

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



**Vztah oxidačního stresu k parametrům kompenzace diabetu při rozvoji
cévních komplikací**

Relationship of oxidative stress to parameters of diabetes control in
development of vascular complications

MUDr. Tomáš Pelcl

2020

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště: 3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Školitel: doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.

Obsah

1. Úvod.....	5
2. Hypotézy a cíle práce	6
3. Materiál a metodika	7
4. Výsledky.....	9
5. Diskuse	9
6. Závěry.....	12
7. Použitá literatura.....	13
8. Seznam použitých zkratk.....	15

Abstrakt: Cílem této dizertační práce je přispět k objasnění patogeneze chronických komplikací diabetu. Hlavním předmětem studia byla glykemická variabilita, její podíl na aktivaci oxidačního stresu a její případná úloha v procesu pokročilé glykace, to vše nad rámec samotné setrvalé hyperglykémie. Dalším cílem práce bylo přispět k objasnění možného vztahu mezi glykemickou variabilitou a rozvojem cévních komplikací diabetu.

Prezentované studie demonstrují významný klinický přínos užívání kontinuální monitorace glukózy v reálném čase (real-time Continuous Glucose Monitoring, rt-CGM) pro pacienty s diabetem 1. typu (DM1). V globálně nejdelší observační studii pacientů s DM1 užívajících rt-CGM jsme prokázali, že použití rt-CGM zlepšuje nejen zavedené parametry kompenzace diabetu jako glykovaný hemoglobin a glykémie, ale také pomáhá dosáhnout nových terapeutických cílů, jako je snížení glykemické variability, prodloužení času stráveného v cílovém rozmezí glukózy a snížení výskytu hypoglykemií. Toto zlepšení je rychlé a dlouhodobé.

Jako první jsme popsali souvislost mezi koncentracemi reaktivních aldehydů vznikajících při peroxidaci lipidů a poruchami kožní mikrovaskulární reaktivity u pacientů s DM. Kromě zvýšených parametrů oxidačního stresu jsme v této skupině prokázali vyšší antioxidační aktivitu plazmy v rámci tříletého sledování. Tyto nálezy nebyly závislé na metodě monitorace glukózy, ani na rozdílné glykemické variabilitě, která byla nižší v podskupině používající rt-CGM, ve srovnání s podskupinou používající klasické glukometry. Samotná hyperglykémie při diabetu však zvýšený oxidační stres nepochybně navozuje.

Zároveň jsme pozorovali i opačný proces, tedy že oxidační stres negativně ovlivňuje metabolismus glukózy a podílí se na rozvoji diabetu, jak jsme ukázali u pacientů s chronickou intoxikací 2,3,7,8-tetrachlordibenzo-*p*-dioxinem (TCDD), kteří měli zvýšené markery oxidačního stresu, i vysokou prevalenci diabetu.

Abstract: The aim of this thesis is to contribute to the clarification of the pathogenesis of chronic complications of diabetes mellitus. The main goal of the research was glycaemic variability, its contribution to the activation of oxidative stress and its possible role in the process of advanced glycation, all beyond the scope of persistent hyperglycaemia itself. Another aim of the work is to contribute to the clarification of a possible relationship between glycaemic variability and vascular complications of diabetes.

The presented studies demonstrate a significant clinical benefit of the real-time Continuous Glucose Monitoring (rt-CGM) use in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1). In the world's longest observational study of patients with DM1 and rt-CGM use, we showed that the use of rt-CGM improved not only established parameters of glucose control, such as glycated haemoglobin and glycaemia, but also helped achieving new therapeutic goals, such as reduction of glycaemic variability, prolongation of time spent in the target glucose range and decrease of occurrence of hypoglycaemia. This improvement is rapid and long-term.

We were the first to describe the association between the concentrations of reactive aldehydes formed during lipid peroxidation and disorders of skin microvascular reactivity in patients with DM1. Elevated markers of oxidative stress were found in this group, furthermore during the 3 years of follow-up higher plasma antioxidant activity was observed. These findings were not dependent of the method of glucose monitoring and glucose variability, which was lower in a subgroup of patients using rt-CGM, compared to a subgroup using conventional glucometers. However, it is clear, that hyperglycaemia alone induces increased oxidative stress in patients with diabetes.

Simultaneously we observed the opposite process of oxidative stress negatively affecting the glucose metabolism and contributing to the development of diabetes. This was demonstrated in patients with chronic 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) intoxication who had increased markers of oxidative stress, as well as a high prevalence of diabetes.

Úvod:

Diabetes mellitus (DM) je celosvětově rozšířené onemocnění, které je charakterizované akutními i chronickými komplikacemi. Typickým znakem neuspokojivě kompenzovaného DM jsou akutní komplikace spojené s aktuální vysokou nebo nízkou hladinou glykémie a chronické komplikace způsobené dlouhodobou expozicí hyperglykemií.

V rámci hodnocení dlouhodobé kompenzace DM se dlouhodobě používá glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) [Doporučený postup péče o diabetes mellitus 1. typu, Česká diabetologická společnost 2016], které má široké uplatnění a jeho asociace s rozvojem chronických komplikací je dobře a dlouho zdokumentována [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993]. HbA_{1c} však nepodává informace o četnosti ani o závažnosti hypoglykemií ani o míře krátkodobého kolísání (glykemické variability).

Podle některých teorií může zvýšená glykemická variabilita způsobovat cévní poškození ve větší míře než samotná setrvalá hyperglykémie [Škrha 2010], a glykemická variabilita tak byla v některých studiích označena za přídavný nezávislý faktor rozvoje chronických cévních změn [Hirsch et Brownlee 2005, Šoupal et al. 2014, Škrha et al. 2016] a je nadále předmětem intenzivního výzkumu.

Moderními technologiemi kontinuální monitorace glukózy podkožními senzory (Continuous Glucose Monitoring, CGM) je v současné době možné měřit glykemickou variabilitu mnohem přesněji, než umožňuje měření glykémie glukometry. Glykemickou variabilitu je možné terapeutickými zásahy snižovat.

Jedním ze spojujících článků patogenetických pochodů vedoucích k cévním změnám u pacientů s DM je oxidační stres. Hyperglykémie iniciuje zvýšení oxidačního stresu, který urychluje endotelovou dysfunkci a aterogenezi [Škrha J 2010]. Zvýšený oxidační stres souvisí s endotelovou dysfunkcí, kterou je možné měřit neinvazivními metodami, jako například funkčními testy mikrovaskulární reaktivity. Markery oxidačního stresu je možné měřit a posoudit souvislost mezi faktory, které oxidační stres indukují.

Do jaké míry glykemická variabilita ovlivňuje oxidační stres a jaké jsou souvislosti glykemické variability s rozvojem chronických komplikací u DM není v současné době dostatečně dobře známo.

Hypotézy:

Vysoká glykemická variabilita souvisí s oxidačním stresem, zvyšuje riziko cévního poškození u pacientů s DM a je nezávislým faktorem rozvoje pozdních komplikací nad rámec samotné hyperglykémie. Snížení glykemické variability redukuje oxidační stres. Léčebnými postupy jako je monitorace glukózy pomocí rt-CGM, moderní inzulínová analogá, moderní neinzulínová antidiabetika s nízkým rizikem hypoglykémie lze glykemickou variabilitu snížit.

Cíl práce:

Cílem je přispět k objasnění patogeneze chronických diabetických komplikací v současné populaci. Hlavním cílem výzkumu je glykemická variabilita a její přídatná úloha v aktivaci oxidačního stresu a pokročilé glykace nad rámec samotné hyperglykémie a její podíl jako rizikového faktoru patogeneze cévních komplikací diabetu. Naším cílem je posouzení souvislostí mezi glykemickou variabilitou a dalšími faktory cévního poškození a posouzení využití míry glykemické variability jako jednoho z terapeutických cílů.

Materiál a metodika:

Glykemická variabilita: Glykemickou variabilitu jsme měřili pomocí CGM iPro2 (Medtronic, Northridge, CA, USA) u pacientů s DM1. Tento systém zaznamenává hodnoty koncentrace glukózy v intersticiální tekutině v podkožní tkáni přibližně jednou za 5 minut. Měření probíhalo v profesionálním (zaslepeném) módu, bez možnosti pacienta pozorovat aktuální hodnotu naměřené glukózy, tak, aby byl zachován observační charakter metody. Senzor byl aplikován do podkoží na břicho nebo paži a kalibrován podle doporučení výrobce. Pacienti byli instruováni, aby si měřili glykémie glukometrem alespoň 4x denně a jinak dodržovali svůj stávající denní režim. Z CGM byla data stažena do počítače pomocí originálního softwaru výrobce a následně byla posouzena glykemická variabilita za použití vlastního software, speciálně vytvořeného pro práci s hrubými daty získaných pomocí CGM.

Mikrovaskulární reaktivita: Mikrovaskulární reaktivitu jsme měřili pomocí Laser Doppler flowmetrie přístrojem PeriFlux PF 4001 Master a pomocí termostatické jednotky PeriTemp 4001 Heater (Perimed, Švédsko). Měření probíhala za pokojové teploty (22 °C) po minimálně 30 minutách klidu pro tepelnou aklimatizaci před samotným vyšetřením. K posouzení mikrovaskulární reaktivity byly použity testy PORH (post-okluzní reaktivní hyperémie) a TH (termální hyperémie). Termostatická jednotka s integrovanými optickými vlákny byla umístěna na předloktí nedominantní horní končetiny, druhá standardní sonda bez možnosti zahřívání byla umístěna na bříško 2. prstu stejné ruky. Teplota sondy byla nastavena na 32 °C k stabilizaci teploty před PORH. Bazální perfúze byla měřena 2 minuty před testem PORH, poté byla brachiální tepna stlačena manžetou tonometru insuflovanou o 20 mm Hg nad systolický tlak po dobu 3 minut. Po této době byla manžeta tonometru uvolněna a zaznamenána PORH. Následně byla nastavena teplota termální sondy na 44 °C a byl zaznamenán průběh termální hyperémie.

Kožní autofluorescence: Toto vyšetření ke stanovení akumulace produktů pokročilé glykace (Advanced Glycation Endproducts, AGEs) v kůži bylo prováděno přístrojem AGE-Reader (DiagnOptics BV, Groningen, Nizozemí). Vyšetřovaná osoba položila své předloktí na přístroj, poté byla kůže odstíněna od okolního světla a po dobu 12 vteřin ozářena zářením s vlnovou délkou 370 nm. Kožní autofluorescence pak byla vyjádřena v arbitrárních jednotkách (AU).

Renální exkrece albuminu a odhad glomerulární filtrace: Přítomnost diabetického onemocnění ledvin byla hodnocena vyšetřením renální exkrece albuminu (albuminurie) a výpočtem odhadované glomerulární filtrace (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR).

Albuminurie byla měřena jako poměr močového albuminu ke kreatininu v moči ve vzorku ranní moče. Hodnoty poměru albumin/kreatinin nad 2,5 g/mol pro muže a nad 3,5 g/mol pro ženy byly hodnoceny jako pozitivní pro albuminurii. Výpočet eGFR byl proveden podle rovnice CKD-EPI, která zohledňuje věk, pohlaví a hladinu sérového kreatininu. Hodnoty eGFR pod 1,5 ml/s . 1,73 m² byly hodnoceny jako snížená glomerulární filtrace.

Diabetická retinopatie: Přítomnost diabetické retinopatie posuzoval oftalmolog při vyšetření očního pozadí přímou oftalmoskopií v umělé mydriáze.

Stanovení vibračního čítí: Přítomnost a závažnost periferní neuropatie byla posouzena vyšetřením vibračního čítí pomocí biothesiometru (Bio-Medical Instrument Co, Newbury, OH, USA). Při tomto vyšetření poruchy distálních sensorických nervových vláken se přístroj přikládá na dorzum 1. prstu nohy a zvyšuje se vibrační amplituda (tradičně udávaná v jednotkách napětí, se kterým přístroj aktuálně pracuje, tj. ve voltech, 0–50 V), dokud vyšetřovaná osoba neohlásí pocit vibrace, poté se nastaví maximální vibrační amplituda a postupně se snižuje, dokud pacient neohlásí, že už vibrace nepocituje. Z těchto dvou hodnot se vypočítá aritmetický průměr, který odpovídá prahu vibračního čítí (Vibratory Perception Threshold – VPT). Provádí se tři měření pro každou nohu. Za normální se považuje VPT pod 15 V, za porušení vibračního čítí se považuje VPT nad 15 V a VPT nad 30 V navíc prokazuje i přítomnost senzitivní neuropatie.

Biochemické metody: HbA_{1c} byl měřen vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií na analyzátoru Variant II (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Lipidové spektrum jsme analyzovali pomocí stanovení celkového a HDL cholesterolu analyzátozem Hitachi, Japonsko. Cholesterol o nízké hustotě (Low Density Cholesterol, LDL cholesterol) byl vypočítán pomocí Friedwaldovy rovnice. ICAM-1 (Intracellular Adhesion Molecule-1), VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) a VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) byly měřeny pomocí ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) kitů (RD System Europe Abingdon, UK), von Willebrandův faktor (vWf) metodou ELISA a byl vyjádřený v procentech koncentrace vWF ve vztahu ke zdravé populaci pomocí testovacích kitů REAADS (Rapid ELISAs Applied to Autoimmune Diagnostic Systems, Corgenix, Broomfield, USA). Oxidační stres byl hodnocen pomocí stanovení koncentrace malondialdehydu, testem derivátů reaktivních kyslíkových metabolitů a testem plazmatických antioxidantů (přístrojem FRAS4, H&D, Itálie).

Výsledky:

- pacienti s DM1 mají zvýšené markery oxidačního stresu
- jako první jsme popsali souvislost mezi koncentracemi reaktivních aldehydů vznikajících při peroxidaci lipidů s poruchami kožní mikrovaskulární reaktivity u pacientů s DM 1. typu
- po tříletém sledování se markery oxidačního stresu a endotelové dysfunkce nezměnily ve skupině používajících trvale rt-CGM ani ve skupině pacientů používající klasický monitoring glukometry, u obou skupin pacientů jsme našli vyšší antioxidační aktivitu plazmy
- zvýšené hromadění AGEs bylo asociováno s porušeným vibračním čítím, klinickým markerem diabetické neuropatie
- v globálně nejdelší studii s rt-CGM u pacientů s DM1 jsme popsali, že použití rt-CGM zlepšuje kompenzaci DM1, snižuje HbA_{1c}, snižuje glykemickou variabilitu, snižuje výskyt hypoglykemií a zvyšuje dobu strávenou v cílovém rozmezí glukózy, a to jak u pacientů léčených inzulínovými pery, tak inzulínovou pumpou, ve srovnání s klasickým monitoringem glykémie osobními glukometry. Toto zlepšení je rychlé a dlouhodobé
- markery oxidačního stresu jsou u pacientů s chronickou intoxikací 2,3,7,8-tetrachlordibenzo-*p*-dioxinem (TCDD) zvýšeny a zároveň je chronická intoxikace TCDD spojená s vyšším výskytem cévních komplikací a metabolických onemocnění včetně diabetes mellitus 2. Typu (DM2)

Diskuse:

V průběhu výzkumu jsme navázali na předchozí studie zaměřené na glykemickou variabilitu a mikrovaskulární změny u pacientů s DM, např. na studii z roku 2014 [Šoupal J et al. 2014], která popsala souvislost vyšší glykemické variability s přítomností mikrovaskulárních komplikací bez ohledu na hodnoty HbA_{1c}.

V průběhu prospektivního sledování jsme posuzovali vztah kompenzace DM a glykemické variability k oxidačnímu stresu, mikrovaskulární reaktivitě, biochemickým

markerům endotelové dysfunkce a neuropatii. Každý pacient byl vyšetřen dvakrát s odstupem 3-4 let k posouzení vývoje sledovaných parametrů v čase.

V první studii jsme našli souvislost mezi peroxidací lipidů a poruchou mikrovaskulární reaktivity. Glykemická variabilita ani HbA_{1c} však nekorelovaly s lipoperoxidací ani se změnami mikrovaskulární reaktivity. Během tříletého sledování pacientů s DM1 se dále zhoršovaly parametry mikrovaskulární reaktivity a endotelové dysfunkce nezávisle na zlepšení kompenzace diabetu – pro toto pozorování však nemáme jednoduché vysvětlení. Nabízí se zde však mechanismus tzv. glykemické paměti, kdy je rozvoj komplikací podmíněn neuspokojivou kompenzací DM v předcházejícím období v řádu let.

Zaměřili jsme se i na další faktory ovlivňující oxidační stres. V celosvětově unikátní, i když velikostí souboru malé skupině posledních osmi přeživších pacientů po 50 letech od intoxikace TCDD jsme zkoumali působení toxického vlivu TCDD na organismus a vztah této intoxikace s oxidačním stresem a rozvojem DM2. Pacienti měli i desítky let po expozici TCDD zvýšenou sérovou koncentraci TCDD a výrazně zvýšeny parametry oxidačního stresu. Aterosklerotické komplikace a poruchy metabolismu glukózy i lipidů se u nich rozvinuly častěji než u srovnatelné mužské populace. To ukazuje na společný mechanismus rozvoje cévního poškození při DM a intoxikaci TCDD a navíc naznačuje, že oxidační stres se může na rozvoji DM sám podílet. Tyto výsledky jsou v souladu s nálezy naší dřívější studie s průkazem endotelové dysfunkce, poruchy mikrocirkulace a mikrovaskulární reaktivity [Pelclová D et al. 2007].

V podskupině pacientů s DM užívajících trvale rt-CGM došlo k významnému snížení HbA_{1c} a glykemické variability. Toto zlepšení kompenzace diabetu však nebylo doprovázeno změnami ve sledovaných parametrech oxidačního stresu na začátku studie ani po tříletém sledování. Výsledky parametrů oxidačního stresu byly navíc srovnatelné se skupinou pacientů bez CGM, u kterých se glykemická variabilita ani HbA_{1c} nesnížily. U obou skupin pacientů však bylo zjištěno zvýšené antioxidační působení plazmy, a je proto možné, že reálná závažnost oxidačního stresu byla při druhém vyšetření nižší než na začátku studie.

Zajímavé je, že se parametry oxidačního stresu významně nezvýšily ani ve skupině pacientů monitorující se glukometry, u kterých ke zlepšení kompenzace DM nedošlo. I když jejich průměrná hodnota HbA_{1c} 63 mmol/mol není z dlouhodobého hlediska optimální, ve skutečnosti jde o spíše o průměrnou kompenzaci DM než o kompenzaci významně neuspokojivou. Chronické komplikace diabetu ve skupině s touto úrovní kompenzace DM by se proto u predisponovaných pacientů rozvinuly patrně za mnohem delší dobu sledování.

V průběhu studie došlo celosvětově i v ČR k významnému rozšíření užívání rt-CGM u pacientů s DM1. K tomu přispěl jednak technologický pokrok, který pacientům přinesl přesnější a trvanlivější (a tedy i v běžném životě použitelnější) systémy CGM, narůstající zkušenosti diabetologů a snaha poskytnout rt-CGM většině pacientů s DM1. V ČR tomu napomohlo také zavedení úhrady rt-CGM z prostředků veřejného zdravotního pojištění. K vyjednávání úhrady rt-CGM přitom významně přispěla i studie COMISAIR. Hodnocení měřených parametrů v naší skupině pacientů však zkomplikoval přechod pacientů na tuto modernější metodu monitorace glukózy v rámci nového léčebného standardu. Proto v naší studii došlo k určitému odklonu od původního výzkumného plánu. Na druhou stranu to však umožnilo zhodnocení efektu rt-CGM na klinické parametry kompenzace DM a našich výzkumných cílů. Snížení glykemické variability a HbA_{1c} pomocí rt-CGM je tak jedním z hlavních přínosů našeho výzkumu. Rovněž jsme popsali některé prioritní nálezy, jako je hodnocení oxidačního stresu na membránách a souvislost s endotelovou dysfunkcí a mikrovaskulární reaktivitou u pacientů s DM1 používajících rt-CGM.

Ve studii COMISAIR se však zejména jednoznačně prokázal trvalý přínos dlouhodobého užívání rt-CGM na kompenzaci diabetu hodnocenou dle HbA_{1c} a času stráveného v cílovém rozmezí glykémie, na snížení počtu hypoglykemií i na snížení glykemické variability bez ohledu na způsob aplikace inzulínu pery nebo inzulínovou pumpou. Tato 3letá studie je globálně nejdelší prospektivní studií sledující pacienty s DM1 používající trvale rt-CGM.

V minulosti byl obvyklým postupem přechod pacienta na inzulínovou pumpu s cílem zlepšení kompenzace diabetu. Na základě výsledků studie COMISAIR je však zřejmé, že pro pacienty může být stejně vhodnou alternativou používání inzulínových per a rt-CGM. Léčba inzulínovými pery je navíc ve srovnání s inzulínovou pumpou méně nákladná a méně náročná na znalosti a schopnosti pacientů

Naše studie mají několik limitací. Období, během kterého se provádí profesionální CGM, nemusí odpovídat běžnému režimu pacienta, přestože jsme pacienty instruovali, aby po dobu profesionální monitorace CGM neměnili svůj režim. Tato limitace se však nevyskytuje při hodnocení rt-CGM, které pacienti používají prakticky trvale (v našem tříletém sledování pacienti používali rt-CGM po >80 % času). Studie s rt-CGM nejsou zaslepené, pacienti věděli, že používají CGM. K objektivnějšímu hodnocení parametrů glykemické variability jsme však nepoužívali patientský rt-CGM systém, ale profesionální zaslepenou CGM. Studie dále nebyly randomizované, pacienti si zvolili podle svých preferencí, jestli CGM chtějí nebo nechtějí využívat. Ve skupině pacientů s rt-CGM proto nemůžeme vyloučit selekční bias –

mohlo jít o motivovanější pacienty, kteří více dbají o své zdraví a přísněji dodržují doporučená režimová a terapeutická opatření. Proto u nich v průběhu studie mohlo dojít k výraznějšímu zlepšování parametrů kompenzace než u pacientů, kteří CGM nepoužívali, přestože vstupní parametry kompenzace diabetu byly v obou skupinách srovnatelné. Na druhou stranu odráží otevřený a nerandomizovaný charakter výzkumu rt-CGM reálnou klinickou praxi.

V naší práci se nám také nepodařilo odpovědět na otázku, zda a jak souvisí kauzálně oxidační stres a glykemická variabilita s rozvojem mikrovaskulárních komplikací. Péče o pacienty s DM1 se v ČR v posledních letech totiž natolik zlepšila, že 3-4letá doba sledování nebyla u uspokojivě kompenzovaných pacientů dostatečná k rozvoji chronických komplikací.

Závěry:

Hlavním přínosem prezentovaného výzkumu je prokázání významného vlivu metody monitorace glukózy u pacientů s DM1 na etablované parametry kompenzace DM, jako je HbA_{1c} nebo glykémie, ale i na nové terapeutické cíle, kterými jsou zejména glykemická variabilita a čas strávený v cílovém rozmezí glykémie. V průběhu výzkumu jsme prokázali přínos používání rt-CGM na efektivní a trvalé zlepšení kompenzace diabetu snížením HbA_{1c} i glykemické variability, což významně zlepšuje péči a život pacientů s DM1 a oddaluje rozvoj mikrovaskulárních komplikací diabetu. Zaměřili jsme se na výzkum vztahů mezi novými parametry kompenzace DM a oxidačním stresem či endotelovou dysfunkcí a přispěli k porozumění v této oblasti. Zároveň jsme ověřili opačný proces, tedy že oxidační stres ovlivňuje metabolismus glukózy a podílí se na rozvoji DM, jak jsme ukázali u pacientů s chronickou intoxikací TCDD. Souvislost mezi prostou hyperglykemií a glykemickou variabilitou na jedné straně a oxidačním stresem, pokročilou glykací a cévním poškozením na straně druhé jsou multifaktoriální a nejspíše jsou ovlivněny i dalšími dosud nepoznanými faktory. Nález srovnatelné výše markerů oxidačního stresu a celkové antioxidační kapacity, které jsme zjistili i při rozdílné glykemické variabilitě, však nevylučuje rychlejší nebo závažnější progresi cévních změn u pacientů s vyšší glykemickou variabilitou. Takové studium bude vyžadovat delší časový interval sledování obou skupin pacientů s rozdílným způsobem monitoringu.

Použitá literatura:

1. Česká diabetologická společnost ČLS JEP. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 1. typu; 2016: www.diab.cz
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86
3. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications.* 2005;19(3):178-81
4. Škrha J. Oxidační stres a jeho vztah ke komplikacím diabetu, *Interni Med.* 2010; 12(9): 414–418
5. Škrha J, Šoupal J, Škrha J jr, Prázný M. Glucose variability, HbA_{1c} and microvascular complications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(1):103-10
6. Šoupal J, Škrha J jr, Fajmon M, Horová E, Mráz M et al. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(4):198-203
7. Pelclová D, Prázný M, Škrha J, Fenclová Z, Kalousová M et al. 2,3,7,8-TCDD exposure, endothelial dysfunction and impaired microvascular reactivity. *Hum Exp Toxicol.* 2007 Sep;26(9):705-13

Seznam publikací autora:

Publikace s IF, které jsou podkladem disertační práce:

Pelcl T, Škrha J Jr, Šoupal J, Flekač M, Kačer P, Škrha J, Navrátil T, Prázný M. Lipid peroxidation and impaired vascular function in patients with type 1 diabetes mellitus. *Monatsh Chem.* 2019; 150: 525. IF 1,501

Šoupal J, Petruželková L, Flekač M, Pelcl T, Matoulek M, Daňková M, Škrha J, Svačina Š, Prázný M. Comparison of different treatment modalities for Type 1 diabetes Including Sensor-Augmented Insulin Regimens in 52-weeks follow-up: a COMISAIR study. *Diabetes Technol Ther.* 2016. IF 2,198

Šoupal J, Petruželková L, Grunberger G, Hásková A, Flekač M, Matoulek M, Mikeš O, Pelcl T, Škrha J jr, Horová H, Škrha J, Parkin ChG, Svačina Š, Prázný M. Glycemic Outcomes in

Adults With T1D Are Impacted More by Continuous Glucose Monitoring Than by Insulin Delivery Method: 3 Years of Follow-Up From the COMISAIR Study. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(1) IF = 13,397

Pelcl T, Škrha J Jr, Prázný M, Vlčková S, Fenclová Z, Navrátil T, Malík J, Diblík P, Zikán V, Pelclová D. Diabetes, Cardiovascular Disorders and 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin Body Burden in Czech Patients 50 Years After the Intoxication. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018 Sep;123(3):356-359. IF 2,452

Pelclová D, Navrátil T, Vlčková Š, Fenclová Z, Pelcl T, Kačerová T et al. Exhaled breath condensate biomarkers reflect systemic changes in patients with chronic dioxin intoxication *Monatsh Chem*. 2018; 149:9 IF 1,501

Publikace s IF, které nejsou podkladem disertační práce:

Horová E, Pelcl T, Šoupal J, Škrha J Jr, Flekač M, Vejražka M, Škrha J, Prázný M. Postprandial microvascular reactivity is significantly modified by endogenous insulin in recently diagnosed Type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 May;139:300-307. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.037. Epub 2018 Mar 6.

Pelclová D, Ždímal V, Kačer P, Fenclová Z, Vlčková S et al., Syslová K, Navrátil T, Schwarz J, Ziková N, Barošová H, Turci F, Komarc M, Pelcl T, Běláček J, Kukutschová J, Zakharov S. Oxidative stress markers are elevated in exhaled breath condensate of workers exposed to nanoparticles during iron oxide pigment production. *J Breath Res*. 2016 Feb 1;10(1):016004.

Publikace bez IF, které nejsou podkladem disertační práce:

Pelcl T, Prázný M. Aplikační technika inzulínu u dospělých pacientů s diabetem. *Vnitr Lek*. 2016;62(6):486-90

Pelcl T. Novinky v péči o pacienty s diabetem mellitem I. typu a nové technologie. In Event Report z EASD 2017. *We Make Media*, 2017, 19-21

Pelcl T. Kanyly a infuzní sety inzulínových pump. *Aktuální medicína*. 2019;1

Seznam použitých zkratk:

AGEs – Advanced Glycation Endproducts (konečné produkty pokročilé glykace)

CGM – Continuous Glucose Monitoring (kontinuální monitorace glukózy)

DM – Diabetes mellitus

DM1 – Diabetes mellitus 1. typu

DM2 – Diabetes mellitus 2. typu

eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate (odhadovaná glomerulární filtrace)

FRAS – Free Radical Analytical System (analytický systém pro měření volných radikálů)

HbA_{1c} – Glykovaný hemoglobin

ICAM - Intracellular Adhesion Molecule

LDL – Low Density Lipoprotein (lipoprotein o nízké hustotě)

PORH – post okluzní reaktivní hyperémie

rt-CGM – real time Continuous Glucose Monitoring (kontinuální monitorace glukózy v reálném čase)

TCDD - 2,3,7,8-tetrachlordibenzo-*p*-dioxin

TIR – Time In Range (čas strávený v cílovém rozmezí)

TH – Termální hyperémie

VCAM - Vascular Cell Adhesion Molecule (adhezní molekula cévních buněk)

VEGF - Vascular Endothelium Growth Factor

VPT – Vibratory Perception Threshold (práh vibračního cití)

vWF - von Willebrandův faktor