Manažment osteoporózy a porúch metabolizmu vápnika v čase pandémie ochorenia COVID-19

Abstrakt

Počas pandémie COVID-19 je veľmi dôležité, aby sa ľudia s osteoporózou a poruchami metabolizmu vápnika vyvarovali vzniku fraktúr a aby mali zabezpečenú adekvátnu zdravotnú starostlivosť. Osteológovia často musia modifikovať svoj doterajší prístup aby zamedzili šíreniu ochorenia COVID-19 a zároveň naďalej dokázali zabezpečiť optimálny manažment metabolických ochorení skeletu. Neurgentnú starostlivosť je potrebné odložiť na neskôr, pacientov je nutné vyšetrovať distančnou formou prostredníctvom telefonických rozhovorov alebo internetovej komunikácie, vhodné je podporovať tzv. „selfmanažment“ ochorenia. Manažment pacientov na špecifickej antiporotickej liečbe môže byť počas pandémie COVID-19 problematický. Podanie intravenóznych bisfosfonátov možno pravdepodobne odložiť aj na viac ako 6-9 mesiacov. Pacienti užívajúci denosumab by mali pokračovať v liečbe, v prípade, že interval podania denosumabu presiahne 7 mesiacov, je nevyhnutné urýchlene zabezpečiť prechod na orálne bisfosfonáty. Riziko vzniku zlomeniny sa zvyšuje prakticky okamžite po vynechaní liečby. Optimalizácia prísunu vitamínu D môže znížiť riziko akvirácie respiračnej infekcie a zmierniť priebeh vírusového ochorenia. U pacientov s hypo- alebo hyperparatyreózou je možné mnohé vyšetrenia a intervencie odložiť na neskôr, mnohí pacienti môžu byť vyšetrovaní distančnou formou.

Kľúčové slová: COVID-19, denosumab, hyperparatyreóza, kyselina zoledrónová, osteoporóza, pandémia, vitamín D

Úvod

Pandémia ochorenia COVID-19 spôsobeného novým koronavírusom SARS-CoV-2 ovplyvnila poskytovanie zdravotnej starostlivosti na celom svete. Exponenciálne rastie nielen počet nakazených, ale aj počet vedeckých prác o COVID-19. Za posledné tri mesiace sa objavilo viac než 7 000 takýchto vedeckých článkov. (1) Stále častejšie sa však objavujú hlasy poukazujúce na tzv. “collateral damage”: na pacientov s “bežnými” ochoreniami, ktorí v dôsledku reproflilizácie oddelení/nemocníc a reštriktívnych epidemiologických opatrení nedostali adekvátnu zdravotnú starostlivosť. (2) Špecialista v bežnej klinickej praxi dnes musí vyvažovať riziko, že vystaví pacienta možnej infekcii vírusom a na druhej strane riziko, že pacientovi počas pandémie nezabezpečí adekvátnu zdravotnú starostlivosť jeho chronických ochorení. Výnimkou nie sú ani pacienti s metabolickými ochoreniami skeletu a poruchami metabolizmu vápnika. Samotná prítomnosť osteoporózy nezvyšuje riziko nákazy, avšak osteoporóza je ochorenie postihujúce prevažne ženy po 50-tke, so signifikantnou podskupinou žien po 70-tke. Táto skupina pacientov trpí často ďalšími komorbiditami (diabetes mellitus, artériová hypertenzia, chronické ochorenie obličiek), a preto sa jedná o vysokorizikovú skupinu vzhľadom na možnú akviráciu ochorenia COVID-19. Manažment pacientov s metabolickými ochoreniami skeletu sa odohráva prevažne v ambulantnej sfére, pacienti potrebujú často liečbu, ktorú je možné podať iba v ambulantných podmienkach a jej dlhodobejšie vynechanie môže viesť k závažným dôsledkom. Aj keď Slovenská a Česká republika zatiaľ pandémiu ochorenia

COVID-19 zvládajú po epidemiologickej stránke úspešne a postupne sledujeme aj uvoľňovanie obmedzení, možno predpokladať, že určitá forma obmedzení hlavne v sfére poskytovania ambulantnej zdravotnej starostlivosti ešte relatívne dlho pretrvá (zrejme až do vyvinutia účinnej vakcíny). (3) Navyše stačí vzplanutie jedného ohniska nákazy, zavlečenie infekcie zo zahraničia, či príchod druhej vlny pandémie (pri pravdepodobne minimálnej premorenosti našej populácie) a môžeme byť svedkami znovuzavedenia rozsiahlych epidemiologických opatrení.

Preto sme presvedčení, že je nevyhnutné mať pripravený plán pre krízový manažment metabolických ochorení skeletu (4). V nasledujúcom texte sumarizujeme odporúčania odborných spoločností o manažmente osteoporózy a porúch metabolizmu vápnika za obmedzených podmienok v čase pandémie ochorenia COVID-19.

Vitamín D

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že vitamín D hrá kľúčovú úlohu v redukcii rizika akvirácie respiračných ochorení. (5) Vitamín D má aj imunomodulačný účinok, tlmí zápalovú odpoveď, čo môže mať v rámci ochorenia COVID-19 význam pri tzv. cytokínovej búrke, ktorú toto ochorenie často vyvoláva. (6) Deficit vitamínu D je rizikovým faktorom rozvoja ARDS a miery jeho závažnosti. (7) Nedávna štúdia preukázala negatívnu koreláciu medzi priemernou hodnotou sérového vitamínu D v populácii a počtu obetí COVID-19 prepočítaných na milión obyvateľov. Zatiaľ čo na Slovensku bola priemerná hodnota D(25)OH 81,5 nmol/l a počet úmrti asociovaných s COVID-19 prepočítaných na milión obyvateľov bol 0,4, v Španielsku bola hodnota D(25)OH 42,5 nmol/l a počet úmrtí prepočítaných na milión obyvateľov bol 314 (8). V observačnej štúdii z troch juhoázijských nemocníc bola prevalencia deficitu vitamínu D vyššia u pacientov s ťažším priebehom ochorenia COVID-19. Títo pacienti mali 8-násobne vyššie riziko rozvoja závažnej formy ochorenia (9). V literatúre sa už dokonca objavili konkrétne odporučené dávky a cieľové koncentrácie 25(OH)D v krvi v snahe zabrániť rozvoju infekcie vírusom chrípky alebo SARS-CoV-2: 10 000 IU vitamínu D3 denne za účelom rýchleho zvýšenia koncentrácie 25(OH)D nad 40-60 ng/ml (100-150 nmol/l) (10). Zatiaľ nemáme žiadne randomizované klinické štúdie o vzťahu medzi deficitom vitamínu D a infekciou COVID-19. **Optimalizácia prísunu vitamínu D sa však vo všeobecnosti javí ako bezpečná a efektívna forma prevencie respiračných ochorení, navyše adekvátne hodnoty vitamínu D v krvi sú esenciálnym komponentom manažmentu metabolických ochorení skeletu.**

Osteoporóza

Všeobecné odporúčania

Vo všeobecnosti platí, že pacienti by mali pokračovať v špecifickej antiporotickej liečbe bez obmedzenia. Zatiaľ neexistujú dôkazy, že by antiporotická liečba ovplyvnila priebeh

ochorenia či už v pozitívnom alebo negatívnom zmysle. Ochorenie COVID-19 však spôsobuje u mnohých pacientov závažný hyperkoagulačný stav, preto treba v takomto prípade prehodnotiť užívanie estrogénov a raloxifénu (mierne zvyšujú trombotický potenciál) (11). Zahájenie liečby perorálnymi bisfosfonátmi možno zrealizovať distančnou formou (prostredníctvom telefonického rozhovoru alebo videorozhovoru – tzv. „virtuálnej vizity“). Zahájenie liečby by sa nemalo odložiť najmä u pacientov s vysokým rizikom osteoporotických fraktúr. Denzitometrické vyšetrenia možno odložiť na neskôr a pokračovať v nich vtedy, keď národné zdravotnícke autority umožnia realizáciu elektívnych zdravotných výkonov (12). Veľmi dôležitá je edukácia pacientov, dobre informovaný a poučený pacient je kompliantnejší s liečbou a schopnejší tzv. „selfmanažmentu“ svojho ochorenia, čo môže byť počas pandémie COVID-19 kľúčové. Zoznam dôležitých internetových stránok s informáciami o metabolických ochoreinach skeletu pre pacientov spracovaný do formy letáku je na Obrázku č.1.

OSTEOPORÓZA A PORUCHY METABOLIZMU VÁPNIKA POČAS PANDÉMIE COVID-19

Osteoporóza, poruchy metabolizmu vápnika, a ani špecifická antiporotická liečba nezvyšujú Vaše riziko nákazy koronavírusom SARS-CoV-2 ani nespôsobujú ťažší priebeh ochorenia. Zostaňte v bezpečí a dodržiavajte bezpečnostné opatrenia vyhlásené zdravotníckymi autoritami

Viac než kedykoľvek predtým je dôležité zostať bez zlomenín; prevencia pádov je rozhodujúca, ubezpečte sa, že v domácom prostredí nemáte žiadne prekážky

Optimalizujte svoj prísun vápnika a vitamínu D. Neprerušujte liečbu osteoporózy, ktorá Vám bola predpísaná, v prípade obáv kontaktujte lekára - využívajte formu telefonickej alebo e-mailovej komunikácie s Vaším lekárom

Ak sa Vám zruší termín na podanie injekcie alebo infúzie na liečbu osteoporózy, prípadne sa necítite dobre, aby ste absolvovali podanie Vášho lieku, tak dočasné oddialenie podania liečby nebude mať zásadný vplyv na zdravie Vašich kostí. Ak však užívate denosumab a Vaša injekcia sa odloží o viac ako 4 mesiace neváhajte kontaktovať Vášho lekára - dohodne s Vami adekvátny alternatívny postup

Udržujte telefonický alebo e-mailový kontakt s rodinou a priateľmi - fyzická izolácia neznamená sociálnu izoláciu; neobávajte sa požiadať o pomoc, ak potrebujete nakúpiť, vyzdvihnúť lieky alebo inú službu

UŽITOČNÉ INTERNETOVÉ STRÁNKY

www.koronainfo.sk
stránka o aktuálnej situácii pandémie COVID-19 na Slovensku
www.osteoporoza.sk
stránka slovenskej Spoločnosti pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí s mnohými informáciami o osteoporóze aj pre pacientov (prevencia, výživa, liečba, praktické rady, návody cvikov, novinky)
www.endo.sk
stránka Slovenskej endokrinologickej spoločnosti, kde možno nájsť Metodické usmernenie hlavného odborníka MZSR pre endokrinológiu o manažmente endokrinných ochorení (vrátane metabolických ochorení skeletu v čase pandémie COVID-19
www.smos.cz
na stránke Společnosti pro metabolická onemocnení skeletu možno nájsť doporučenie pre pacientov s osteoporózou v dobe pandémie COVID-19 v českom jazyku
www.iofbonehealth.org/news/covid-19-and-osteoporosis
odporúčania International Osteoporosis Foundation pre pandémiu COVID-19 v anglickom jazyku
www.theros.org.uk/information-and-support/coronavirus-and-osteoporosis/
stránka Kráľovskej spoločnosti pre osteoporózu s rozsiahlym materiálom pre pacientov s osteoporózou v anglickom jazyku
www.endocrinology.org/clinical-practice/covid-19-resources-for-managing-endocrine-conditions/
stránka Spoločnosti pre endokrinológiu UK s letákmi pre pacientov o podávani denosumabu a kyseliny zoledrónovej v čase pandémie COVID-19, najčasjtešie otázky a odpovede u pacientov s ochorením prištítnych teliesok v čase pandémie COVID-19, stránka v anglickom jazyku

Obrázok č. 1: Informácie pre pacientov vo forme letáku

Špecifické odporúčania pre manažment pacientov, ktorí z rôznych dôvodov nemajú prístup k inej ako perorálnej antiporotickej liečbe počas pandémie COVID-19

Denosumab

Pacienti by mali pokračovať v liečbe denosumabom ako majú zavedené. Vyšší kostný obrat, strata minerálovej kostnej hustoty a zvýšené riziko vertebrálnych fraktúr sú dobre zdokumentované komplikácie po vysadení liečby denosumabom (13). Pred podaním denosumabu sa nevyžaduje štandardné laboratórne vyšetrenie (vápnik, vitamín D, kreatinín) ak predchádzajúce výsledky boli vyhovujúce, a lekár považuje klinický stav pacienta za stabilizovaný. Laboratórne vyšetrenie sa doporučuje u pacientov s nestabilnými renálnymi parametrami, s pokročilým obličkovým ochorením (štádium 4 až 5 dľa KDIGO), s malabsorpciou, s hypoparatyreózou a u pacientov užívajúcich slučkové diuretiká (12). U pacientov sa môže interval podania denosumabu predĺžiť na 7 mesiacov. V prípade nemožnosti podania denosumabu treba zvážiť prechod na orálne bisfosfonáty (14). U pacientov s ochoreniami gastrointestinálneho traktu treba zvážiť mesačne ibandronát alebo týždenne/mesačne rizedronát.

Teriparatid

U pacientov, u ktorých s liečbou nemožno pokračovať, je možné odložiť podanie teriparatidu o 2-3 mesiace. Po vysadení teriparatidu sa hodnota kostnej minerálovej hustoty postupne znižuje (15). V prípade dlhšieho časového intervalu je vhodné prejsť na podávanie orálnych bisfosfonátov.

Intravenózne bisfosfonáty

Mnohé štúdie poukazujú na fakt, že protektívny efekt bisfosfonátov pretrváva mesiace, možno až roky po ich podaní (16). Preto za situácie, kedy nemožno zabezpečiť intravenózne podávanie bisfosfonátov, by odloženie liečby aj o niekoľko mesiacov (6-9 mesiacov) nemalo byť pre pacientov škodlivé. Intravenózne podanie kyseliny zoledrónovej môže viesť k prejavom podobným chrípke (17). Keďže tieto prejavy sú podobné symptomatológii pri ochorení COVID-19, niektoré pracoviská sa za účelom minimalizovania možných nedorozumení počas pandémie rozhodli kyselinu zoledrónovú intravenózne nepodávať (18).

Ochorenia prištítnych teliesok

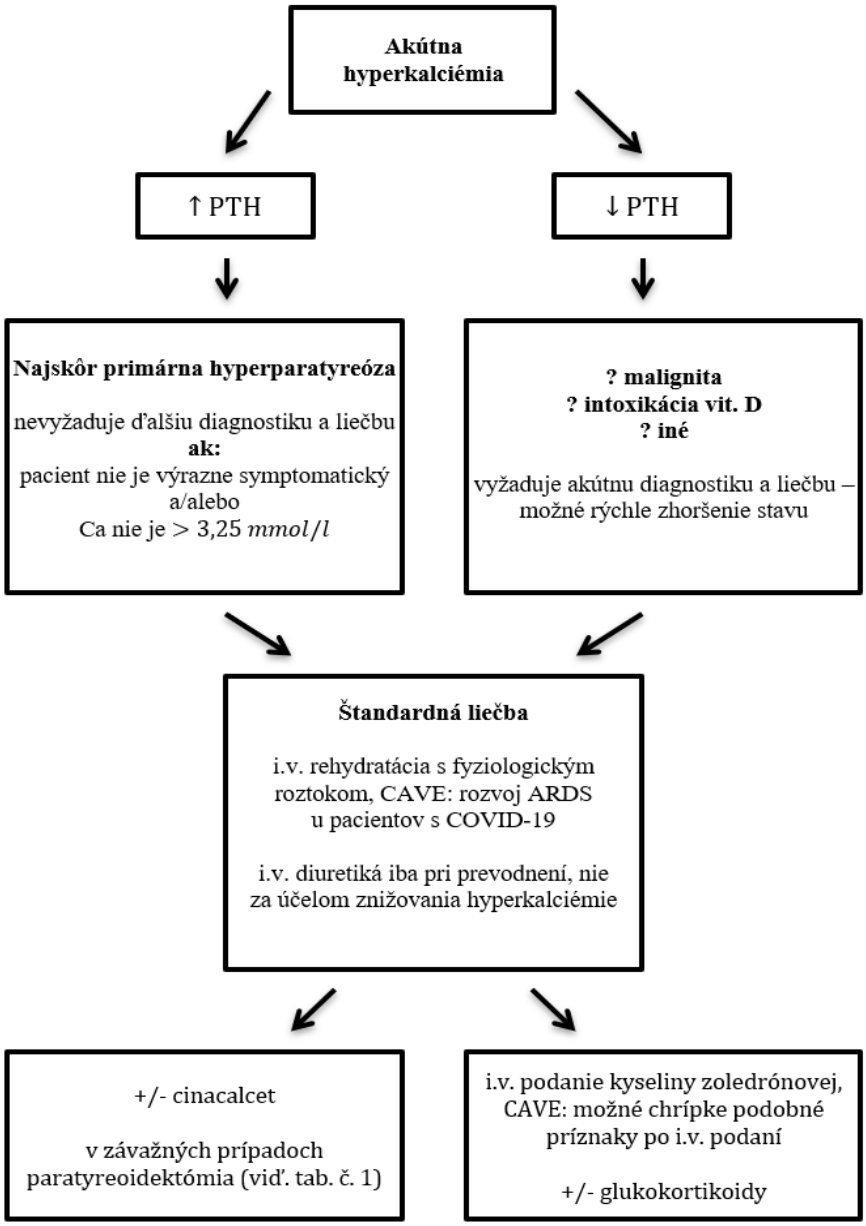
Hyperparatyreóza

Akútna intervencia u pacientov s primárnou hyperparatyreózou je indikovaná iba zriedka. Zväčša totiž ide o pomaly sa rozvíjajúce ochorenie a pacienti majú typicky hyperparatyreózu už niekoľko rokov pred stanovením diagnózy. Manažment väčšiny pacientov znesie odklad do normalizácie epidemiologickej situácie a prípadnú paratyreoidektómiu možno odložiť na neskôr. Pacienti by mali byť edukovaní

o symptómoch hyperkalciémie (najmä anorexia, nauzea, zvracanie, bolesti brucha, bolesti kostí, zmeny kognitívnych funkcií,...). Pacienti sú obzvlášť náchylní na rozvoj dehydratácie počas interkurentných ochorení a pri horúčnatých stavoch, mali by byť teda dôsledne edukovaní o dodržiavaní adekvátneho pitného režimu. Rutinné laboratórne kontroly sa nedoporučujú, manažment by mal prebiehať predovšetkým distančne a na základe zhodnotenia symptómov a klinických prejavov hyperkalciémie. U pacientov so symptomatickou hyperkalciémiou, u ktorých z organizačných dôvodov nie je možné zrealizovať paratyreoidektómiu, treba zvážiť liečbu cinacalcetom. (18) Stratifikácia rizika u pacientov s hyperparatyreózou vyžadujúcich chirurgickú intervenciu je uvedená v tabuľke č. 1. Manažment akútnej hyperkalciémie v obmedzených podmienkach počas pandémie COVID-19 znázorňuje obrázok č. 2.

Úroveň	**Pacient s hyperparatyreózou**
1a: emergentná operácia do 24 hodín	
1b: urgentná operácia do 72 hodín	
2: operácia môže byť bezpečne odložená až o 4 týždne	• hyperkalciémia > 3 mmol/l, ktorú nemožno kontrolovať farmakologickou liečbou • suspektný karcinóm prištítneho telieska • rehospitalizácia za účelom farmakoterapie hyperparatyreózy • tehotné ženy so signifikantnou hyperkalciémiou (iCa > 2,85 mmol/l) ideálne v druhom trimestri tehotenstva • hyperkalciémia u pacientov po transplantácii so zhoršujúcimi sa renálnymi funkciami
3: operácia môže byť bezpečne odložená až o 3 mesiace	• pacienti s recidivujúcou symptomatickou nefrolitiázou
4: operácia môže byť bezpečne odložená o viac ako 3 mesiace	• ostatní pacienti vyžadujúci chirurgický výkon na prištítnych telieskach

Tabuľka č. 1: Stratifikácia rizika u pacientov s hyperparatyreózou vyžadujúcich chirurgickú intervenciu. Upravené podľa British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons, 2020.



Obrázok č. 2: Manažment akútnej hyperkalciémie počas pandémie COVID-19. Upravené podľa Gittoes et al. European Journal of Endocrinology, 2020.

Hypoparatyreóza

U pacientov s hypoparatyreózou je nevyhnutné zabezpečiť adekvátny a neprerušovaný prísun preparátov vápnika a vitamínu D. Interkurentné infekcie môžu u týchto pacientov veľmi významne narušiť homeostázu sérového vápnika. Pacienti musia byť edukovaní o prejavoch hypokalciémie (pocit brnenia prstov, svalové kŕče) a v prípade rozvoja týchto príznakov užiť záchrannú dávku vápnika (500-1000 mg) a jedla bohatého na kalcium. Pokiaľ sa klinický stav nezlepší, paciet by mal vyhľadať lekársku pomoc, je nutné zrealizovať vyšetrenie sérového vápnika, albumínu a kreatinínu. Pacienti s protrahovaným vracaním alebo hnačkovým ochorením by mali vyhľadať lekársku pomoc, pretože budú veľmi pravdepodobne potrebovať úpravu dávky vápnika alebo dokonca hospitalizáciu. Ak sa mení dávkovanie liečby, je nutná laboratórna kontrola o 1-2 týždne. Empirické podávanie vyšších dávok alfakalcidolu alebo kalcitriolu sa nedoporučuje (19).

Záver

Lekárov poskytujúcich zdravotnú starostlivosť pacientom s oteoporózou a poruchami metabolizmu vápnika čaká počas pandémie neľahká úloha. Musia rešpektovať nariadenia orgánov verejného zdravotníctva a snažiť sa zamedziť šireniu vírusu prostredníctvom opatrení, ktoré často zásadne ovyplyvnia fungovanie osteologickej ambulantnej aj ústavnej zdravotnej starostlivosti. V tejto situácii však zároveň musia hľadať riešenia, ako čo možno najeefektívnejšie zabezpečiť svojim pacientom adekvátny manažment ich chronických ochorení a minimalizvať tak tzv. “collateral damage” – možné poškodenie pacienta suboptimálne poskytnutou zdravotnou starostlivosťou počas krízovéh stavu vyvolaného pandémiou COVID-19. Každá kríza však vedie aj k nadobudnutiu nových vedomostí a skúsenosti, k prehodnoteniu doterajších postupov a k rýchlejšiemu zavádzaniu zmien, čo sa v konečnom dôsledku môže pretaviť do nových (lepších) modelov posyktovania zdravotnej starostlivosti a lepšej pripravenosti na ďalšie pandémie, s ktorými sa v budúcnosti ešte určite stretneme.

Literatúra

(1) Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun 2020; 102433. Dostupné z DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433

(2) Rosenbaum L. The Untold Toll – The Pandemic´s Effect on Patients without COVID-19. N Eng J Med. 2020. Dostupné z DOI: 10.1056/NEJMms2009984

(3) Lurie N, Saville M, Hatchett R, et al. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. N Eng J Med 2020; 382: 1969-1973. Dostupné z DOI: 10.1056/NEJMp2005630

(4) Metodické usmernenie hlavného odborníka MZSR pre endokrinológiu: Manažment vybraných ochorení endokrinného systému u dospelých v čase pandémie COVID-19.

(5) Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ 2017; 356; i6583. Dostupné z DOI: doi.org/10.1136/bmj.i6583

(6) Daneshkhah A, Vasundhara A, Eshein A, et al. The possible role of vitamin D in suppresing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients. medRxiv 2020. (preprint) Dostupné z DOI: doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578

(7) Dancer RCA, Parekh D, Lax S, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). Thorax 2015; 70(7): 617-624. Dostupné z DOI: doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206680

(8) Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D i the prevention of coronavirus disease 2019 infection an mortality. Aging Clin Exp Res 2020;1. Dostupné z DOI: doi.org/10.1007/s40520020-01570-8

(9) Alipio M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with coronavirus-2019 (COVID-2019). SSRN 3571484. Dostupné z DOI: dx.doi.org/10.2139/ssrn.3571484

(10) Grant WB, Lahore H, McDonnell Sl, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients 2020; 12; 988. Dostupné z DOI: doi: 10.3390/nu12040988

(11) Spieza L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19 related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. Thromb Haemost 2020. (Epub preprint) Dostupné z DOI: doi: 10.1055/s-0040-1710018

(12) Joint Guidance on Osteoporosis Management in the Era of COVID-19 from the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), Endocrine Society, European Calcified Tissue Society (ECTS) and National Osteoporosis Foundation (NOF). Coalition of the Bone Healt Experts 2020; 1-3. Dostupné z WWW: https://www.nof.org/covid-19-updates/

(13) Gonzalez-Rodriguez E, Aubry-Rozier B, Stoll D, et all. Sixty spontaneus vertebral fractures after denosumab discontinuation in 15 women with early-stage breast cancer under aromatase inhibitors. Breast Cancer Res Treat. 2020; 179(1): 153-159. Dostupné z DOI: doi: 10.1007/s10549-019-05458-8

(14) Vaňuga P, Killinger Z, Jackuliak P, et al. Odporúčanie SOMOK: Dlhodobá liečba osteoporózy denosumabom. Clin Osteol 2019; 24; 216-217.

(15) Leder BZ, Neer RM, Wyland JJ, et al. Effects of teriparatid treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(8): 2915-2921. Dostupné z DOI: doi: 10.1210/jc.2008-2630

(16) Grey A, Bolland MJ, Horne A, et al. Duration of antiresorptive activity of zoledronate in postmenopausal women with osteopenia: a randomized, controlled multidose trial. CMAJ 2017;189(36): E1130-E1136. Dostupné z DOI: doi: 10.1503/cmaj.161207

(17) Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. N Eng J Med 2018; 379(25): 2407-2416. Dostupné z DOI: doi: 10.1056/NEJMoa1808082

(18) Postponement of zoledronic acid infusions - letter template. University Hospitals Birmingham 2020; 1-2. Dostupné z WWW: https://www.endocrinology.org/clinical-practice/covid-19-resources-for-managing-endocrine-conditions/

(19) Gittoes N, Criseno S, Appelman-Dijkstra NM et al. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of calcium disorders and osteoporosis. Eur J Endocrinol 2020; EJE-20-0385. Dostupné na DOI: doi: 10.1530/EJE-20-0385

(20) Turner J, Gittoes N, Selby P. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: Emergency management of acute hypocalcaemia in adult patients. Endocr Connect 2016; 5(5): G7-G8. Dostupné na DOI: doi: 10.1530/EC-16-0056

Vypracoval: Prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP., hlavný odborník MZ SR pre odbor Endokrinológiu (v spolupráci s doc. MUDr. Petrom Jackuliakom, PhD., MPH)