

Špecifiká hypoglykémie v geriatrickej populácii

Specifics of hypoglycemia in the geriatric population

Eva Rajnohová

Klinika geriatric LF SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ MUDr. Eva Rajnohová | eva.rajnohova1@gmail.com | www.eszu.sk

Doručené do redakcie 6. 8. 2024

Prijaté po recenzii 17. 9. 2024

Abstrakt

Hypoglykémia v starobe je spojená s významnými chorobnosťami vedúcimi k fyzickej aj kognitívnej dysfunkcii. Opakované hospitalizácie v dôsledku častých hypoglykémii sú tiež spojené s ďalším zhoršovaním celkového zdravotného stavu pacientov. Tento negatívny vplyv hypoglykémie pravdepodobne nakoniec povedie ku krehkosti, invalidite. Zdá sa, že vzťah medzi hypoglykémiou a krehkosťou je obojsmerný a je sprostredkovaný radom vplyvov vrátane podvýživy. Preto je potrebné venovať pozornosť manažmentu podvýživy u geriatrických pacientov zlepšením energetického príjmu a udrжанím svalovej hmoty. Dôležité je zamerať sa na zvýšenie fyzickej aktivity a konzervatívnejší prístup ku glykemickým cieľom u krehkých starších diabetikov.

Kľúčové slová: geriatricí pacienti – hypoglykémia – krehkosť

Abstract

Hypoglycemia in elderly is associated with significant morbidities leading to both physical and cognitive dysfunction. Repeated hospital admissions due to frequent hypoglycemia are also associated with further deterioration in patients' general health. This negative impact of hypoglycemia is likely to eventually lead to frailty and disability. It appears that the relationship between hypoglycemia and frailty is bidirectional and mediated through a series of influences including under nutrition. Therefore, attention should be paid to the management of under nutrition in the general elderly population by improving energy intake and maintaining muscle mass. Increasing physical activity and having a more conservative approach to glycemic targets in frail geriatric patients with diabetes may be worthwhile.

Key words: geriatric patients – hypoglycemia – frailty

Úvod

Hypoglykémia v starobe je spojená s významnými chorobnosťami vedúcimi k fyzickej aj kognitívnej dysfunkcii. Opakované hospitalizácie v dôsledku častých hypoglykémii sú zároveň spojené s ďalším zhoršovaním celkového zdravotného stavu pacientov. Tento negatívny vplyv hypoglykémie nakoniec vedie ku krehkosti a invalidite.

Epidemiológia

Diabetes mellitus je epidemické ochorenie s celosvetovou prevalenciou 20–25 % medzi osobami vo veku ≥ 70 rokov [1], pričom výskyt krehkosti je u ľudí s diabetes mellitus 3- až 5-krát vyšší ako u ľudí bez tohto ochorenia [2,3].

Definícia krehkosti (frailty)

Krehkosť je klinicky a funkčne významný, multikauzálny podmienený pokles potenciálu zdravia (zdatnosti, odolnosti, adaptability) s kritickým poklesom funkčných rezerv

prevažne v pokročilom veku, zaťažený nepriaznivou prognózou, stratou sebestačnosti, so závažnými komplikáciami a výskytom rôznych komorbidít a úrazov. Medzi typické príznaky krehkosti patrí neúmyselná strata hmotnosti (4,5–5 kg/rok), slabosť, pocity únavy, nízka úroveň fyzickej aktivity, pomalá chôdza [4].

Vzťah krehkosti a diabetes mellitus

Krehkosť, diabetes mellitus a sarkopénia zdieľajú spoločné fyziologické mechanizmy a patologické zmeny [5]. U starších ľudí je strata svalovej hmoty sprevádzaná relatívnym nárastom viscerálneho tuku, ktorý sa označuje ako „sarkopenická obezita.“ Zároveň nízke hladiny testosterónu a inzulínu podobného rastového faktora typické pre tento vek sú spojené s inzulínovou rezistenciou a so zníženou syntézou proteínov s následným úbytkom svalovej hmoty, ktorá charakterizuje sarkopéniu s rozvojom fyzickej slabosti [6,7].

S krehkosťou býva spájaná vysoká aj nízka glykémia, a to podľa fyzickej konštitúcie starších pacientov. Slabí pacienti s hypoglykémiou sa zvyčajne vyznačujú nižšou telesnou hmotnosťou alebo nižším indexom telesnej hmotnosti (BMI), na rozdiel od pacientov s vysokou glykémiou, ktorí majú nadváhu alebo sú obézni. Krehkosť má teda heterogénne metabolické spektrum, počnúc fenotypom anorexickéj podvýživy na jednom konci, ktorý je spojený s hypoglykémiou a fenotypom sarkopenickej obezity na druhom konci spojený s hyperglykémiou [8].

Odlíšne prejavy hypoglykémie v starobe

Ťažkosti s rozpoznaním hypoglykémie u geriatrických pacientov súvisia s jej odlišnými prejavmi. Symptómy bývajú nešpecifické, prejavujú sa zvyčajne únavou a slabosťou. V dôsledku oligosymptomatológie typickej pre geriatrický vek bývajú rozvinuté len slabé varované príznaky typické pre hypoglykémiu, preto jej incidencia je u geriatrických pacientov s diabetes mellitus nepresná a zostáva často nepoznaná.

Pre krehkosť je zároveň príznačná prehnaná hormonálna reakcia na hyperglykémiu, čo sa prejavuje dysreguláciou glykémie [9]. U starších ľudí sa prah autonómnych symptómov hypoglykémie vyskytuje až pri nižšej hladine glukózy v krvi, ale s o to závažnejšou kognitívnu dysfunkciou v porovnaní s mladšími pacientami. Preto nezachytené závažné hypoglykémie môžu viesť k vážnym akútnym následkom – záchvaty, kóma a srdcové arytmie. Zároveň opakujúce sa epizódy menej závažnej hypoglykémie sú spojené s chronickými následkami vedúcimi k fyzickej a kognitívnej dysfunkcii až ku krehkosti. Po každej hypoglykemickkej epizóde nastanú u geriatrických pacientov veľké kognitívne zmeny vedúce k posthypoglykemickkej encefalopatii až k rozvoju demencie, ktorá zhoršuje sebestačnosť pacienta.

Identifikácia frailty diabetikov

Včasná detekcia krehkosti u starších ľudí s diabetes mellitus v jej skorších štádiách je dôležitá pre ciele intervenencie, ktoré smerujú k spomaleniu jej progresie, a umožňuje rozpoznanie jej latentných foriem, ktoré sa zvyčajne demaskujú až pri záťažovej situácii, medzi ktoré patrí aj hypoglykémia (viď škála krehkosti), tab. Pomocou medzinárodne uznávaných **standardizovaných testov a vyšetrení** sa identifikujú kľúčové faktory spojené s krehkosťou:

- fyzická sila (dynamometer, hand-grip test, test vstávania zo stoličky)
- vytrvalosť (meranie rýchlosti chôdze, get-up-and-go test)
- Montrealský kognitívny test duševného a mentálneho zdravia (MOCA test)
- výživa (Mini Nutritional Assessment – MNA)
- schopnosť vykonávať aktivity bežného života (Activity Daily Living – ADL/Inactivity Daily Living – iADL)

Manažment starostlivosti o krehkých diabetikov

Najzávažnejším spoločným rizikovým faktorom krehkosti a vzniku hypoglykémie je práve malnutícia, najmä s karenciou bielkovín, vedúca k progresii sarkopénie, s jej ďalšími negatívnymi dôsledkami na energetický metabolizmus pacienta. Preto je veľmi dôležité venovať pozornosť pri manažmente liečby starších diabetických pacientov diagnostike podvýživy, s potrebou zahájenia včasnej suplementácie bielkovín a iných potrebných nutričov v potrave, v prípade ich nedostatočného perorálneho príjmu v bežnej strave, aj formou sippingu. Bežne používaným skriningovým nástrojom posudzujúcim stav výživy a identifikáciu rizika malnutície u pacientov (vrátane detekcie nedostatočného príjmu potravy/tekutín a neúmyselného chudnutia) je Mini Nutritional Assessment (MNA), viď obr. Dôležité je zamerať

Tab. | Škála klinickej krehkosti. Upravené podľa [14]

zdatní (very fit)	v dobrej kondícii, zdraví, psychicky aktívni, energickí, motivovaní, v rámci vekovej skupiny najzdatnejší, pravidelne pohybovo aktívni seniori, zvládajú záťaž
zdraví (well)	bez aktívnej choroby, ale menej zdatní ako jedinci v predchádzajúcej skupine
zdraví s liečenými komorbiditami (well, with treated comorbides disease)	symptómy ochorení sú vďaka liečbe pod kontrolou
zjavne zraniteľní (apparently vulnerable)	hoci nie sú závislí, pociťujú obmedzenia pre ochorenia
mierne krehkí (mildly frail)	častočne odkázaní na pomoc druhých (napríklad pri chôdzi vonku a domácich prácach)
stredne krehkí (moderately frail)	odkázaní na pomoc pri inštrumentálnych, ale aj niektorých bežných denných aktivitách (napríklad pomoc pri kúpaní, minimálna asistancia pri obliekaní)
závažne krehkí (severely frail)	úplne závislí, odkázaní na pomoc z rôznej príčiny, zdravotný stav stabilizovaný, minimálny predpoklad dožitia aspoň 6 mesiacov
veľmi závažne krehkí (very severely frail)	úplne závislí, napriek liečbe nedochádza k úplnému uzdraveniu ani v prípade menej závažného ochorenia
chorí v terminálnom štádiu ochorenia (terminally ill)	predpoklad dožitia menej ako 6 mesiacov, znaky evidentnej krehkosti nemusia byť prítomné

Obr | Dotazník MNA (Mini Nutritional Assessment)

Malé vyšetrenie výživového stavu (Mini Nutritional Assessment) MNA[®]

Priezvisko:	Meno:	Pohlavie:
Vek:	Váha, kg:	Výška, cm:
		Dátum:

Vypíšte časť Skriningu tak, že doplníte príslušné hodnoty. Hodnoty sčítajte. Pokiaľ je výsledok 11 a menej, pokračujte v časti Hodnotenie.

Skrining

A	Znížil sa príjem potravy u pacienta v posledných troch mesiacoch vplyvom nechutenstva, tráviacich problémov (vrátane vplyvom s prežúvaním alebo prehltaním)? 0 = závažné nechutenstvo/výrazné zníženie príjmu potravy 1 = mierne nechutenstvo/ mierne zníženie príjmu potravy 2 = žiadne nechutenstvo/ bez zníženia príjmu potravy <input type="checkbox"/>	
B	Úbytok váhy za posledné 3 mesiace 0 = úbytok váhy väčší ako 3 kg 1 = nevie 2 = úbytok váhy medzi 1 až 3 kg 3 = žiadny úbytok na váhe <input type="checkbox"/>	
C	Mobilita 0 = pripútaný na lôžko alebo invalidný vozík – imobilný 1 = schopný vstať z lôžka/invalidného vozíka, chôdza iba s pomocou 2 = samostatná chôdza bez pomoci <input type="checkbox"/>	
D	Trpel pacient počas posledných troch mesiacov psychickým stresom alebo závažným ochorením? 0 = áno 2 = nie <input type="checkbox"/>	
E	Neuropsychické problémy alebo ťažkosti 0 = vážna demencia alebo depresia 1 = mierna demencia 2 = žiadne psychické problémy <input type="checkbox"/>	
F	Body Mass Index (BMI) (váha v kg) / (výška v m²) 0 = BMI nižší ako 19 1 = BMI od 19 a nižší ako 21 2 = BMI od 21 a nižší ako 23 3 = BMI 23 alebo vyšší <input type="checkbox"/>	
Výsledok Skriningu = súčet bodov <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
(medzisúčet max. 14 bodov) 12 až 14 bodov: normálny výživový stav 8 až 11 bodov: v riziku podvýživy 0 až 7 bodov: podvýživný/á		
Na obsiahlejšie vyšetrenie pokračujte s otázkami G-R		

Hodnotenie

G	Žije pacient samostatne (nie v dome sociálnych služieb alebo inom zdravotníckom zariadení)? 1 = áno 2 = nie <input type="checkbox"/>	
H	Užíva pacient viac ako 3 predpísané lieky denne? 0 = nie 1 = áno <input type="checkbox"/>	
I	Preležaniny alebo iné kožné defekty 0 = nie 1 = áno <input type="checkbox"/>	

Referencie

1. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. *J Nutr Health Aging*. 2006; **10**:456-465.
2. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). *J Gerontol*. 2001; **56A**: M366-377
3. Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? *J Nutr Health Aging*. 2006; **10**:466-487.

© Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners

© Nestlé, 1994, Revision 2009. N67200 12/99 10M

viac informácií na: www.mna-elderly.com

J Koľko plnohodnotných jedál je pacient denne?

0 = 1 jedlo
 1 = 2 jedlá
 2 = 3 jedlá

K Vybrané hodnoty pre príjem bielkovín:

- Aspoň jedna porcia mliečnych výrobkov (mlieko, syr, jogurt) denne áno nie
- Dve alebo viac porcií strukovín alebo vajec týždenne áno nie
- Mäso, ryby alebo hydina každý deň áno nie

0,0 = ak je odpoveď áno iba 1 x
 0,5 = ak je odpoveď áno 2 x
 1,0 = ak je odpoveď áno 3 x

L Konzumuje pacient dve alebo viac porcií ovocia alebo zeleniny denne?

0 = nie 1 = áno

M Koľko tekutín (voda, džús, káva, čaj, mlieko,...) vypije pacient za deň?

0,0 = menej ako 3 šálky
 0,5 = 3 až 5 šálok
 1,0 = viac ako 5 šálok

N Príjem stravy

0 = pacienta je nutné kŕmiť
 1 = pacient sa naje s pomocou
 2 = pacient sa naje úplne samostatne

O Ako hodnotí pacient svoj stav výživy?

0 = hodnotí sa ako podvýživný
 1 = nie je si istý svojím stavom výživy
 2 = hodnotí svoj stav výživy ako bezproblémový

P V porovnaní so svojimi vrstovníkmi, ako vníma pacient svoj zdravotný stav?

0,0 = nie veľmi dobrý
 0,5 = nevie
 1,0 = rovnako dobrý
 2,0 = lepší

Q Stredný obvod paže v cm (MAC)

0,0 = MAC je menej ako 21
 0,5 = MAC od 21 do 22
 1,0 = MAC je viac ako 22

R Obvod lýtky v cm (CC)

0 = menší ako 31
 1 = 31 a viac

Hodnotenia – súčet (maximálne 16 bodov)

Výsledok skriningu

Celkové hodnotenie – súčet

Hodnota miery podvýživy

24 až 30 bodov	<input type="checkbox"/>	normálny výživový stav
17 až 23,5 bodov	<input type="checkbox"/>	v riziku podvýživy
Menej ako 17 bodov	<input type="checkbox"/>	podvýživný/-á

sa na prevenciu pacientov s rizikom podvýživy, ktorí ešte nezačali chudnúť a nevykazujú nízku hladinu albumínu v plazme, ale majú nižší príjem kalórií, ako je odporúčané. Už v tomto štádiu je potrebný multidisciplinárny prístup, ktorý zohľadňuje všetky aspekty, ktoré by mohli narušiť správne stravovanie a v prípade potreby navrhuje **terapeutické zásahy do stravovania** alebo suplementácie. U pacientov s podvýživou je dôležité kvantifikovať závažnosť malnutrie (meraním biochemických a antropometrických parametrov, stanovením 3-dňového záznamu sledovania príjmu potravy). Nutričná intervencia je v tomto štádiu podvýživy dôležitá. Vyhodnotenie potreby množstva prijímaných bielkovín je individuálne a závisí od celkového nutričného stavu pacienta, jeho komorbidít a tolerancie odporúčaných výživových intervencií. Sarkopénia spolu s prehlbovaním imobilizačného syndrómu a zvýšenou tvorbou zápalových cytokínov môže spustiť proteolýzu so vznikom bludného kruhu neustále progredujúcej straty svalovej hmoty aj napriek dostatočnej realimentácii.

K ďalším základným zložkám potrebným na prevenciu a zvládnutie sarkopénie patrí **rehabilitácia**, konkrétne cvičenie proti odporu 2- až 3-krát týždenne po dobu 30 minút v kombinácii s prijímaním 1,0 až 1,5 g proteínu/kg telesnej hmotnosti za deň [10]. Konzumácia mäsa vedie pri cvičení proti odporu k zväčšeniu prírastku svaloviny. Suplementácia bielkovinami má však benefit len v prípade, že sa jedná o dlho trvajúci nedostatok.

Medikamentóza liečba krehkých pacientov

Medikamentóza liečba krehkých pacientov s diabetes mellitus musí zohľadňovať daný fenotyp pacienta. U anorektických krehkých pacientov je preferovaný **metformín**, vzhľadom na jeho známy ochranný účinok proti krehkosti spočívajúci v inhibícii mitochondriálnej dysfunkcie a oneskorenej aktivácii a diferenciacii sateľitných buniek, čím dochádza k regenerácii svalového tkaniva [11]. Práve kvôli týmto zisteniam by mala identifikácia a prevencia progresie krehkosti pomôcť zvýšiť prínos metformínu u pacientov s diabetes mellitus.

Inhibítory sodíkového glukózového transportéra 2 (SGLT2i) a receptorové agonisty glukagónu podobného peptidu 1 (GLP1-RA) sú vhodné skôr vo fenotype pacientov so sarkopenkou obezitou kvôli ich pozitívnym vlastnostiam pri chudnutí, zatiaľ čo **inzulínová terapia** možno zväziť na začiatku liečby u anorektického fenotypu pacientov vďaka jej anabolickým výhodám [12].

Adekvátne nastavenie liečby u geriatrických krehkých diabetikov komplikujú viaceré faktory:

- možná predošlá intenzívne nastavená liečba s hraničnými glykémiami, v dôsledku dodržiavania nastavených starých režimov, ktoré sa v dôsledku krehkosti stali príliš silnými
- laxná kontrola glykémie pri zhoršenej kompliancii pacienta
- zintenzívnené liečebné režimy alebo de novo nastavená hypoglykemizujúca terapia počas akútneho hos-

pitalizácií v dôsledku zaznamenaných sekundárnych hyperglykémii pri aktuálne prebiehajúcom akútnom ochorení

- zlepšená adherencia k liečbe pri skvalitnení opatrovateľskej starostlivosti, ktorá vedie k poklesu hladín HbA_{1c}

V dôsledku negatívneho dopadu častých, aj menej závažných hypoglykémii na fyzické aj mentálne funkcie geriatrických pacientov je u týchto pacientov všeobecne uznávaný racionálnejší konzervatívnejší prístup v liečbe s toleranciou vyšších glykémii ako u mladších pacientov. Manažment krehkých geriatrických pacientov s diabetes mellitus 2. typu komplikujú mnohé komorbidity, skrátená dĺžka života a prehnané následky nežiaducich účinkov liečby. Krehkí (frailty) diabetici sú náchylnejší na výskyt hypoglykémie a jej negatívne dôsledky vrátane pádov, zlomenín, opakovaných hospitalizácií, kardiovaskulárnych príhod a úmrtnosti zo všetkých príčin. Preto by hodnotenie krehkosti malo byť rutinnou súčasťou kontroly na diabetologických ambulanciách u všetkých geriatrických pacientov s diabetes mellitus a podľa štádia krehkosti a hladín HbA_{1c} by sa mala následne zväziť de-escalácia terapií, ktoré môžu vyvolať hypoglykémii, ako sú deriváty sulfonylurey a kratšie pôsobiace inzulíny [13].

Prognóza

Prognóza u geriatrických pacientov s diabetes mellitus sa značne líši v závislosti od krehkosti. Pacienti so závažnejším stupňom krehkosti majú menšiu pravdepodobnosť, že budú žiť dostatočne dlho na to, aby profitovali z dlhodobej intenzívnej liečby diabetu, ako je znížené riziko kardiovaskulárnych komplikácií. Zároveň sú ohrození závažnejšími negatívnymi dôsledkami hypoglykémie. Vzťah medzi zvýšenou mortalitou a nižším HbA_{1c} priamo nesúvisí s prísnu kontrolou glykémie, ale môže súvisieť s hypoglykémii alebo inými faktormi spojenými s nízkymi hladinami HbA_{1c}, ako je malnutričia.

Literatúra

1. Institute for Health Metrics and Evaluation. GHDx: GBD results tool (2018). Dostupné z WWW: <<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>>.
2. Hanlon P, Fauré I, Corcoran N et al. Frailty measurement, prevalence, incidence, and clinical implications in people with diabetes: a systematic review and study-level meta-analysis. *Lancet Healthy Longev* 2020; 1(3): e106–116. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2666-7568\(20\)30014-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30014-3)>.
3. Yoon SJ, Kim KI. Frailty and disability in diabetes. *Ann Geriatr Med Res* 2019; 23(4): 165–169. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4235/agmr.19.0036>>.
4. Holmerová I, Jurašková B, Zikmundová K. Vybrané kapitoly z gerontologie. 2nd ed. Gema: Praha 2007. ISBN 978–80–254–0179–8.
5. Davies B, García F, Ara I et al. Relationship between sarcopenia and frailty in the Toledo study of healthy aging: A population based cross sectional study. *J Am Med Dir Assoc* 2018; 19(4): 282–286. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2017.09.014>>.
6. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet*

Diabetes Endocrinol 2014; 2(10): 819–829. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70034-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70034-8)> .

7. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* 2008; 12(7): 433–450. <<http://dx.doi.org/10.1007/BF02982704>>.

8. Keegan GL, Bhardwaj N, Abdelhafiz AH. The outcome of frailty in older people with diabetes as a function of glycaemic control and hypoglycaemic therapy. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2023; 18(5): 361–375. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/17446651.2023.2239907>>.

9. Kalyani RR, Varadhan R, Weiss CO et al. Frailty Status and Altered Glucose-Insulin Dynamics. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67(12): 1300–1306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glr141>>.

10. Morley MB, Argiles JM, Evans WJ et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*

2010; 11(6): 391–396. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2010.04.014>>.

11. Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of metformin in attenuating the hallmarks of aging. *Cell Metab* 2020; 32(1): 15–30. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.001>>.

12. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS et al. Treatment of diabetes in older adults: An endocrine society* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(5):1520–1574. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2019-00198>>.

13. Sinclair AJ, Abdelhafiz AH, Forbes A et al. Evidence-based diabetes care for older people with Type 2 diabetes: a critical review. *Diabet Med* 2019; 36(4): 399–413. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.13859>>.

14. Cheung A, Haas B, Ringer TJ et al. Canadian Study of Health and Aging Clinical Frailty Scale: Does It Predict Adverse Outcomes among Geriatric Trauma Patients? *J Am Coll Surg* 2017; 225(5): 658–665e. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.08.008>>.