

CO PŘINÁŠÍ KLINICKÝ VÝZKUM DIABETU VE FAKULTNÍ NEMOCNICI A NA LÉKAŘSKÉ FAKULTĚ UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI

Rudolf Chlup

Ústav fyziologie a II. interní klinika FN a LF UP v Olomouci

Sdělení stručně pojednává o výsledcích 14 studií, uskutečněných od roku 1971. Úkoly jsou zaměřovány na optimalizaci léčby diabetu 1. a 2. typu včetně vývoje pomůcek pro aplikaci inzulínu a edukačních programů. Nejdůležitější výsledky lze shrnout do pěti okruhů:

1. U osob s diabetem 1. typu byla prokázána vysoká účinnost intenzivní monoterapie krátkodobým inzulínem při využití noční dávky ve 2,30 h. Ani touto léčbou však nebylo možno dosáhnout dlouhodobě zcela normálních hodnot glykémie, přestože inzulínémie byla vyšší než u zdravých. Terapeutické možnosti rozšiřuje inzulínová pumpa. Dále bylo prokázáno, že submaximální dynamický trénink vede ke zvýšení účinnosti inzulínu, ke zvýšení koncentrace HDL cholesterolu a má příznivý vliv na projevy diabetické neuropatie, paměť a pozornost. Vliv alkoholu na postprandiální glykémii byl variabilní. Ve sporných forenzních případech se osvědčuje modelový pokus.
2. U osob s diabetem 2. typu byl prokázán příznivý vliv komplementárních dávek inzulínu aplikovaných ke každému jídlu. Tato léčba vedla u většiny diabetiků ke zlepšení glykemického profilu, k poklesu HbA1c i BMI.
3. Perinatální mortalita novorozenců diabetiček byla při intenzivní péči diabetologické i porodnické snížena.
4. Byl vyvinut MANuální Dávkoč Inzulínu MADI a ověřena jeho mechanická přesnost, farmakologická spolehlivost a mikrobiologická bezpečnost. Od roku 1986 bylo v Olomouci zavedeno přes 1800 MADI.
5. Byl vypracován a uveden do praxe systém edukace a intenzivní léčby, tzv. „programová léčba diabetu“, který odpovídá principům terapeutické edukace pacienta vydaným Světovou zdravotnickou organizací (WHO).

Klíčová slova: diabetes mellitus, komplementární léčba, dávkoč inzulínu, inzulínová pumpa, terapeutická edukace, těhotenství, fyzická zátěž, etylalkohol.

OUTCOMES OF CLINICAL DIABETES RESEARCH AT THE UNIVERSITY HOSPITAL AND FACULTY OF MEDICINE, PALACKÝ UNIVERSITY OLOMOUC

This paper deals with the results of 14 studies carried out since the year 1971. These studies have paid attention to the optimum treatment of type 1 and type 2 diabetes including the development of aids for insulin administration and educational programmes. The most important outcomes may be summarized into five following areas:

1. In persons with type 1 diabetes, high effectiveness of an intensive monotherapy with shortacting insulin including night insulin injections at 2.30 a. m. could be proved. However, despite of such an intensive treatment, a longlasting euglycaemia could not be reached, even though the plasma insulin concentrations were higher than in persons without diabetes. Further improvement was reached by means of an insulin pump. Submaximal dynamic training was also shown to enhance both the insulin effectiveness and plasma HDL cholesterol concentrations as well as to diminish the signs of diabetic neuropathy and to ameliorate memory and attention. The effects of ethylalcohol on postprandial glycaemia were variable; a model experiment may support a hypothesis when answering forensic questions.
2. In persons with type 2 diabetes, benefits of complementary insulin doses before each meal were demonstrated. This kind of treatment resulted in improved P-glucose profiles and in a decrease of HbA1c and BMI.
3. Perinatal mortality of newborns of mothers with diabetes could be decreased due to thorough diabetes and obstetrical care.
4. MANual Device for Insulin injections (MADI-pen) was developped. Its accuracy, farmacological safety and microbial security were proved. Since 1986, in Olomouc, over 1 800 MADI-pens were introduced into the daily routine.
5. A programme of an intensive treatment and education of persons with diabetes („The Programmed Treatment of Diabetes“) was developped; this programme comprises the principles of Therapeutic Patients Education of the WHO.

Key words: diabetes mellitus, complementary treatment, insulin pen, insulin pump, therapeutic education, pregnancy, exercise, ethylalcohol.

Úvod

Toto sdělení stručně pojednává o výsledcích 14 studií uskutečněných od roku 1971 převážně na I., II. a III. interní klinice ve spolupráci s klinikou neurologickou, oční, pediatrikou, porodnicko-gynekologickou, s klinikou pracovního lékařství i s dalšími klinikami a ústavy (farma-

kologie, fyziologie, mikrobiologie, pracoviště biometrie, soudní lékařství) LF UP v Olomouci a rovněž v kooperaci s diabetologickými pracovišti v České a Slovenské republice, s Diabetologickým institutem G. Katsche v Karlsburgu, s Interní klinikou prof. M. Bergera v Düsseldorfu, s Interní klinikou prof. P. Sonksena

v St. Thomas' Hospital v Londýně, s Paulesco-vým institutem v Bukurešti i s dalšími pracovišti. V průběhu 30 let se na řešení úkolů podílelo více než 100 odborníků a významným způsobem se zapojili i studenti. Klinický výzkum by nebyl realizovatelný bez aktivní spolupráce zdravotních a dietních sester a laboratorního zázemí

na oddělení klinické biochemie FN Olomouc a Institutu v Karlsburgu.

Naše výzkumné úkoly byly zaměřeny na optimalizaci léčby diabetu 1. a 2. typu včetně vývoje pomůcek pro aplikaci inzulínu a racionálních edukačních programů. Nejdůležitější výsledky byly prezentovány na desítkách národních i mezinárodních sjezdů a následně publikovány v odborných časopisech i ve čtyřech monografiích.

Cíle výzkumu byly definovány postupně asi od roku 1974. Výzkum probíhal po etapách v souladu s dobovými zvyklostmi a předpisy. Všechny dílčí úkoly vycházely z praktických potřeb a velká pozornost byla věnována zavádění nových poznatků do praxe.

Řešenou problematiku lze bez ohledu na časovou posloupnost shrnout do pěti okruhů:

1. Diabetes mellitus 1. typu

1.1 Intenzivní konvenční léčba inzulínem (1, 14, 24)

Intenzivní léčbu propagoval již před válkou Karl Stolte a později i další, k nimž v Olomouci patřil prof. Antonín Mores. Příznivé výsledky této léčby však byly díky nástupu depotních inzulínů často opomíjeny.

Problematiku intenzivní léčby inzulínem jsme řešili v úzké spolupráci s německými kolegy pod označením Forschungsaufgabe des Ministeriums für Gesundheitswesen der DDR „Metabolische Wirksamkeit von verschiedenen Regimen der intensiven konventionellen Insulintherapie bei insulinpflichtigen (Typ 1) Diabetikern“, Institut für Diabetes Karlsburg (1987–1990), odpovědný řešitel MUDr. R. Chlup, CSc.

➤ Cílem tohoto výzkumu bylo zjistit metabolickou účinnost a akceptanci různých druhů intenzivní konvenční léčby inzulínem a porovnat hodnoty glykémie a inzulínémie u diabetiků a u zdravých.

Do studie postupně nastoupilo 36 labilních diabetiků 1. typu, všichni muži, ve věku od 18 do 50 let, s trváním diabetu alespoň tři roky, BMI $23,6 \pm 0,5$ (průměr $\pm$ SE), fyzická výkonnost PWC 170 byla $172,5 \pm 6,8$ W. Sledování každého diabetika pozůstávalo ze dvou fází:

- **1. fáze:** šestitýdenní hospitalizace s pevným režimem a intenzivní edukací
- **2. fáze:** navazující osmitýdenní ambulantní období, kde diabetik samostatně upravoval svoji léčbu podle nacvičených algoritmů; tato fáze byla zakončena třídenní kontrolní hospitalizací.

Při přijetí k šestitýdenní hospitalizaci byli diabetici randomizováni do šesti šestičlenných skupin, které se odlišovaly pouze sledem testovaných režimů. V každé skupině byly v době hospitalizace testovány ve třech po sobě jdoucích čtrnáctidenních periodách tři režimy

(A, B, C) intenzivní konvenční léčby inzulínem, které se odlišovaly pouze způsobem substituce inzulínu v průběhu noci a kde přes den byl ke každému jídlu aplikován jen inzulín krátkodobý. Při režimu A byl aplikován krátkodobý vepřový inzulín (SNC, Berlin-Chemie) i v noci ve 22,00 h a ve 2,30 h, při režimu B byl v noci aplikován pouze intermediární inzulín (B Insulin, Berlin-Chemie) ve 22,00 h a při režimu C byl aplikován dlouhodobý inzulín (Ultratard HM, Novo) v 17,30 h (společně s poslední prandiální dávkou krátkodobého inzulínu). Všichni probandi aplikovali krátkodobý inzulín pomocí dávkovače MADI (střídavě jeden týden jehlová varianta, jeden týden katetrová varianta), intermediární a dlouhodobý inzulín plasticými stříkačkami. Na konci každé periody byla provedena klinická a laboratorní vyšetření. Na začátku ambulantní fáze si proband vybral jeden režim léčby (A, B, nebo C), který pak osm týdnů ambulantně používal.

Jako kontrolní skupina bylo ambulantně vyšetřeno devět zdravých mužů, u kterých byl proveden stejný glykemický profil jako u diabetiků (se 16 kontrolami glykémie a inzulínémie v průběhu 24 h) i ostatní laboratorní vyšetření.

➤ Závěrem této tříleté randomizované over-cross studie bylo zjištěno, že intenzivní konvenční léčba inzulínem má největší účinnost při monoterapii krátkodobým inzulínem, který je aplikován k náhradě prandiální i bazální sekrece v průběhu dne i noci (celkem sedm dávek, režim A). Touto léčbou bylo dosaženo dobré kompenzace u 58 % pacientů, zatímco s večerním intermediárním inzulínem BS (režim B) bylo dobré kompenzace dosaženo jen u 17 % diabetiků a s depotním inzulínem Ultratard HM (režim C) u 25 % diabetiků. Při depotních inzulínech byla celková denní dávka inzulínu vyšší.

Nebyly zjištěny žádné rozdíly kompenzace při používání jehlové a katetrové varianty dávkovače. Jehlová varianta byla při možnosti každodenní nové volby preferována v 54 % dnů.

Na začátku studie souhlasili s noční aplikací jen 2 pacienti, tj. 6 %, na konci si ji samostatně zvolilo 15 pacientů, tj. 42 % (obrázek 1).

Ze srovnání profilů zdravých mužů a diabetiků však vyplynulo, že ani intenzivní konvenční léčbou krátkodobým inzulínem nebylo možno dosáhnout dlouhodobě zcela normálních hodnot glykémie (obrázek 2), i když inzulínémie v průběhu dne byla u diabetiků vyšší než u zdravých (obrázek 3).

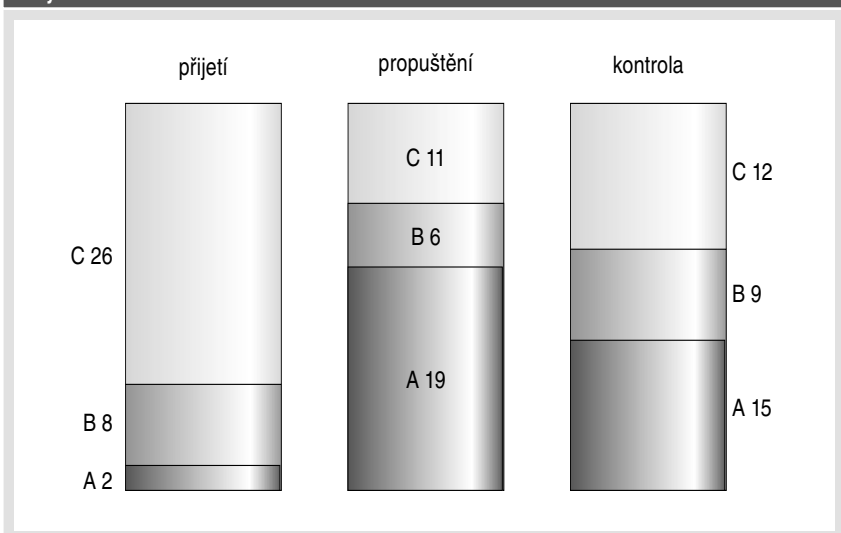
Pro praxi: Intenzivní substituční léčba krátkodobým inzulínem (malá dávka ke každému jídlu a asi ve 2.00 hod. v noci) je optimální konvenční metodou pro zajištění dobré kompenzace diabetiků 1. typu. Skupinová edukace a ruční dávkovač diabetiky k této léčbě motivují.

1.2 Léčba diabetu pomocí inzulínové pumpy (16)

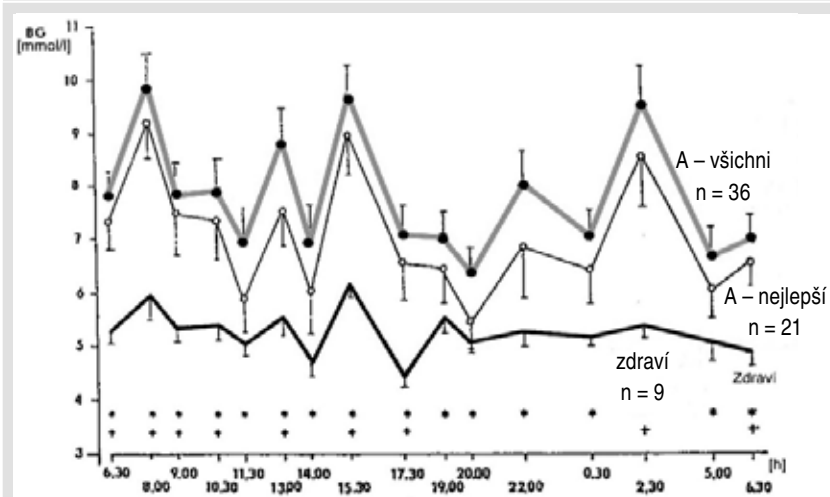
O využití inzulínové pumpy v léčbě diabetu se zasloužil především J. Pickup v Londýně v roce 1978. Na našem pracovišti byla pumpa (Promedos E1) poprvé nasazena v prosinci roku 1981 – pravděpodobně šlo o první inzulínovou pumpu zavedenou v Československu. K rozšíření tohoto způsobu léčby však došlo až v devadesátých letech. Dnes má v České republice pumpu přes 1 500 pacientů.

Naše studie byla součástí grantového úkolu IGA MZ ČR 715-3 „Léčba diabetu inzulínovou pumpou a ručním dávkovačem inzulínu – přínos pro látkovou výměnu a kva-

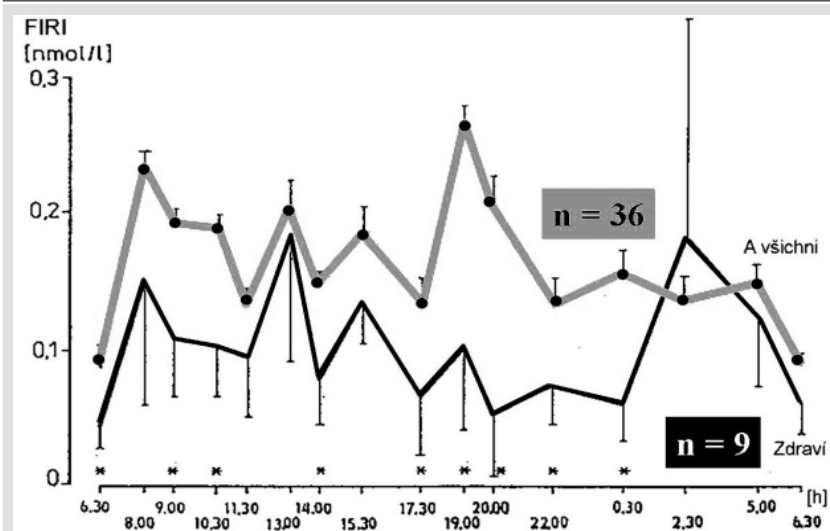
Obrázek 1. Preference režimů intenzivní konvenční léčby inzulínem v průběhu randomizované over-cross studie s 36 diabetiky 1. typu. Režim A: krátkodobý inzulín ke každému jídlu (5×/d) i ve 22:00 h a 2:30 h v noci; režim B: krátkodobý inzulín ke každému jídlu (5×/d) a intermediární inzulín ve 22:00 h; režim C: krátkodobý inzulín ke každému jídlu a dlouhodobý inzulín v 17:30 h



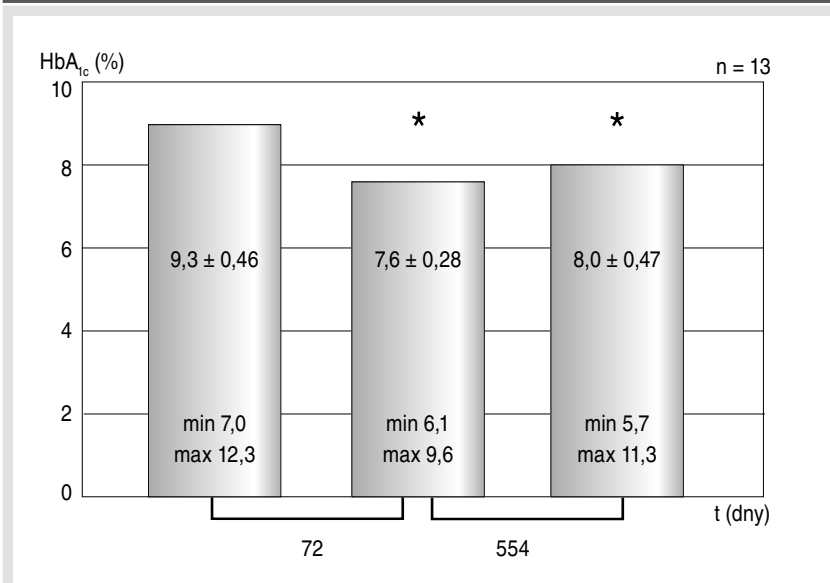
Obrázek 2. Glykemický profil (1) u diabetiků 1. typu na konci 14-denní testovací periody s režimem A: (a) v celé skupině ($n=36$, $*p<0,05$); (b) jen u těch, kteří s režimem A dosáhli nejlepších výsledků ($n=21$, $+p<0,05$); (2) u 9 zdravých dobrovolníků



Obrázek 3. Profil volného inzulinu v plazmě-FIRI (1) u 36 diabetiků 1. typu na konci 14denní testovací periody s režimem A; (2) u 9 zdravých dobrovolníků ($*p<0,05$)



Obrázek 4. Změna koncentrace HbA_{1c} po zahájení léčby kontinuální podkožní infuzí inzulinu u diabetiků 1. typu; ($*p<0,05$) vs. začátek



litu života" (1991–1993), odpovědný řešitel MUDr. R. Chlup, CSc.

➤ Cílem studie bylo zjistit, jak kontinuální podkožní infuze inzulinu inzulinovou pumpou ovlivní dlouhodobý stav látkové přeměny u diabetiků 1. typu.

Retrospektivně bylo hodnoceno 13 diabetiků ve věku 20–55 let s trváním diabetu 2–33 let, BMI $22,9 \pm 0,63$ (průměr $\pm$ SE), u nichž byla v letech 1993–98 zavedena inzulinová pumpa (Dahedi, H-Tron, Minimed). Všichni byli před začátkem studie léčeni intenzivní konvenční léčbou s krátkodobým inzulinem.

➤ Závěrem bylo možno konstatovat, že kontinuální podkožní infuze inzulinu vedla již za 72 dní k signifikantnímu zlepšení ukazatelů látkové výměny, tj. k poklesu hodnot HbA_{1c} ($9,3 \pm 0,46$ vs $7,6 \pm 0,28$ %, $p < 0,05$), celkového cholesterolu ($5,47 \pm 0,29$ vs $4,85 \pm 0,19$ mmol/l, $p < 0,05$) a triacylglycerolů ($1,58 \pm 0,24$ vs $1,13 \pm 0,15$ mmol/l, $p < 0,05$). Denní dávka inzulinu se přitom snížila ($47,8 \pm 2,75$ vs $41,3 \pm 2,3$ m. j., $p < 0,05$). Tělesná hmotnost se nezměnila. Zlepšená kompenzace trvala i při kontrole za 554 dnů (obrázek 4). Vážné komplikace jsme nezaznamenali.

Pro praxi: Inzulinová pumpa rozšiřuje terapeutické možnosti diabetu.

1.3 Vliv fyzického tréninku na látkovou výměnu u diabetiků 1. typu (22, 31, 32)

Příznivé účinky fyzické zátěže na diabetika popsal již ve dvacátých letech 19. století Joslin a Lawrence. Také v Československu byla po válce tělesná cvičení doporučována diabetikům zejména Pirochem a Lopatou. Přesto se ještě v sedmdesátých letech polemizovalo o tom, zda fyzická zátěž zbytečně neohrožuje diabetika hypoglykemií.

Na otázky spojené s fyzickou zátěží jsme se zaměřili v rámci rezortního výzkumného úkolu RV 13-05-01 „Optimalizace léčby diabetu – vliv fyzické zátěže a tréninku“ (1978–1986), odpovědný řešitel MUDr. R. Chlup, CSc.

➤ Cílem této prospektivní studie bylo upřesnění vlivu fyzického tréninku na metabolické, hormonální a klinické ukazatele u diabetiků 1. typu.

Bylo sledováno 19 diabetiků (muži) ve věku 15–35 let, kteří po dobu 157 ± 43 dnů (průměr $\pm$ SE) každodenně absolvovali submaximální dynamický trénink v délce asi 15–30 minut. Kompenzace diabetu byla v průběhu studie uspokojivá. Ketolátky v moči se vyskytovaly jen sporadicky. Na začátku, na konci a za sedm dní po skončení tréninku byl proveden zátěžový test na bicyklovém ergometru, v jehož průběhu byla odebírána krev na stanovení sledovaných ukazatelů. Koncentrace glukózy

na začátku testů byla obvykle 10,0–12,0 mmol/l, na konci okolo 5,0–6,0 mmol/l.

➤ Závěry studie ukázaly, že v léčbě diabetu 1. typu se trénink uplatňuje:

1.3.1 Příznivým vlivem na metabolismus sacharidů, který bylo možno dokumentovat zvýšenou účinností inzulínu, přičemž kompenzace diabetu (která byla trvale uspokojivá) se nezměnila. Přibližnou závislost účinnosti inzulínu Q na fyzické výkonnosti (PWC 170) udává nově zjištěný vztah $Q [g \text{ Sach./m. j.}] = 0,03 \text{ PWC } 170 [W] - 0,5$. Vztah byl určen pro pásmo $90 \text{ W} \leq \text{PWC } 170 \leq 295 \text{ W}$ (obrázek 5). Účinnost inzulínu Q udává, kolik gramů požitých sacharidů zpracuje v lidském těle jedna jednotka aplikovaného inzulínu. Kvocient Q dosahuje hodnot 2,2–11,5 g Sach./m. j. Fyzická výkonnost se zvyšuje úměrně s množstvím energie vydávané při submaximální zátěži na trénink. Po skončení tréninku účinnost inzulínu klesá souběžně s poklesem PWC 170.

1.3.2 Příznivým vlivem na metabolismus lipidů, který lze dokumentovat zvýšením koncentrace ochranného HDL cholesterolu ($1,19 \pm 0,08$ vs $1,86 \pm 0,22$ mmol/l, $p < 0,05$, obrázek 6) a poklesem indexu cholesterol/HDL cholesterol. Signifikantní změny přetrvávaly i za sedm dní po skončení tréninku.

1.3.3 Příznivým vlivem na některé projevy diabetické neuropatie, na paměť, pozornost a na celkový subjektivní stav diabetiků.

Pro praxi: Submaximální dynamický trénink lze doporučit k doplňkové léčbě diabetika 1. typu. Na počátku tréninku nutno snižovat dávky inzulínu, případně zvýšit dávky sacharidů v potravě. Po přerušení tréninku je třeba provádět úpravy opačné.

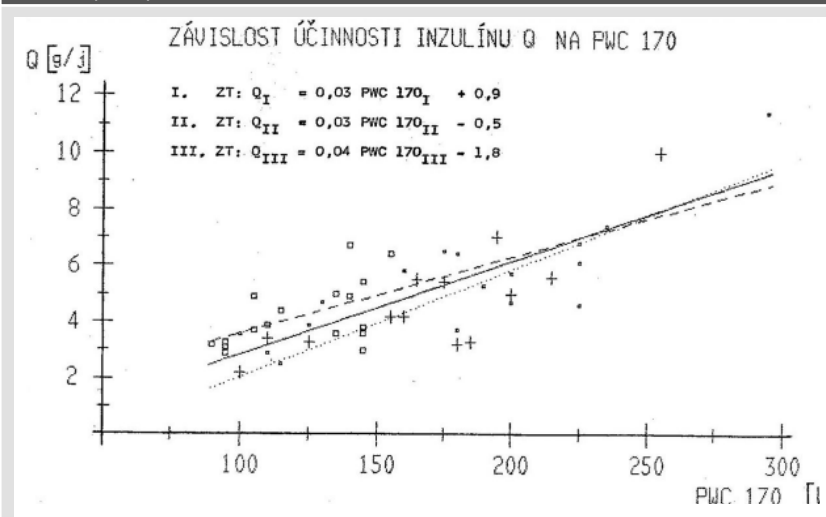
1.4 Vliv etylalkoholu na glykémii a vliv glykémie na metabolismus etylalkoholu (27)

Otázky spojené s konzumací etylalkoholu u diabetika jsou opakovaně předmětem znaleckých posudků. Na Lékařské fakultě UP v Olomouci jsme řešení těchto otázek hledali prostřednictvím státního výzkumného úkolu P-12-335-902/11-1/2 „Vliv inzulínu na metabolismus etylalkoholu a vliv etylalkoholu na ukazatele látkové výměny sacharidů, tuků a aminokyselin u diabetiků 1. typu a u nediabetiků“ (1986–1990), hlavní řešitel prof. MUDr. et JUDr. L. Neoral, DrSc.

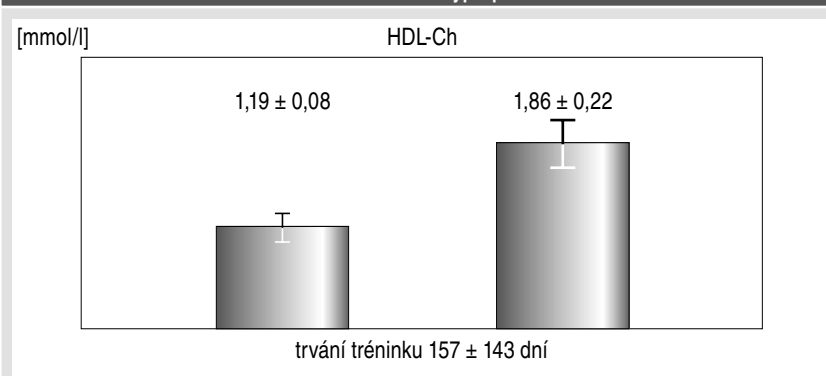
➤ Cílem naší práce bylo posoudit, zda aplikace inzulínu u diabetiků ovlivňuje alkoholémii a naopak, zda alkoholémie ovlivňuje průběh postprandiální glykémie.

V kontrolované prospektivní studii bylo vyšetřeno 15 diabetiků 1. typu a 15 nediabetiků. V ranních hodinách dostal proband za definovaných podmínek nalačno vypít takové

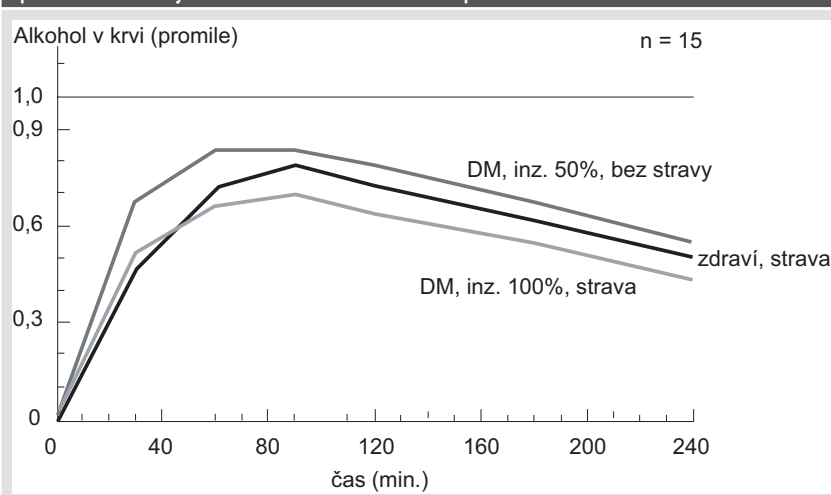
Obrázek 5. Závislost účinnosti inzulínu Q na fyzické výkonnosti PWC 170 ve skupině 19 diabetiků 1. typu před tréninkem (ZT I), na konci tréninku (ZT II), a týden po skončení tréninku (ZT III)



Obrázek 6. HDL-cholesterol v séru diabetiků 1. typu před tréninkem a na konci tréninku



Obrázek 7. Vývoj alkoholémie (průměrné hodnoty) po vypití vypočteného množství alkoholu ve skupině 15 diabetiků 1. typu po aplikaci 100% prandiální dávky inzulínu a snídani a po aplikaci 50% dávky inzulínu bez snídani a ve skupině 15 nediabetiků



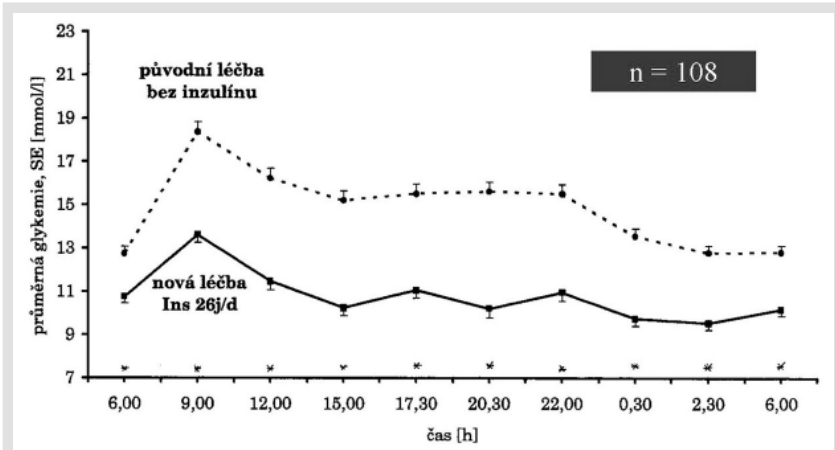
množství alkoholu, aby podle Widmarkova vzorce dosáhla jeho koncentrace v krvi hodnoty 1 promile. Po dobu následujících čtyř hodin byl sledován průběh alkoholémie a glykémie a byly vyšetřeny i další ukazatele. V časovém odstupu byl u diabetiků pokus opakován, přičemž v den druhého testu byly

dávky inzulínu redukovány na polovinu a snídani vynechána.

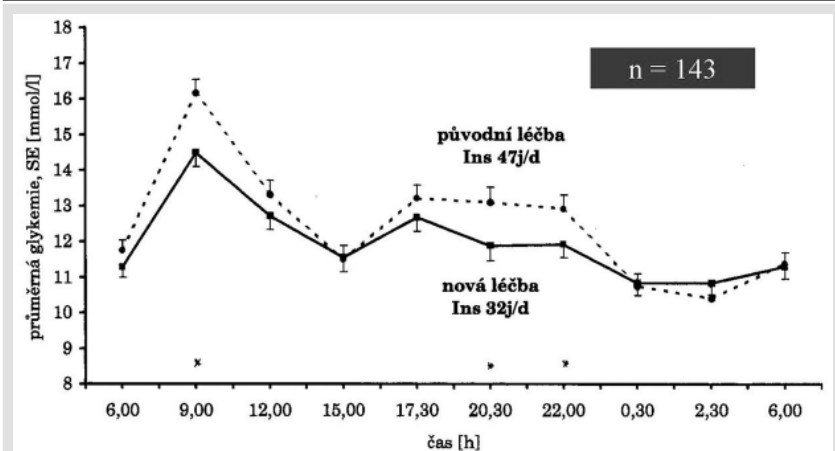
➤ Závěrem bylo možno poznatky shrnout takto:

1.4.1 U diabetiků 1. typu je po aplikaci obvyklé dávky inzulínu a standardní snídani rozvoj alkoholémie obdobný jako u nediabetiků. Redukce dávky inzulínu (a vynechání

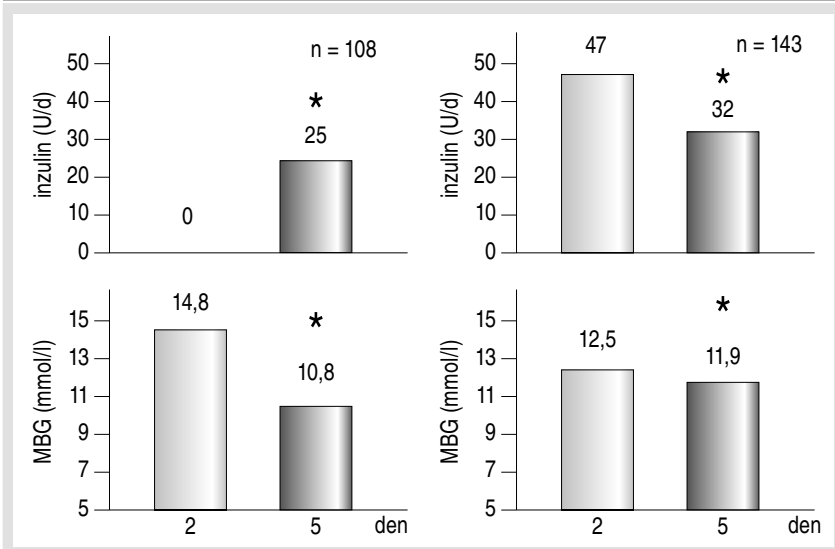
Obrázek 8. Srovnání glykemického profilu diabetiků 2. typu při léčbě bez inzulínu a při intenzivní komplementární léčbě krátkodobým inzulínem (4. den léčby)



Obrázek 9. Srovnání glykemického profilu diabetiků 2. typu při konvenční léčbě depotním inzulínem a při intenzivní komplementární léčbě inzulínem (4. den léčby)



Obrázek 10. Celková denní dávka inzulínu a průměrná glykémie (MBG) při staré (den 2) a nové (komplementární, den 5) léčbě inzulínem; vlevo: diabetici 2. typu (n=108) dosud léčení jen dietou nebo perorálními antidiabetiky; vpravo: diabetici 2. typu (n=143) dosud léčení depotním inzulínem



snídaně) vede k příkřejšímu vzestupu alkoholémie s vyšším maximem (obrázek 7).

1.4.2 Alkoholémie s maximem do jednoho promile neovlivňuje do 240. minuty po vypití alkoholu významně glykémii ani acetonémii.

Koncentrace neesterifikovaných mastných kyselin se po vypití alkoholu u diabetiků (narozdí od nediabetiků) snižuje, koncentrace triacylglycerolů a laktátů se nemění. Na koncentraci aminokyselin měl alkohol i inzulín proměnlivý vliv.

1.4.3 Výsledky měly velkou variabilitu. U 30 % (5 z 15) probandů alkoholémie nedosáhla vypočtené koncentrace 1 promile. Proto při řešení závažných forenzních otázek je žádoucí provedení modelového pokusu (17a).

Pro praxi: Modelový pokus slouží k retrospektivnímu zhodnocení vývoje alkoholémie za okolností, které jsou předmětem znaleckého posuzování. Při tomto pokusu postupujeme podle následujících pravidel:

- Dávkování inzulínu, další medikace, strava (včetně konzumace alkoholu) i pohybový režim jsou v den pokusu upraveny tak, jak se měly podle udání posuzované osoby odehrát v inkriminovaném dni. Při hodnocení event. deliktu jsou pro uspořádání dne pokusu důležité zejména údaje, které posuzovaný sdělil do protokolu při prvním vyšetřování, nicméně lze přihlídnout i k jeho pozdějšímu vyjádření.
- Krev na stanovení alkoholu, případně i dalších ukazatelů se odebírá v časech důležitých pro hodnocení stavu (s ohledem na otázky vyšetřovatele nebo zadavatele posudku).
- Po dobu pokusu musí být sledovaná osoba pod neustálým dohledem.
- Výsledek modelového pokusu je pouze doplňkovým argumentem, který může (nebo nemusí) podpořit určitou hypotézu. V žádném případě nemůže být brán jako jednoznačný důkaz.

2. Diabetes mellitus 2. typu

V souladu s dosavadními doporučeními odborných společností se u diabetiků 2. typu zahajuje léčba inzulínem obvykle teprve tehdy, až selžou perorální antidiabetika. Nicméně začátkem devadesátých let se objevily hypotézy (Bruns, Berger), že léčba malými doplňkovými (komplementárními neboli suplementárními) dávkami krátkodobého inzulínu (1–10 m. j.) před každým jídlem je z patofyziologického hlediska výhodnější a vede k lepším výsledkům (3). Proto jsme na tyto otázky zaměřili pozornost v několika studiích, které se opíraly jednak o výše zmíněnou úlohu IGA MZ ČR 715-3 „Léčba diabetu inzulínovou pumpou a ručním dávkovačem inzulínu – přínos pro látkovou výměnu a kvalitu života“ (1991–1993), odpovědný řešitel MUDr. R. Chlup, CSc., a rovněž o grantový úkol IGA MZ ČR 1617-3 „Lipoprotein (a) u diabetiků a nediabetiků“ (1992–1995), odpovědný řešitel doc. MUDr. H. Vavřková, CSc.

2.1 Komplementární léčba krátkodobým inzulínem (20, 29)

➤ Cílem studie bylo zjistit, jak se projeví vliv inzulínu na ukazatele

metabolizmu sacharidů a lipoproteinů a na tělesnou hmotnost.

Do této rozsáhlé studie nastoupilo v letech 1991–1995 celkem 442 diabetiků, avšak hodnoceno bylo pouze 251 diabetiků, kteří měli kompletní sady sledovaných ukazatelů. Šlo o muže i ženy ve věku 20–82 let s trváním diabetu od nově zjištěných až do 33 let. U 43 % z nich byl BMI > 30. Na začátku studie byl každý sedm dní hospitalizován a přitom vybaven dávkovačem inzulínu MADI a glukometrem a systematicky edukován podle osnov programové léčby. Druhý den hospitalizace byl při původní léčbě vyšetřen glykemický profil s 10 odběry kapilární krve v průběhu dne a noci, od 3. dne byla zahájena intenzivní komplementární léčba a perorální antidiabetika i depotní inzuliny (pokud je diabetik dostával) byly vysazeny. Čtvrtý den byl vyšetřen nový glykemický profil. Sedmý den se diabetik mohl rozhodnout, zda chce po propuštění v nové (komplementární) léčbě inzulínem pokračovat, nebo zda se vrátí k léčbě původní. Za 8–10 týdnů ambulantní léčby byla vyšetřena skupina nahodile vybraných 34 diabetiků se zaměřením na BMI, spektrum lipoproteinů a hodnotu glykovaného hemoglobinu a rovněž na spokojenost s léčbou.

➤ Závěrem studie ukázala příznivé účinky malých komplementárních dávek inzulínu (1 až 10 m. j.) před každým jídlem. Ke zlepšení glykemického profilu, průměrné glykémie, HbA1c a ke zlepšení lipidového spektra (vzestup Lp AI, pokles apo B a Lp_a) došlo ve dvou samostatně hodnocených skupinách:

2.1.1 ve skupině 108 diabetiků dosud léčených dietou nebo perorálními antidiabetiky; tito pacienti začali dostávat průměrně 26 m. j. inzulínu za den v komplementárních dávkách (obrázek 8),

2.1.2 ve skupině 143 diabetiků léčených před začátkem studie depotními preparáty, u nichž byl při komplementární léčbě inzulín redukován ze 47 na 32 m. j./d. (obrázky 9, 10, 11); za 10 týdnů index tělesné hmotnosti (BMI) poklesl z $29,4 \pm 0,73$ na $28,9 \pm 0,73$ kg/m² ($p < 0,05$).

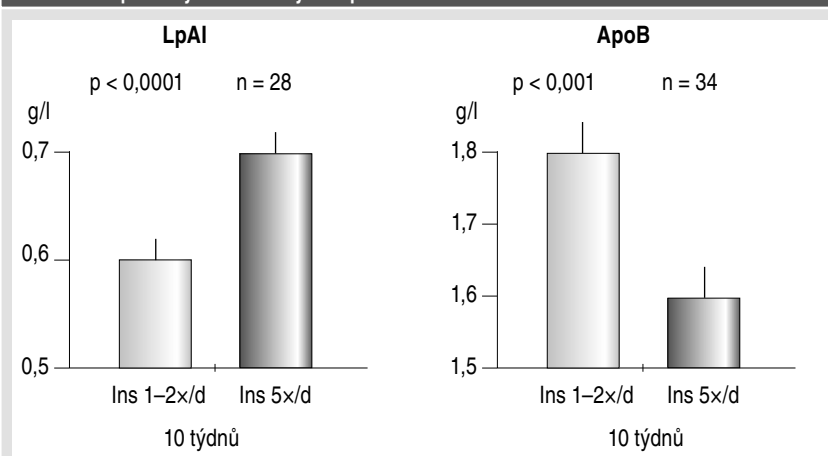
Pro praxi: Spokojenost diabetiků s komplementární léčbou inzulínem byla dobrá a po skončení studie se pro ni rozhodlo 95 % probandů.

2.2 Dlouhodobý přínos komplementární léčby (18, 21)

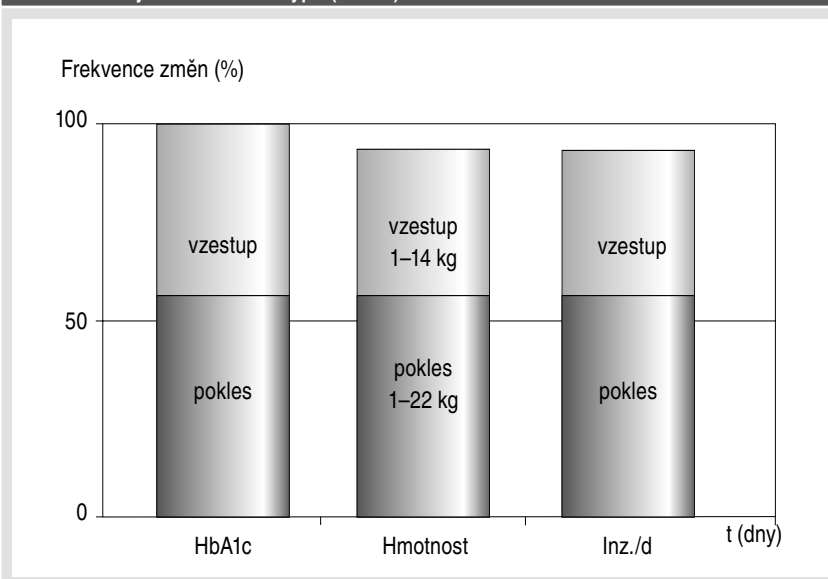
➤ Cílem této studie bylo zjistit, jaký je dlouhodobý vliv komplementární léčby na látkovou přeměnu a tělesnou hmotnost.

Retrospektivně bylo analyzováno 70 osob s diabetem, u nichž byla komplementární léčba postupně zahajována od roku 1991 při programové léčbě ve Fakultní nemocnici

Obrázek 11. Lipoprotein LpAI a Apo B u diabetiků 2. typu při staré (konvenční) léčbě depotním inzulínem a po 10 týdnech léčby komplementárními dávkami krátkodobého inzulínu



Obrázek 12. Změny HbA1c, tělesné hmotnosti a denní dávky inzulínu po 5 letech komplementární léčby u diabetiků 2. typu (n = 70)



v Olomouci a kteří byli předáni svým diabetologům, v jejichž sledování pak byli $5,0 \pm 0,12$ let. Potřebné informace o těchto osobách byly získány ze tří nezávislých diabetologických ordinací na severní Moravě.

➤ Závěrem bylo možno konstatovat, že dlouhodobá komplementární léčba snížila tělesnou hmotnost (u 56 % osob) i koncentraci HbA1c (u 57 % osob), přičemž denní dávka inzulínu byla snížena rovněž u 57 % osob s diabetem (obrázek 12). K přesnějšímu posouzení problematiky je však nutná další prospektivní kontrolovaná studie.

Pro praxi: Komplementární dávky inzulínu jsou při dlouhodobé léčbě neobězných i obězných diabetiků 2. typu přínosem.

2.3 Kromě výzkumu komplementární léčby měla velký význam i naše účast v multicentrické studii RENAAL (Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Renal Protective Effects of

Losartan in Patients With Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus and Nephropathy; 1997–2001), hlavní koordinátor prof. B. M. Brenner, California.

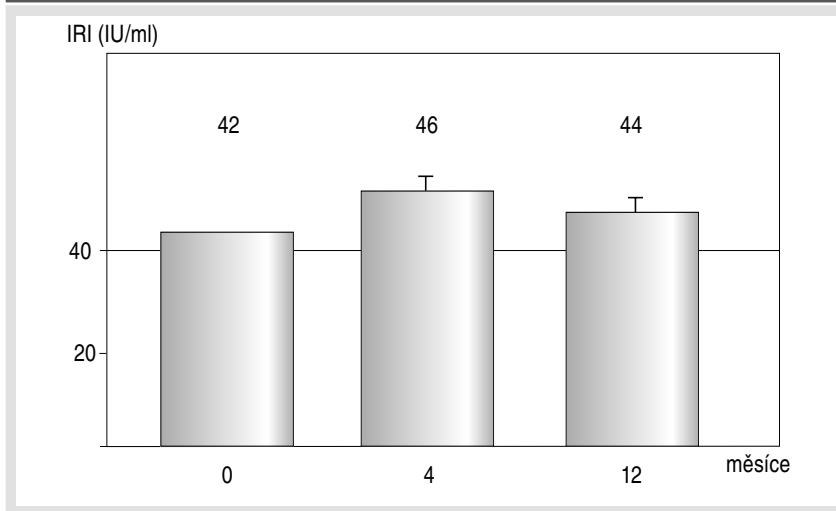
➤ Cílem této prospektivní čtyřleté studie bylo zjistit, zda dlouhodobá léčba losartanem (blokátor receptorů pro angiotenzin II) zpomaluje rozvoj diabetické nefropatie a jaký je její vliv na cévní komplikace u diabetiků 2. typu.

Do studie bylo zapojeno celkem 1 513 pacientů, kteří byli podle podrobného jednotného protokolu sledováni na 250 odborných pracovištích ve 28 zemích světa. V Olomouci bylo pro tuto studii skrínkem vyšetřeno 25 pacientů, z nichž 5 dosáhlo finálního hodnocení.

➤ Závěrem studie jednoznačně ukázala, že losartan zpomaluje rozvoj diabetické nefropatie a příznivě působí i na kardiovaskulární systém (2).

Pro praxi: Losartan lze doporučit k prevenci progresu diabetické nefropatie a angiopatie.

Obrázek 13. Obsah inzulínu při uchovávání v plastovém zásobníku v termostatu při 37 °C po dobu 12 měsíců



3. Diabetes mellitus a těhotenství

Do 60. let 20. století byla péče o těhotné diabetičky roztržštěná a mortalita novorozenců i matek vysoká. Díky spolupráci mezi porodníky, internisty a pediatry byl ve FN Olomouc v 70. a 80. letech (nejprve mimo rámec výzkumu, později jako součást rezortního výzkumného úkolu RV 13-05-01 „Optimalizace léčby diabetu (1978–1986), odpovědný řešitel MUDr. R. Chlup, CSc.) vybudován systém péče, který zlepšil osud novorozenců i matek.

► Cílem naší otevřené klinicko-epidemiologické studie bylo zjistit, jak se vyvíjela perinatální mortalita novorozenců a matek s diabetem a rovněž jakým způsobem a v jakém rozsahu lze dosáhnout zlepšení.

► Závěrem bylo možno konstatovat, že při intenzivní péči se perinatální mortalita novorozenců matek s diabetem ve FN v Olomouci snížila z 66 % v roce 1965 na 6,5 % v roce 1980 a v roce 1986 se přiblížila perinatální mortalitě u nediabetiček (do 1 %). Základem diabetologické péče o těhotné zůstává intenzivní léčba krátkodobým inzulínem. Tuto léčbu je třeba upravovat podle pravidelného selfmonitorinku tak, aby hodnoty glykémie v průběhu dne nepřekračovaly 7,0 mmol/l. Samozřejmostí je pravidelná péče porodnicko-gynekologická. Porod v termínu (39. až 40. týden); při hrozících komplikacích císařský řez (12). V devadesátých letech jsme u těhotných začali využívat kontinuální podkožní infuze inzulínu pomocí inzulínových pump.

4. Technické předpoklady pro intenzivní konvenční léčbu inzulínem

Do sedmdesátých let byl inzulín aplikován klasickými injekčními pomůckami (skleněné stříkačky, celokovové jehly), které diabetik musel podle předpisů před každou aplikací vyvařit.

Kolem roku 1980 se začaly objevovat stříkačky pro jedno použití z umělé hmoty, které zbavily diabetiky pracné sterilizace, nicméně nutnost manipulace s lahvičkou při natahování inzulínu před každým vpichem zůstala a většinou tvořila překážku v intenzifikaci léčby. Proto byl hledán způsob, jak uvedené nedostatky odstranit. Při řešení těchto problémů jsme se v závěrečné fázi opírali o státní výzkumný úkol P 12-335-802/16-2/6 „Intenzivní konvenční léčba diabetu pomocí ručního dávkovače inzulínu MADI“ (1986–1990), hlavní řešitel prof. MUDr. J. Rybka, DrSc.

Studie a jejich výsledky a závěry lze chronologicky uspořádat takto:

4.1 V roce 1981 bylo vyrobeno tužkové pouzdro na stříkačku plněnou inzulínem.

4.2 V roce 1983 byl navržen a zkonstruován ruční dávkovač inzulínu MADI (10, 11, 15, 23), který se vedle Novopenu (Novo, 1984) stal jedním z prvních dávkovačů inzulínu ve světě. K ověření jeho použitelnosti byla provedena studie technická (1982–1986) a studie klinická (1986–1990).

Technická studie

► Cílem technické studie bylo prověřit mechanickou přesnost, farmakologickou spolehlivost a mikrobiologickou bezpečnost dávkovače MADI.

► Závěry

4.2.1 Mechanická přesnost je dostatečná. Variační koeficient dávek se pohybuje od 1,0 do 4,6 %. Rychlost aplikace ani teplota v pásmu 20–37 °C nemají na celkovou dávku vliv. Ani simulované pětileté používání dávkovače nevedlo k významné změně velikosti dávek.

4.2.2 Farmakologická spolehlivost odpovídá požadovaným provozním nárokům.

Inzulín může být uchováván v plastickém zásobníku při 37 °C a při současné velké mechanické zátěži po dobu tří dnů. Bez mechanické zátěže zůstává obsah inzulínu při 37 °C zachován nejméně rok (obrázek 13).

Obrázek 14. Tužkové pouzdro na injekční stříkačku s inzulínem. Nahoře: aplikace inzulínu; dole: fotografie místa vpichu, kam diabetik v posledním týdnu aplikoval 35× inzulín stejnou jehlou (bez sterilizace)



4.2.3 Mikrobiologická bezpečnost.

Kultivace výplachů stříkaček, tužkových pouzder a zbytků inzulínu v lahvičkách i pečlivé klinické sledování 100 diabetiků, kteří si aplikovali inzulín stejnými pomůckami po dobu jednoho týdne, ukázaly bezpečnost nesterilního postupu. Opakované použití jehly, stříkačky i zásobníku v tužkovém pouzdře nebo v dávkovači inzulínu MADI u této diabetika je i bez sterilizace prakticky bez rizika (13) a lze je doporučit pro běžnou léčbu (obrázek 14). Výsledky této mikrobiologické studie byly v roce 1987 uznány Státním ústavem pro kontrolu léčiv (obrázek 15). Z dalších pozorování vyplynulo, že limitujícím faktorem pro používání jehly je její ostrost.

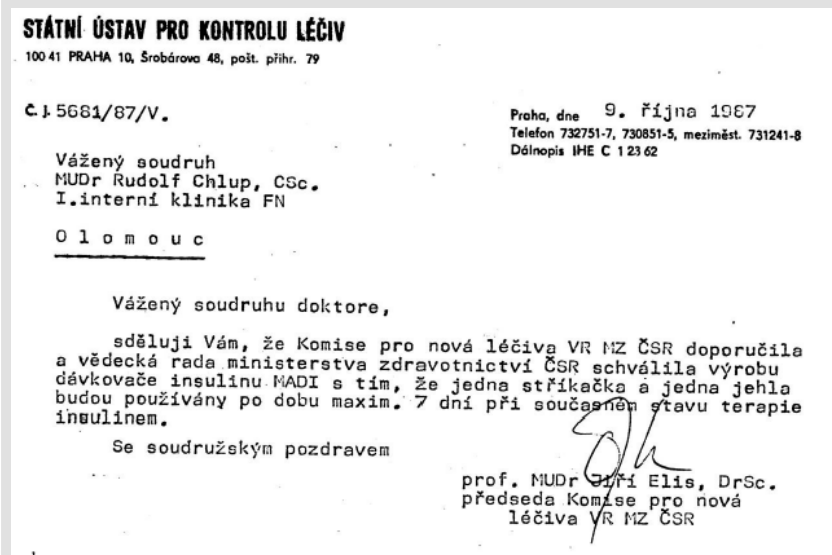
Klinická studie

► Cílem prospektivní multicentrické klinické studie bylo zjistit, jaká je použitelnost dávkovače pro léčbu inzulínem v terénní praxi.

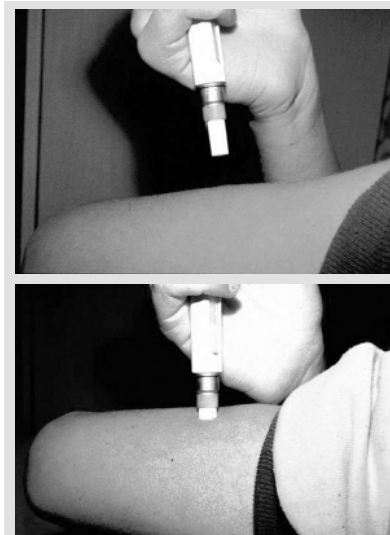
Do studie se zapojilo 19 středisek (v České republice, na Slovensku, v Německu). Podle jednotného protokolu bylo sledováno 482 diabetiků ve věku 10 až 75 let s trváním diabetu 0–47 let. Celková délka provozu dávkovače MADI u všech těchto pacientů činila 62 990 dní a přitom bylo provedeno asi 200 000 vpichů inzulínu.

► Závěrem bylo možno konstatovat, že MADI se osvědčil jako dobrá pomůcka k aplikaci všech druhů inzulínu. Umožňuje intenzivní léčbu inzulínem, která by jinak nebyla proveditelná (4). Dá se použít u diabetiků v každém věku. K aplikaci není nutná zraková kontrola. Může být plněn jakýmkoliv druhem inzulínu. Má

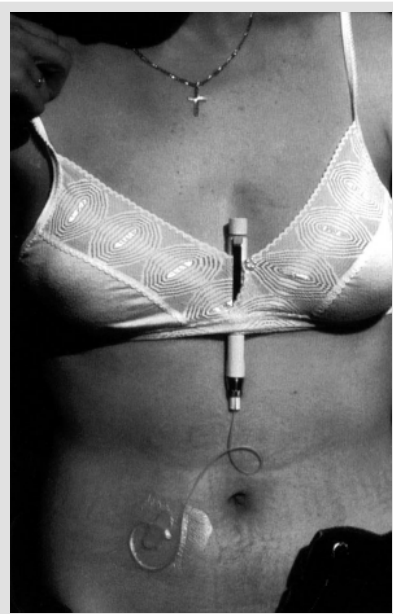
Obrázek 15. Souhlas Komise pro nová léčiva Vědecké rady MZ ČR s výrobou dávkovače inzulínu MADI a s opakovaným použitím jehly bez sterilizace



Obrázek 16. Manuální dávkovač inzulínu MADI – jehlové pero; nahoře – před vpíchem, dole – při vpichu



Obrázek 17. Manuální dávkovač inzulínu MADI – katetrové pero



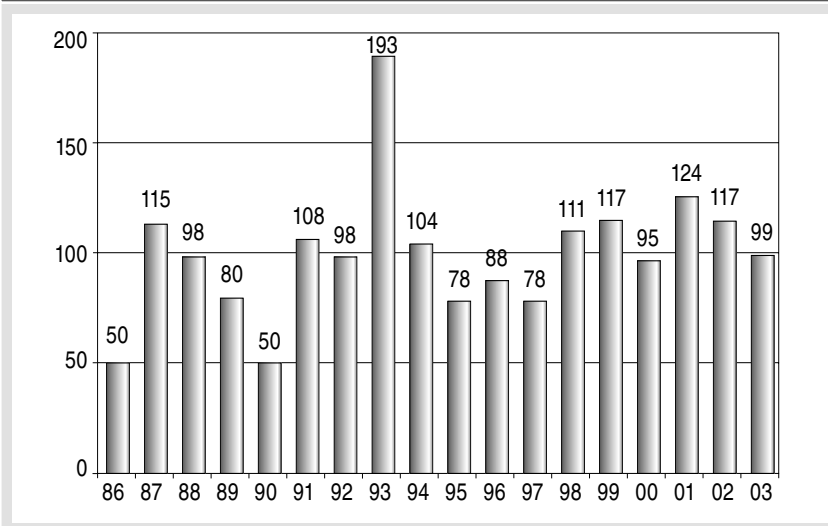
zásobník na 3 ml a dá se alternativně používat jako jehlové nebo katetrové pero. U jehlového pera je jehla chráněna posuvným krytem (obrázek 16). Katetrové pero (obrázek 17) ušetří opakované vpichy; lze je použít i tam, kde aplikace inzulínu působí nežádoucí pozornost (25, 26).

Od roku 1986 bylo na našem pracovišti zavedeno přes 1 800 dávkovačů MADI (obrázek 18). V současné době je ve světě více než 30 různých typů dávkovačů.

Není bez zajímavosti, že jestliže se inzulín aplikuje pomocí MADI, jsou roční náklady na léčbu u jednoho diabetika asi o 3 000 Kč menší než při používání jiných dávkovačů (19).

Pro praxi: MADI zůstává pro mnohé diabetiky stále oblíbenou pomůckou. Náklady na léčbu jsou nižší než při používání jiných dávkovačů.

Obrázek 18. Počet dávkovačů MADI zavedených ve FNO v letech 1986–2003



5. Programová léčba diabetu

Edukace diabetiků se rozvíjela již od roku 1925, kdy E. P. Joslin organizoval školicí kurzy diabetiků. V roce 1979 založil prof. J. P. Assal v Ženevě Studijní skupinu pro edukaci (Diabetes Education Study Group, DESG), do jejíž aktivit se naše pracoviště zapojilo v roce 1982. Otázky edukace byly součástí všech úkolů klinického výzkumu, zejména úkolu IGA MZ ČR 715-3 „Léčba diabetu inzulínovou pumpou a ručním dávkovačem inzulínu – přínos pro látkovou výměnu a kvalitu života“ (1991–1993), odpovědný řešitel MUDr. R. Chlup, CSc.

➤ Cílem bylo vypracovat systém edukace, který by diabetikům umožňoval získat potřebné teoretické znalosti i praktické dovednosti potřebné pro samostatnou léčbu.

Od roku 1991 do roku 1996 bylo do systému zapojeno celkem 654 diabetiků, kteří byli

edukováni týmem odborníků ve skupinách po 3 až 10 lidech.

➤ Závěrem byla formulována koncepce tzv. programové léčby (17, 28), která pozůstává ze čtyř částí:

1. diagnostika diabetu a přidružených chorob
2. zavedení intenzivní léčby inzulínem
3. edukace pacienta a jeho vybavení dávkovačem a glukometrem
4. samostatné rozhodnutí pacienta o dalším režimu léčby.

V našich podmínkách se programová léčba stala osnovou pro praktickou aplikaci zásad terapeutické edukace pacienta, které byly vydány v roce 1998 Světovou zdravotnickou organizací (30).

Pro praxi: Pacient i edukátor jsou významnými členy diabetologického týmu. Klíčovou úlohu hraje odborná příprava profesionálních edukátorů s medicínským i pedagogickým vzděláním (5, 9).

Současnost a výhledy do budoucna

Předložený přehled si nečiní nároky na úplnost, neboť ve FN a na LF UP v Olomouci je výzkumu diabetu věnována pozornost mnoha dalších odborníků na různých pracovištích. Zejména práce specialistů v samostatném diabetologickém středisku na Dětské klinice obohatila diabetologii o nové poznatky v otázkách epidemiologie a prevence diabetu, intenzifikace léčby, zavedení nových inzulínů, edukací a pod.

V souvislosti s klinickým výzkumem nelze opomenout, že diabetu se v posledních letech věnuje i Ústav patologické fyziologie a Ústav fyziologie LF UP, kde v rámci výzkumného záměru ministerstva školství (MSMT 15121090005) byly pod vedením prof. MUDr. Jiřího Hřebíčka, CSc., řešeny otázky molekulárních poruch metabolismu sacharidů a tuků, zaměřené především na problematiku tumor nekrotického faktoru alfa, leptinu a inzulínové rezistence (6).

Ze závěrů studií ukončených v dubnu 2004 vyplývá, že inzulínové analogon aspart

(Novorapid, Novo Nordisk) ve srovnání s krátkodobým lidským inzulínem významně zlepšuje látkovou výměnu jak u diabetiků 1. typu léčných inzulínovou pumpou, tak při komplementární léčbě diabetiků 2. typu (22a). Další studie ověřily možnosti kontinuálního monitorování glykémie pomocí CGMS (Minimed/Medtronic) (15a), potvrdily spolehlivost glukometrů Card a Optium při rutinním selfmonitorinku a ukázaly i kvalitu nového glukometru Advance (Hypoguard) a jeho proužků Microdraw (7a).

V současné době je věnována pozornost rozšíření spolupráce mezi klinickými a teoretickými obory. Výzkumné úkoly se zaměřují:

1. na účinnost intenzivní komplementární léčby inzulínem nebo inzulínovým analogem u osob s diabetem 2. typu se zvláštním zřetelem k fenoménu svítání (studie ELSIMED, IGA MZČR NR 8093-3),
2. na význam glykemického indexu potravin pro látkovou výměnu u osob s diabetem 1. a 2. typu (studie DEGIT, IGA MZ ČR NR 7825-3) (7b),
3. na výzkum zdravotní způsobilosti osob s diabetem k práci (26a)

4. na zhodnocení vztahu mezi diabetem 2. typu a morfologickými a funkčními změnami zažívacího traktu, jater, žlučových cest a pankreatu,
5. na účinnost farmakologické, intervenčně-radiologické, chirurgické a rehabilitační léčby diabetické angiopatie a neuropatie.

Neoddělitelnou součástí výzkumu je též úsilí o uvádění jeho výsledků do běžné diagnostiky a léčby (7, 8).

Pro zamyšlení: Zavádění nových poznatků do praxe je ovlivňováno nejen znalostmi a dovednostmi expertních týmů, nýbrž i motivací a organizačním mistrovstvím přednostů ústavů, oddělení a klinik i vedení nemocnic.

Poděkování za podporu při řešení uvedených výzkumných úkolů patří příslušným odborům Ministerstva zdravotnictví ČR a Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR, Diabetologickému institutu v Karlsburgu, společností Elekta, Hypoguard, Minimed/Medtronic, M.S.D., Novo Nordisk a dalších.

Literatura

1. Berger M, Jörgens V, Chlup R. Léčba inzulínem v každodenním životě. Victoria Publishing, Praha, 1995; 293 s.
2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Y, Shahinfar S, for the RENAAL Study Investigators (... Chlup R, ...). Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med* 2001; 345 (12): 861–869.
3. Bruns W, Chlup R, Philipp A, Worms F, Lundershausen R. Pathophysiologisch begründete Therapie der postprandialen Hyperglykämie - unter Berücksichtigung der zirkadianen Insulindefizite bei Typ-2-Diabetes - Untersuchungen unter Nutzung des sogenannten Basalratentests. *Diabetes Stoffw* 2001; 10 (Suppl 2): 7 (Abstrakt).
4. Felsing W, Menzel R, Alt P, Chlup R, Bruns W. Erste Erfahrungen mit dem MADI in der DDR. In: W Bruns (ed) *Lehrgang über aktuelle Probleme des Diabetes mellitus Berlin* 24.–28. 11. 1986 (Kongressberichte) Edn Akademie für ärztliche Fortbildung der DDR, p 60.
5. Holešinská P, Chlup R. Kdo má edukovat diabetiky? *Zprav klin Farmakol Farmac* 1998; 12 (4): 29–33.
6. Hřebíček J, Janout V, Malinčíková J, Horáková D, Čížek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index Quicki for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (1): 144–147.
7. Chlup R. Přínos a praktické provádění intenzivní léčby u diabetiků 1. a 2. typu. In: *Abstrakta XI. Diabetologické dny v Trenčíně s mezinárodní účastí* 7.–9. 6. 2001, (nestr) (Abstrakt).
- 7a. Chlup R, Bartek J, Malá E, Doubravová B, Pukowietz L, Zatloukal P, Chlupová L, Zapletalová J. Uživatelská studie o správnosti a přesnosti měření glukometrů Advance, Card a Optium. *Klin Biochem Metab* 2004; 12 (3): v tisku.
- 7b. Chlup R, Bartek J, Řezníčková M, Zapletalová J, Doubravová B, Chlupová L, Sečkař P, Dvořáčková S, Šimánek V. Determination of glycaemic index of selected foods (white bread and cereal bars) in healthy persons. *Biomed Papers* 2003; 147: v tisku.
8. Chlup R, Beránková I, Boudová E, Ďurajková E, Faltýnková J, Fišarová S, Gajdošová M, Grecmanová M, Holá J, Holešinská P, Hrubá V, Kmoníčková A, Konšacká L, Pevná Z, Řehořová J, Strnadová J, Šeflová L. Doporučení pro léčbu inzulínem u dospělých diabetiků při hospitalizaci – návrh standardu. *Klin Farmakol Farm* 2003; 17 (1): 34–42.
9. Chlup R, Holešinská P, Chlupová L, Komenda S. Assessment of postgraduate education of therapeutic educators (PETE) at a university diabetes centre. *Diabetes Metab* 2003; 29: 4S385 (Abstract).
10. Chlup R, Janů K, Menzel R, Bruns W, Venháčová J. Léčba diabetu pomocí ručního dávkovače inzulínu MADI. *Univerzita Palackého v Olomouci, Olomouc*, 1985; 64 s.
11. Chlup R, Janů K, Venháčová J, Bartek J. Six models of a new insulin pen (MADI): description and first clinical trial. *Practical Diabetes International* 1995; 12 (1): 32–35.
12. Chlup R, Kříkal Z, Flašarová B, Gazárek F. Diabetes a těhotenství matky. *Čes Gynek* 1976; 41: 113–115.
13. Chlup R, Maršálek E, Bruns W. Prospective study of the hazards of multiple use of disposable syringes and needles in intensified insulin therapy. *Diabetic Medicine* 1990; 7: 624–627.
14. Chlup R, Menzel R, Hildmann W, Eisner B, Heinke P, Jutzi E. Co přináší noční dávka inzulínu? In: *Abstrakta XXVI. diabetologické dny v Luhačovicích*, 24.–27. dubna 1990, 20 s.
15. Chlup R, Menzel R, Kolesár P, Rybka J, Svoboda Z, Škarpová O, Venháčová J, Zander E, Abel P, Rosenfeld R, Hildebrandt R, Janů K, Jutzi E. Erste Erfahrungen mit dem MADI – multizentrische technische und klinische Studie. VIII. internationales Donau-Symposium über Diabetes mellitus, Bratislava, 18.–21. Juni 1985. *Wien: Robidruck* 1985; Abstrakt 79 P, (nestr).
- 15a. Chlup R, Mičák P, Boudová E, Fialová J, Bartek J. Kontinuální monitorování koncentrace glukosy v intersticiální tekutině – naše první zkušenosti. *Klin Biochem Metab* 2003; 11 (32): 37–43.
16. Chlup R, Možíšová L. Léčba diabetiků pomocí inzulínové pumpy - teorie a praxe. *Diabet Metabol Endokrin Výž* 2000; 3 (1): 3–17.
17. Chlup R, Navrátilová L, Řehořová J, Vavřková H, Venháčová J, Bartek J, Ficker L, Slezáková L. Programová léčba diabetu. *Galén, Praha* 1996: 196 s.
- 17a. Chlup R, Neoral L. Methods for retrospective assessment of the unusual behavior of a person with diabetes: ebrietas alcoholica and/or hypoglycaemia? *Biomed Papers* 2003; 147: v tisku.
18. Chlup R, Rancová A, Both P, Axmannová M, Vavřková H, Bartek J. Intensive komplementäre Insulintherapie bei adipösen Typ-2-Diabetikern hat meistens eine Gewichtsreduktion zur Folge. *Diabetes und Stoffwechsel* 1999; 8 (Suppl): 17 (Abstrakt).
19. Chlup R, Tancosová S, Malá E, Boudová E. Co stojí léčba diabetu? In: *Abstrakta XII. Diabetologické dny v Trenčíně s mezinárodní účastí* 5.–8. 6. 2002, (nestr) (Abstrakt).
20. Chlup R, Vavřková H, Bartek J. Complementary insulin therapy improves blood glucose and serum lipid parameters in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. I. Effects on blood glucose control. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105 (Suppl 2): 70–73.
21. Chlup R, Vavřková H, Bartek J. Long-Term Benefits of Complementary Insulin Therapy on Body Mass and Hemoglobin A1c in Obese Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000; 50 (Suppl 1): S66–S67 (Abstract).
22. Chlup R, Zander E, Hildmann W, Bartek J, Jutzi E. Vliv tělesného tréninku na metabolismus sacharidů a tuků u diabetiků 1. typu. In: E Horniak (ed) *Sport ve zdraví a nemoci: Práce IV. Evropského kongresu sportovního lékařství*, Praha 25. 3.–28. 3. 1985, 1. díl, 245–251.
- 22a. Chlup R, Zapletalová J, Sečkař P, Chlupová L, Tancosová S, Řezníčková M. Benefits of insulin aspart vs phosphate-buffered human regular insulin in persons with type 1 diabetes treated by means of an insulin pump. *Biomed Papers* 2003; 147: v tisku.

23. Janů K, Chlup R. Konstruktivní řešení ručního dávkovače inzulínu MADI. *Jemná mechanika a optika* 1992; 37 (1): 14–15.
24. Loyková V, Chlup R, Pumpřila J, Bartek J. Intenzivní inzulínová léčba pomocí MADI u dospělých. In: *Abstrakta XXIV. diabetologické dny v Luhačovicích*, 24.–27. dubna 1990, 30 s.
25. Menzel R, Chlup R, Felsing W, Witte K, Alt E, Jutzi E. Insulininjection devices connected to the body by subcutaneous catheter - a cheap alternative to highly sophisticated insulin pumps? *Diabetologia* 1988; 31: 520 A (Abstract).
26. Menzel R, Chlup R, Jutzi E, Hildmann W. „Catheter-Pens“ - an alternative to insulin pump treatment? *Exp Clin Endocrinol* 1990; 95: 157–64.
- 26a. Nakládalová M, Kapoun S. Zdravotní způsobilost k práci u osob s diabetem. *Pracov Léč* 2004; 56: 13–16.
27. Neoral L, Chlup R, Loyková V, Franková M, Zedníková K, Bartek J, Mazochová J. Vliv inzulínu na metabolismus etylalkoholu a vliv etylalkoholu na glykémii u diabetiků 1. typu. *Protialkoholický obzor* 1991; 26 (6): 329–337.

28. Rybka J, Brázdová L, Jirkovská A, Chlup R, Lacigová S, Lebl J, Vavřínek J, Podroužková B, Šimurda J, Rušavý Z. Edukace diabetika. In: *Sborník XXX. jubilejní diabetologické dny v Luhačovicích*, 21.–23. 4. 1994, 40–49.
29. Vavřínek J, Chlup R, Ficker L, Novotný D, Bartek J. Complementary insulin therapy improves blood glucose and serum lipid parameters in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients: II. Effects on serum lipids, lipoproteins and apoproteins. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105 (Suppl 2): 74–77.
30. World Health Organization Regional Office for Europe. Therapeutic patient education. Continuing education programmes for healthcare providers in the field of prevention of chronic diseases. Report of a WHO Working Group 1998: 77 s.
31. Zander E, Bruns W, Wulfert P, Besch W, Lubs D, Chlup R, Schulz B. Muscular Exercise in Type 1-Diabetics. *Exp Clin Endocrinol* 1983; 82 (1): 78–90.
32. Zander E, Schulz B, Chlup R, Woltansky P, Lubs D. Muscular exercise in Type-1-Diabetics: II. Hormonal and metabolic responses to moderate exercise. *Exp Clin Endocrinol* 1985; 85 (1): 95–104.

Na dosažení výsledků a na jejich dalším rozšiřování se vedle spoluautorů odborných publikací podíleli:

►Spoluautoři studie o MADI: Technická část: Hildebrandt R., Berlín, Janů K., Ostrava, Kohnert K., Karlsburg, Lenfeld J., Olomouc, Maršálek E., Olomouc, Mester J., Karlsburg, Rosenfeld R., Olomouc. Klinická část: Anděl M., Praha, Astlová E. Praha, Bartek J., Olomouc, Bělobrádková J., Brno, Březina J., Mělník, Dryáková M., Praha, Dvořáková L., Praha, Gregorová A., Gottwaldov, Hradec J., Chrudim, Hudcová J., Příbram-Zdobor, Imramovská M., Praha, Jiroutková V., Praha, Kalinová M., Hradec Králové, Koloušková S., Praha, Kukučová M., Trenčín, Loyková V., Olomouc, Mazánková A., České Budějovice, Michálek J., Lubochňa, Moravcová M., Praha, Nejedlá J., Olomouc, Perušičová J., Praha, Pinková D., Jindřichův Hradec, Pírek A., Lubochňa, Podroužková B., Brno, Richtrová A., Praha, Rušavý Z., Plzeň, Spoustová L., Ostrava, Středa M., Praha, Svoboda Z., Praha, Šindelář M., Gottwaldov, Škarpová O., Ostrava, Šmahelová A., Hradec Králové, Vaník J., Vavřínek J., Praha, Venháčová J., Olomouc.

►Odborní spolupracovníci, kteří se podíleli na vyšetřování a léčbě pacientů: Barbořík M., in memoriam, a jeho spolupracovníci a následovníci na klinice pracovního lékařství: Fialová J., Holá J., Nakládalová M., Radiměřská D. a v neposlední řadě též zdravotní sestry Alena Blahová, Jaroslava Hrubá, Zdeňka Kubečková, Jarmila Měsíková, Kateřina Musilová, Helena Němcová, Kateřina Novosadová, Marie Pěkná, Eva Račáková, Růžena Stanková (in memoriam), Ludmila Svačinková, Dáša Šolcová, Anežka Špirudová, Ivana Tomková-Brliková, Růžena Trávníčková, Táňa Hudečková-Valentová, Alena Změlíková, které od vzniku kliniky v roce 1976 pod vedením staniční, resp. vrchní sestry Milušky Hermanové, Zdenky Pěružkové a Věry Lošťákové-Hrubé se zajímaly o léčbu diabetu a vytvářely spolehlivou základnu pro obnovení praceschopnosti diabetiků hospitalizovaných na jejich klinice; Dvořák V., in memoriam, a Řehák J., z oční kliniky FN kteří prováděli oftalmologická vyšetření pacientů. Gottschling H. a jeho spolupracovníci, (Dr. Push

a paní Kell), kteří v letech 1988–1990 v Karlsburgu provedli asi 8 000 stanovení glykémie, 6 000 analýz moči 180 vyšetření fruktosaminu, 120 stanovení HbA1c atd.; Grimberger E., Karlsburg, neurolog; Konrad M. a její spolupracovníci v Karlsburgu, kteří provedli přes 2 500 radioimunologických stanovení (IRI, C-peptid, IBC, STH atd.); diabetologové v Německu, zejména Dr. Demel (Gera), Dr. Lischinski (Neustrelitz), in memoriam, a Dr. Schneider (Prenzlau), kteří vybírali pacienty do studie; Sonksen P. St. Thomas Hospital, London, který poskytl konzultace při výzkumu vlivu fyzické zátěže a intenzivní léčby; zdravotní sestry Fakultní nemocnice především Báňová Jana z I. interní kliniky, která v letech 1978–1982 asistovala při zátěžových testech a Jáchymová Eva z centrální sterilizace a později z II. interní kliniky, která se od roku 1985 podílela na edukaci i další léčbě diabetiků, i další sestry; zdravotní sestry Diabetologického institutu v Karlsburgu: Bärbel, Brigitte, Doris, Eva, Irma, Ruthild, Waltraut, které pod vedením staniční sestry Edith Kurth, resp. Gisely Wangerin (in memoriam) v letech 1987–1990 nesly břímě každodenní péče o pacienty důsledně v souladu s protokolem studie, a sestra Edeltraut Maciejewski, která mateřsky zajišťovala péči o diabetiky.

►Odborní spolupracovníci, kteří zpracovávali dokumentaci: Adam B., in memoriam, Karlsburg, která připravila grafy a tabulky ke studii o fyzické zátěži a léčbě inzulínem; Demilová-Jančíková J., PhDr., která korigovala řadu sdělení; Langová K., Mgr., která na počítači připravila desítky diapozitivů i prezentace v PowerPointu; Potomková J., Mgr., vedoucí lékařské knihovny LF UP která se svými spolupracovníky zajišťovala dokumentaci k přednáškám a publikacím včetně její formální úpravy; Prejzová L., která v předpočítačové době dokázala trpělivě přepisovat vylepšované formulace odborných sdělení a v éře počítačů se vyrovnat s inkompatibilním upgradem některých textových editorů; Roubík K., in memoriam, který ve FN Olomouc v letech 1971–1987 připravoval předlohy pro diapozitivy i publikace; Sečkař P., Mgr. a jeho spolupracovníci, kteří pohotově zajišťovali provoz počítačů i funkci počítačových programů a mini-

malizovali škody způsobované jejich uživateli; Važanský R., in memoriam, fotolaboratoř LF UP a jeho spolupracovnice paní Bláhová a paní Slepíčková, kteří od roku 1971 zhotovili stovky diapozitivů a fotografií; Vogt L., Dipl. math., Karlsburg, který v roce 1989 připravil podklady pro počítačové zpracování publikací; Wulfert B. a další pracovníci vědecké knihovny Diabetologického institutu v Karlsburgu, kteří připravovali potřebnou literaturu.

►Konzultanti, kteří se podíleli na formulaci cílů, hodnotili výsledky nebo recenzovali publikace: Bartoš V., prof. MUDr., DrSc., Praha, Bártoš A., doc. MUDr. CSc., Olomouc, Dolének A., doc. MUDr., in memoriam, Olomouc, Dvořáková L., MUDr., DrSc., 2. LF UK, Praha, Hostomská L., doc. MUDr., CSc., in memoriam, 2. Praha, Hampel, prof. Dr. med. habil., Greifswald, Menzel R., doc. Dr. sc. med. Karlsburg, Michalková D., prof. MUDr., DrSc. Bratislava, Jezdinský J., prof. MUDr., CSc., Olomouc, Jirava E. prof. MUDr., DrSc., Olomouc, Jirkovská A., MUDr., CSc., Praha, Korec R., prof. MUDr., DrSc., in memoriam, Košice, Marek J., prof. MUDr., DrSc., přednostra III. interní kliniky 1. LF UK v Praze, Opavský J., Doc. MUDr., CSc., LF UP Páv J., prof. MUDr., DrSc., in memoriam, Praha, Pelikánová T., prof. MUDr., DrSc., Praha, Rybka J., prof. MUDr., DrSc., Zlín, Svoboda Z., prof. MUDr., DrSc., in memoriam, Praha, Štolba P., RNDr., CSc., in memoriam, Praha, Válek J., doc. MUDr., DrSc., Praha, Mělník, Wiedermann B., prof. MUDr., CSc., in memoriam, Olomouc, a další odborníci, kteří jsou uvedeni mezi spoluautory publikací nebo studií.

►Volontéři z řad studentů, kteří svojí houževnatou prací a citlivým přístupem k pacientům nahradili dosud neexistující profesionální edukatory, diabetici, kteří svým zájmem a spoluprací umožnili získat potřebná data a mnoho dalších kolegů a přátel doma i v zahraničí, kteří, ač jejich jména nebyla nikde uváděna, pomáhali překonávat různé problémy a bez jejichž přispění by výsledků nebylo dosaženo.

Zvláštní dík za motivaci k sepsání této práce patří prof. MUDr. Ivo Krčovi, DrSc., a prof. MUDr. Milanu Hejtmánkovi, DrSc.