**, z Ústavu lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie, LF UK v Bratislave o histórii a súčasnosti merania tohoto základného laboratórneho parametra hodnotenia metabolickkej kompenzácie u pacienta s diabetom. Všetko začalo v roku 1968, kedy bola v *Clinica Chimica Acta* uverejnená publikácia iránskeho imunológa z Teheránskej Univerzity Samuela Rahbara pod názvom Abnormálny hemoglobín v červených krvinkách diabetikov. Len neskôr sa zistilo, že sa jedná o normálny hemoglobín A (HbA), ktorý je neenzymatickou reakciou, v závislosti od koncentrácie a doby pôsobenia glukózy na krvi, modifikovaný väzbou glukózy na N-koncových aminokyselinových zvyškoch B-reťazcov hemoglobínu A. Podľa rýchlosti chromatografického pohybu sa frakcia nazvala HbA_{1c} a začala sa používať v klinickej praxi. Aj odborné pracoviská na Slovensku sa podieľali na výskume poznatkov o HbA_{1c} , a to konkrétne na LF UK v Bratislave (skupina prof. Michalkovej) a v Košiciach (skupina prof. Rácza).

Po prestávke vystúpil ako prvý **prof. MUDr. Oliver Rácz, CSc.**, z Košíc, ktorého témou bol **črevný mikrobióm a riziko vzniku diabetu 1. typu u detí**. Diabetes 1. typu je autoimunitné ochorenie, a jeho riziko je ovplyvnené prítomnosťou určitých typov MHC molekúl a teda aj s prezentáciou vlastných a cudzích antigénov imunitnému systému. Črevný mikrobióm zohráva významnú úlohu pri dozrievaní získanej imunity a je ovplyvnený faktormi, akými sú spôsob pôrodu dieťaťa, stravou, užívaním liekov a najmä antibiotík. Výsledky niektorých štúdií črevného mikrobiómu ukazujú, že u detí v latentnom štádiu rozvoja diabetu 1. typu dochádza k celkovému zníženiu diverzity črevného mikrobiómu, zvýšeniu početnosti druhov kmeňa *Bacteroides*, zníženiu množstva baktérií produkujúcich mastné kyseliny s krátkym reťazcom a probiotických druhov. Iné štúdie predpokladajú, že dietetická modulácia mikrobiómu v rannom detstve môže mať vplyv na riziko neskoršieho rozvoja diabetu 1. typu.

Nasledujúca prednáška od **MUDr. Miloša Mráza** z Centra experimentálnej medicíny a Centra diabetologie v IKEM (Praha) pojednávala o **ovplyvnení gastrointestinálneho traktu v liečbe diabetu 2. typu**. MUDr. Mráz prezentoval v mene prof. MUDr. Martina Haluzíka, DrSc., a úvodom spomenul medikamentózne ovplyvnenie hladín inkretínov produkovaných gastrointestinálnym

traktom GLP1 agonistami a inhibítormi DPP4 a potom väčšiu časť prednášky venoval popisu a momentálne v klinickej praxi používaných bariatrických výkonov. Následne spomenul aj niekoľko experimentálnych bariatrických výkonov, akými sú napríklad duodeno-jejunálny rukáv a iné, na ktorých sa v IKEM aktívne podieľajú a sú aj publikačne veľmi aktívni.

Doc. MUDr. Matej Samoš, PhD., zo skupiny prof. Mokáňa z I. internej Kliniky na Jesseniovej lekárskej fakulte UK v Martine prezentoval prehľadovú prednášku vlastných dát skupiny ohľadom účinnosti antitrombotickej liečby u pacientov s diabetom 2. typu s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) a fibriláciou predsiení (FiP). Diabetes 2. typu je spojený s akcentovanou aterosklerózou, poruchami funkcie trombocytov a hyperkoagulačným stavom. Diabetes 2. typu je nezávislým rizikovým faktorom nielen pre vznik AKS, ale aj rizikovým faktorom horšej prognózy AKS, a je aj spájaný so zvýšeným rizikom kardioembolických príhod u pacientov s FiP. Nedávno publikované dáta ukazujú na poruchu odpovede trombocytov na podanie klopidogrelu, najčastejšie podávaného agonistu ADP receptorov, u pacientov s diabetom 2. typu. Nevie sa však, či je táto porucha prítomná aj pri iných agonistoch ADP receptorov, ako napr. prasugrel alebo tikagrelor. Takisto dodnes nevieme, či a ako prítomnosť diabetu ovplyvňuje plazmatické koncentrácie priamych perorálnych antikoagulancií (DOAC) u pacientov s FiP. Výzkum skupiny prof. Mokáňa ako aj iných v tejto problematike je preto klinicky veľmi relevantný.

MUDr. Peter Novodvorský, PhD., MRCP, zo skupiny profesora Simona Hellera z University of Sheffield a Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust prezentoval výsledky analýzy vlastných dát z observačnej štúdie, ktorá skúmala **vplyv spontánnej hyperglykémie na elektrofyziologické charakteristiky a riziko kardiálnych arytmií u pacientov s diabetom 1. typu**. Hyperglykémia je hlavným rizikovým faktorom mikro- a makrovaskulárnych diabetických komplikácií. Vplyv spontánnej (nie experimentálnej) hyperglykémie per se na elektrofyziologické charakteristiky (ako napr. dĺžka QT-intervalu na EKG korigovaná pre srdcovú frekvenciu (QTc) a iné charakteristiky) ako aj riziko kardiálnych arytmií však doteraz nebol u dospelých pacientov s diabetom skúmaný. Existuje len malé množstvo štúdií, ktoré však ponúkajú protichodné výsledky. Experimentálna, pomocou klampu vyvolaná hyperglykémia viedla u zdravých dospelých ľudí k predĺženiu QTc-intervalu. Je dôležité ale uviesť, že takisto viedla aj k významnému zvýšeniu plazmatickej hladiny katecholamínov a zvýšeniu srdcovej frekvencie a krvného tlaku, pravdepodobne v dôsledku stresovej odpovede na samotný experiment. Naproti tomu malé observačné štúdie na adolescentoch s diabetom 1. typu zistili nepriamu úmeru medzi hladinou glykémie a dĺžkou

QTc-intervalu, t. j. čím bola glykémia vyššia, tým viac sa QTc-interval skracoval. Prezentovaná štúdia MUDr. Novodvorského ukázala na 37 dospelých diabetikoch 1. typu, ktorí boli sledovaní pomocou technológií CGM a Holter EKG, že hyperglykémia viedla k nesignifikantnému trendu k skráteniu QTc-intervalu. Výsledky prezentovanej štúdie boli teda s súladom s observačnými štúdiami u adolescentov. Takisto neboli zaznamenané žiadne významné kardiálne arytmie, aj keď bola zaznamenaná individuálna variabilita vo výskyte niektorých z nich. Tieto výsledky tak ponúkajú určité ubezpečenie pre lekárov a ich pacientov o tom, že samotná hyperglykémia nepôsobí proarytmogénne, ako sa predtým myslelo.

Posledný blok prednášok otvorila **MUDr. Janka Zálešáková** z Asociácie slovenských kúpeľov v Bratislave a Európskeho zväzu kúpeľov v Bruseli. Témou jej prednášky bol **Nový preventívny program v Slovenských liečebných kúpeľoch u obéznych pacientov s podporou VŠZP**. Asociácia slovenských kúpeľov vypracovala pilotný program 10-dňového kúpeľného pobytu u pacientov s BMI ≥ 30 , alebo u pacientov s BMI ≥ 28 , ak je u nich prítomný diabetes alebo hypertenzia. Program zahŕňa diagnostiku, psychologickú intervenciu, edukáciu vo výžive, pohybovej aktivite a prijímaní informácií z internetu a vypracovanie individuálneho programu, ktorý by sa potom mal dodržiavať v každodennom živote. VŠZP, najväčšia zdravotná poisťovňa na trhu, na tento pobyt svojim poistencom, ktorí spĺňajú hore uvedené kritériá, prispieje sumou 8 euro/deň. Program v súčasnosti ponúka 5 slovenských liečebných kúpeľov.

Doc. MUDr. Rudolf Chlup, CSc., z Ústavu fyziológie LF UP v Olomouci a z II. interní kliniky FN Olomouc prezentoval výsledky štúdie jeho skupiny s názvom **Vliv dvouměsíční léčby ultrarýchlym inzulímem Aspart (FIASP) na glykemie, HbA_{1c} a tělesnou hmotnost u osob s diabetem – prospektivní monocentrická studie z reálné praxe**. V štúdiu bolo analyzovaných 13 pacientov s diabetom 1. typu na inzulínovej pumpe (CSII), 14 pacientov s diabetom 2. typu na CSII a 26 pacientov s diabetom 2. typu v režime MDI (multiple daily injections). U všetkých

týchto pacientov bol inzulín aspart (Novorapid, NovoNordisk, Dánsko) nahradený ultrarýchlym inzulínom FIASP (NovoNordisk, Dánsko). Dávkovanie a iná medikácia zostala nezmenená. Za približne 2 mesiace sa kontroloval HbA_{1c}, telesná hmotnosť, dávky inzulínu a priemerná glykémia získaná z hodnôt glykémie meraných pomocou glukometra (veľký glykemický profil – VGP). Za toto obdobie neboli zaznamenané žiadne signifikantné rozdiely v sledovaných parametroch ani u jednej z 3 skupín. Autori však uvádzajú, že časť probandov subjektívne vnímala použitie inzulínu FIASP ako prínosnú a počítali rýchlejšiu zmenu glykémie. Je však treba uviesť, že štúdia nebola zaslepená a diéta pacientov počas trvania štúdie nebola kontrolovaná alebo monitorovaná.

Na záver podujatia vystúpil kardiológ **prof. Ján Murín, CSc.**, z I. internej kliniky LFUK a UN v Bratislave s prednáškou **Liečba diabetikov 2. typu pomocou SGLT2-inhibítorov redukuje mortalitu**. S vývojom tejto najnovšej skupiny antidiabetík a hlavne následnými výsledkami veľkých klinických štúdií kardiovaskulárnej bezpečnosti (EMPA-REG pre SGLT2-inhibítor empagliflozín a CANVAS pre kanagliflozín), kde tieto preukázali neočakávaný a pomerne výrazný kardiovaskulárny benefit (zlepšenie 3-bodového MACE, spôsobené hlavne redukciami úmrtí z akýchkoľvek príčin, ako aj redukciami hospitalizácií pre kardiálne zlyhanie), sa pozornosť kolegov kardiológov upriamila na diabetes a jeho terapiu ešte viac, ako tomu bolo predtým. Mechanizmy, ktorými k týmto pozitívnym zmenám dochádza, nie sú úplne objasnené, ale určite nezávisia len na redukcii HbA_{1c}. Spomínajú sa zníženie telesnej hmotnosti a krvného tlaku, diuretický efekt, nefroprotektívny efekt cez aktiváciu tubulo-glomerulárnej spätnej väzby a vazokonstrikciou vas aferens a ovplyvnenie metabolizmu kardiomyocytov s preferenciou využitia ketolátok na úkor voľných mastných kyselín. Nové indikácie použitia SGLT2-inhibítorov mimo terapie diabetu (vrátane primárnej prevencie kardiálneho zlyhania, terapie NAFLD alebo spomalení progresie CKD) sú v súčasnosti v štádiu klinických štúdií.