

Univerzita Karlova

2. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Hypoglykemie jako limitace léčby u diabetes mellitus

Hypoglycemia as a limitation of treatment of diabetes mellitus

Jan Brož

Praha, 2022

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Fyziologie a patofyziologie člověka na Interní klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a FN Motol Praha.

Školitel: prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady Fyziologie a patofyziologie člověka dne v..... od hod.

Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:

prof. MUDr. Otomar Kittnar, MBA, CSc.

Děkan fakulty: prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (tel. 224 435 836).

SEZNAM ZKRATEK

ABG	koncentrace glukózy v arterializované krvi
ADA	Americká diabetická asociace
AUC	plocha pod křivkou
BMI	body mass index
CGM	kontinuální monitorace glykemie
CV	variační koeficient
ČDS	Česká diabetická společnost
DM	Diabetes mellitus
DM1T	Diabetes mellitus 1. typu
DM2T	Diabetes mellitus 2. typu
HbA _{1c}	glykovaný hemoglobin
HRmax	maximální tepová frekvence
HRrest	klidová tepová frekvence
MAGE	mean amplitude of glycemic excursions (koeficient glykemické variability)
MODY	Maturity onset of diabetes of the young
NPH	Neutral Protamin Hagedorm (typ inzulínu)
SD	směrodatná odchylka
SU	Deriváty sulfonylurey
THR	cílová tepová frekvence
TIR	čas v cílovém rozmezí (time in range)
V1–V8	Vizita 1–8

OBSAH

1	ÚVOD DO PROBLEMATIKY	9
1.1	Rámcový význam glukózy v organismu	9
1.2	Definice onemocnění diabetes mellitus.....	9
1.2.1	Definice hypoglykemie u diabetes mellitus	9
1.2.1.1	Hodnocení výsledků léčby diabetu (metabolická kontrola onemocnění).....	10
2	CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY	12
2.1	Cíle práce	12
2.1.1	Část I.....	12
2.1.1.1	Východiska pro stanovení cíle a hypotéz.....	12
2.1.1.2	Cíl práce	12
2.1.1.3	Hypotézy	12
2.1.2	Část II.....	13
2.1.2.1	Východiska pro stanovení cíle a hypotéz.....	13
2.1.2.2	Cíl práce	14
2.1.2.3	Hypotézy	14
3	METODIKA A MATERIÁL.....	15
3.1	Část I.....	15
3.1.1	Metody	15
3.1.1.1	Rámcový design studie	15
3.1.1.2	Definice hypoglykemie ve studii.....	15
3.1.1.3	Vstupní kritéria pro účastníky studie	16
3.1.1.4	Provedení studie	16
3.1.1.5	Statistická analýza	16
3.1.2	Výsledky studie	17
3.1.2.1	Charakteristika studijních subjektů	17
3.1.2.2	Průběh studie	17
3.1.2.3	Hodnoty koncentrace glukózy v průběhu studie	18
3.1.3	Diskuse.....	19
3.1.4	Závěr	22
3.2	Část II	22
3.2.1	Metody	22
3.2.1.1	Rámcový design studie	22

3.2.1.2	Vstupní a vylučovací kritéria pro účastníky studie	23
3.2.1.3	Plánované výstupy studie.....	24
3.2.1.4	Statistické zpracování dat.....	25
3.2.2	Výsledky	26
3.2.2.1	Charakteristika studijní populace	26
3.2.2.2	Hodnoty glykemie a HbA _{1c}	26
3.2.2.3	Podíl času stráveného v jednotlivých rozmezech glykemií	27
3.2.2.4	Frekvence hypoglykemií podle CGM.....	27
3.2.2.5	AUC z hodnot glykemie měřených CGM.....	28
3.2.2.6	Variabilita glykemií.....	28
3.2.3	Diskuse.....	29
3.2.4	Závěr	30
4	SOUHRN.....	31
5	SUMMARY.....	32
6	POUŽITÁ LITERATURA	33
7	SEZNAM PUBLIKOVANÝCH ČLÁNKŮ SE VZTAHEM K TÉMATU DISERTACE.....	36
7.1	Publikace v zahraničních časopisech	36
7.2	Publikace v českých časopisech.....	38
8	SEZNAM VYBRANÝCH PUBLIKOVANÝCH ČLÁNKŮ BEZ VZTAHU K TÉMATU DISERTACE	40
8.1	Výběr z článků v časopisech s impakt faktorem dle Web of Science.....	40

ABSTRAKT

Hypoglykemie jako limitace léčby u diabetes mellitus

Hypoglykemie u onemocnění diabetes mellitus je definována jako stav, který je spojený s abnormálně nízkou hladinou glykemie ($\leq 3,9$ mmol/l) stavící organismus do potenciálního ohrožení. První část práce byla věnována léčbě hypoglykemie spojené s fyzickou aktivitou u pacientů s diabetes mellitus 1. typu. Výsledky prokázaly, že standardizovaný pohyb střední intenzity bez předem zajištěných preventivních kroků vedl u všech účastníků k hypoglykemii. Během fyzické zátěže se rychlost poklesu ABG pohybovala od 0,7 mmol/l do 1,7 mmol/l za 10 minut. Během zotavení po požití 20 g sacharidů se rychlost nárůstu ABG pohybovala od 0,6 mmol/ do 1,9 mmol za 10 minut. Podané množství glukózy vedlo k zotavení z hypoglykemie u všech účastníků studie a udrželo glykemii nad touto hodnotou během následující klidové periody v období 60 min od požití glukózy.

Druhá část práce byla věnována srovnání charakteristik výsledků léčby u totožné skupiny pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu v období terapie kombinací inzulínu NPH a perorálních antidiabetik a následného období, kdy byl inzulín NPH zaměněn za inzulín glargin.

Výsledky ukázaly, že při léčbě inzulínem glargin došlo k významnému poklesu HbA_{1c} (rozdíl $3,0 \pm 10,0$ mmol/mol, $p = 0,0002$) v celé studijní skupině a zároveň nedošlo k významnému zvýšení frekvence hypoglykemií. Dále při léčbě inzulínem glargin došlo ke snížení plochy pod křivkou glykemie (AUC).

Klíčová slova

Diabetes mellitus, hypoglykemie, fyzická aktivita, léčba, NPH, glargin, HbA_{1c}, glykemická variabilita

ABSTRACT

Hypoglycemia as a limitation of treatment of diabetes mellitus

In diabetes mellitus, hypoglycaemia is defined as a condition that is associated with abnormally low blood glucose levels (≤ 3.9 mmol/l), which puts the body at potential risk. The first part of the work is devoted to the treatment of hypoglycaemia associated with physical activity in patients with type 1 diabetes mellitus. The results showed that standardized moderate-intensity body movement without pre-agreed preventive measures led to hypoglycaemia in all participants. During exercise, the rate of ABG decline ranged from 0.7 mmol/l to 1.7 mmol/l in 10 minutes. During recovery after ingestion of 20 g of carbohydrates, the rate of increase in ABG ranged from 0.6 mmol/l to 1.9 mmol/l in 10 minutes. The amount of glucose administered resulted in recovery from hypoglycaemia in all study participants and maintained glycemia above this level for an additional rest period of 60 minutes after glucose ingestion.

The second part of the work was devoted to comparing the characteristics of the results on the one hand of treatment in the same group of patients with type 2 diabetes mellitus in the period of treatment with NPH insulin and oral antidiabetics and on the other hand in the subsequent period when NPH insulin was replaced by insulin glargine.

The results showed that during treatment with insulin glargine, there was a significant decrease in HbA_{1c} (difference 3.0 ± 10.0 mmol/mol, $p = 0.0002$) in the whole study group and at the same time there was no significant increase in the frequency of hypoglycaemia. In addition, there was a reduction of the area under the curve (AUC) of glycaemia in insulin glargine treatment.

Keywords

Diabetes mellitus, hypoglycaemia, physical activity, treatment, NPH, glargine, HbA_{1c}, glycaemic variability

1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY

1.1 Rámcový význam glukózy v organismu

Sacharidy, a mezi nimi především glukóza, patří k základním energetickým zdrojům většiny živých organismů. Její stálá dostupnost je tak pro metabolismus klíčovým faktorem (Jéquier, 1994).

Hypoglykemie, tedy pokles koncentrace glukózy pod dolní hranici normy, je u zdravých osob relativně vzácná, může se objevit např. u inzulinomu, jaterního selhání, deficitu kontraregulačních hormonů, malnutrice, ale i dalších onemocnění (Škrha Jr, 2020).

Relativně častá je však hypoglykemie u pacientů s diabetem mellitus, kde se objevuje jako komplikace léčby tohoto onemocnění především tehdy, je-li do léčby zařazen inzulin či jeho sekretagoga a je třeba ji okamžitě zaléčit podáním glukózy či aplikací glukagonu (Brož et al., 2019; Brož et al., 2021; Brož a Urbanová, 2019). Mezi její rizikové faktory patří zejména neodhadnutí poměru inzulin/obsah sacharidů v jídle, nedojedení plánované dávky jídla, typ zvolené léčby či chyba v aplikaci inzulinu či perorálních antidiabetických léků. Významným rizikovým faktorem je také fyzická aktivita, při které dochází k navýšení spotřeby glukózy a bez úprav diety a inzulinoterapie před fyzickou aktivitou k ní dochází téměř zákonitě (Brož et al., 2021).

1.2 Definice onemocnění diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je soubor metabolických onemocnění, jejichž výsledkem je porucha glukózového metabolismu v organismu vedoucí k hyperglykemii, která je takového rozměru, že v dlouhodobém horizontu vede k rozvoji specifických komplikací diabetu. Příčinou tohoto stavu jsou defekty v sekreci inzulinu, účinku inzulinu v tkáních či obě tato postižení současně (ADA, 2021).

1.2.1 Definice hypoglykemie u diabetes mellitus

Hypoglykemie je definována jako stav, který je spojený s abnormálně nízkou hladinou glykemie stavící organismus do potenciálního ohrožení. Za hladinu glykemie, která by měla pacienta upozornit na počínající hypoglykemii nebo její vyšší riziko a vést k preventivním krokům, byla určena hodnota $\leq 3,9$ mmol/l. Hypoglykemie je považována za klinicky signifikantní,

je-li hodnota glykemie $\leq 3,0$ mmol/l (Heller et al., 2020; International Hypoglycaemia Study Group, 2017).

Rizikové faktory hypoglykémie

Mezi její rizikové faktory patří zejména neodhadnutí poměru inzulín/obsah sacharidů v jídle, nedojedení plánované dávky jídla, typ zvolené léčby či chyba v aplikaci inzulínu či perorálních antidiabetických léků. Významným rizikovým faktorem je také fyzická aktivita, při které dochází k navýšení spotřeby glukózy a bez úprav diety a inzulínoterapie před fyzickou aktivitou k ní dochází téměř zákonitě (Brož et al., 2021).

Dopady hypoglykémie na organismus

Pro své negativní konsekvence (je spojena s nepříjemnými pocity a je také „strašákem“ pro pacienta a lékaře, neboť vede k akutním poruchám mozkové činnosti, které zvyšují riziko zranění, může způsobit i smrt zejména svým proarytmogenním a prokoagulačním účinkem, v případě častých opakování těžkých hypoglykemií pak v dlouhodobém horizontu může vést i k chronickým poruchám mozkové činnosti) je jedním z faktorů negativně ovlivňujících metabolickou kontrolu onemocnění. V sociálně pracovní oblasti může být omezením pro výkon některých povolání, např. může vést ke ztrátě způsobilosti k držení řidičského průkazu. (Amiel, 2021)

1.2.1.1 Hodnocení výsledků léčby diabetu (metabolická kontrola onemocnění)

Míra úspěšnosti léčby (metabolické kontroly) je založena především na vyhodnocení měřitelných parametrů. Je třeba dodat, že by lékař neměl opominout ani subjektivní pocit pacienta z léčby, jejích dopadů a výsledků.

Základní sledované měřitelné parametry

Glykovaný hemoglobin – HbA_{1c}

Jde o významný ukazatel úspěšnosti léčby diabetes mellitus, jehož hodnota koreluje s rizikem rozvoje jeho specifických komplikací. Podává tedy zprávu o tom, v jakém pásmu tohoto rizika se pacient aktuálně nachází.

Variabilita glykemií

K hodnocení variability je k dispozici celá řada matematických metod (například SD = standardní odchylka, CV = variační koeficient, MAGE = mean amplitude of glycaemic excursions, CONGA = continuous overlapping net glycaemic action). Nejvyužívanější metodou

je pravděpodobně MAGE (Umpierrez et al., 2018). K výpočtu variability jsou užívána data získaná měřením přenosným glukometrem (selfmonitoring glykemií), zejména však kontinuální monitorací glykemie (Ceriello et al., 2019).

Záznamy selfmonitoringu glykemií

Měření glykemie, ať již přenosným glukometrem, nebo kontinuálním monitorem glykemie, a dodání jejich záznamu ideálně se zapsanými základními body shrnujícími okolnosti, které provázely příliš vysoké a příliš nízké hodnoty, jsou nezbytnou součástí kontroly terapie.

Kontinuální monitorace glykemie

Kontinuální monitorace glykemie představuje relativně novou metodu sledování hodnot glykemie.

Základní součástí systému CGM je senzor, který se zavádí do podkoží (většinou paže či břicha) a lze jej používat po dobu šesti až deseti dní (dle výrobce). Přístroje CGM obvykle poskytují hodnoty glykemie každých 5 minut a většinou měří v omezeném rozsahu (2,2–22 mmol/l).

Kontinuální monitorace glykemie zachycující celou denní glykemickou křivku naopak mapuje skutečný průběh glykemie i v době, kdy by si pacient glykemií osobním glukometrem běžně nezměřil (Obr. 1 a Obr. 2) (Urbanová et al., 2020).

Frekvence hypoglykemií

Je založená především na analýze záznamů kontinuální monitorace a self-monitoringu glykemií. V optimálním případě by nemělo docházet k žádným hypoglykemiím.

2 CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY

Vzhledem k tomu, že téma dizertační práce nese název „Hypoglykemie jako limitace léčby diabetu“, je rozdělena na dvě části. První část je ryze experimentální a je věnována dynamice změn koncentrace glukózy v průběhu fyzické zátěže vedoucí k hypoglykémii a po léčbě této hypoglykemie požitím glukózy u pacientů s DM1T.

Druhá část se zabývá srovnáním dynamiky změn koncentrace glukózy a frekvencí hypoglykemií mezi léčbou inzuliny NPH a glargin u pacientů s DM2T v klinické praxi.

2.1 Cíle práce

2.1.1 Část I

2.1.1.1 *Východiska pro stanovení cíle a hypotéz*

Za optimální dávku glukózy pro léčbu hypoglykemie je považováno 15–20 g glukózy, která se v případě potřeby podává opakovaně po cca 15 minutách (ADA, 2021, Brož et al., 2019). Aktuální doporučení významných světových diabetologických společností. Data o tom, zda je dávka optimální pro jakoukoliv hodnotu glykemie v pásmu hypoglykemie, či to, zda záleží na okolnostech, v jakých hypoglykemie vznikla, např. při fyzické aktivitě, dosud publikována nebyla. Lze předpokládat, že svalový glykogen spotřebovaný při fyzické námaze bude rychle nahrazován z glukózy odčerpané z krve, a proto obvyklé množství glukózy v léčbě hypoglykemie nebude dostatečné k tomu, aby glykémie stoupla nad dolní hranici normy a setrvala tam.

2.1.1.2 *Cíl práce*

Cílem této části práce je analýza dynamiky změn koncentrace glukózy po léčbě hypoglykemie vzniklé v průběhu fyzické zátěže u pacientů s DM1T. Zároveň je analyzována dynamika změn glykemie v průběhu fyzické zátěže.

2.1.1.3 *Hypotézy*

Hypotéza I

Požití 20 g glukózy v léčbě hypoglykemie vyvolané fyzickou aktivitou nepovede ke korekci hypoglykemie, tj. vzestupu glykemie nad dolní hranici doporučených hodnot ($> 3,9$ mmol/l).

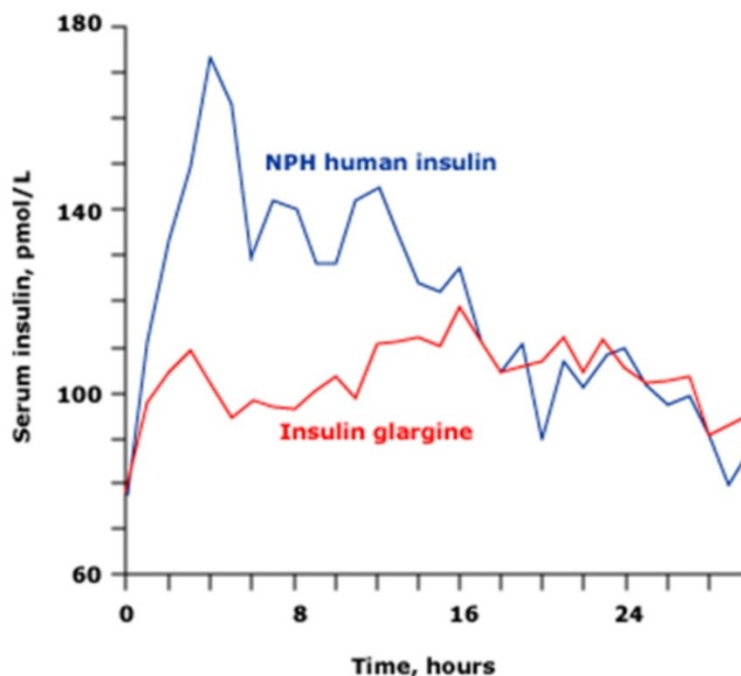
Hypotéza II

V případě, že po požití 20 g glukózy v léčbě hypoglykemie vyvolané fyzickou aktivitou dojde k vzestupu glykemie nad doporučené hodnoty ($> 3,9$ mmol/l), pak v průběhu 60 min od požití glukózy glykemie opět pod doporučené hodnoty poklesne.

2.1.2 Část II

2.1.2.1 Východiska pro stanovení cíle a hypotéz

Z parametrů farmakokinetiky (účinek NPH inzulínu nastupuje za 1–3 hodiny po s. c. aplikaci, trvá 12–24 hodin a maximum jeho účinku je dosaženo mezi 4–16 hodinou po s. c. aplikaci. Účinek inzulínu glargin nastupuje po podkožní aplikaci za 3–4 hodiny a efekt přetrvává 24–36 hodin, viz Obr. 1) vyplývá, že použití déle působícího a stabilnější hladinu udržujícího inzulínu glargin místo inzulínu NPH by mělo vést k rovnoměrnějším hodnotám glykemie a ke zlepšení kompenzace diabetu (především snížení hodnot HbA_{1c} bez zvýšení frekvence hypoglykemií, zejména těžkých, či snížení počtu hypoglykemií, zejména těžkých, při stejné hodnotě HbA_{1c}).



Obr. 1 Schematicky znázorněné hodnoty průměrné koncentrace inzulínů NPH a glargin po subkutánním podání dávky 0,4 U/kg hmotnosti u 15 zdravých dobrovolníků v průběhu dvou studijních dnů

Adaptováno podle (Heinemann, 2000)

2.1.2.2 Cíl práce

Cílem této části práce je porovnání dynamiky změn koncentrace glukózy vyjádřené variabilitou glykemií, plochou pod křivkou při CGM a frekvencí hypoglykemií mezi dvěma typy léčby pacientů s DM2T: léčbou inzulinem NPH a inzulinem glargin v podmínkách běžné klinické praxe.

2.1.2.3 Hypotézy

Hypotéza I

Změna léčby z NPH inzulínu na inzulín glargin u pacientů s DM2T vede ke snížení hodnot HbA_{1c} a současně není spojeno se zvýšením frekvence hypoglykemií.

Hypotéza II

Změna léčby z NPH inzulínu na inzulín glargin u pacientů s DM2T vede ke zmenšení plochy pod křivkou hodnocené pomocí CGM.

Hypotéza III

Změna léčby z NPH inzulínu na inzulín glargin u pacientů s DM2T vede ke snížení parametrů glykemické variability MAGE, CV, SD.

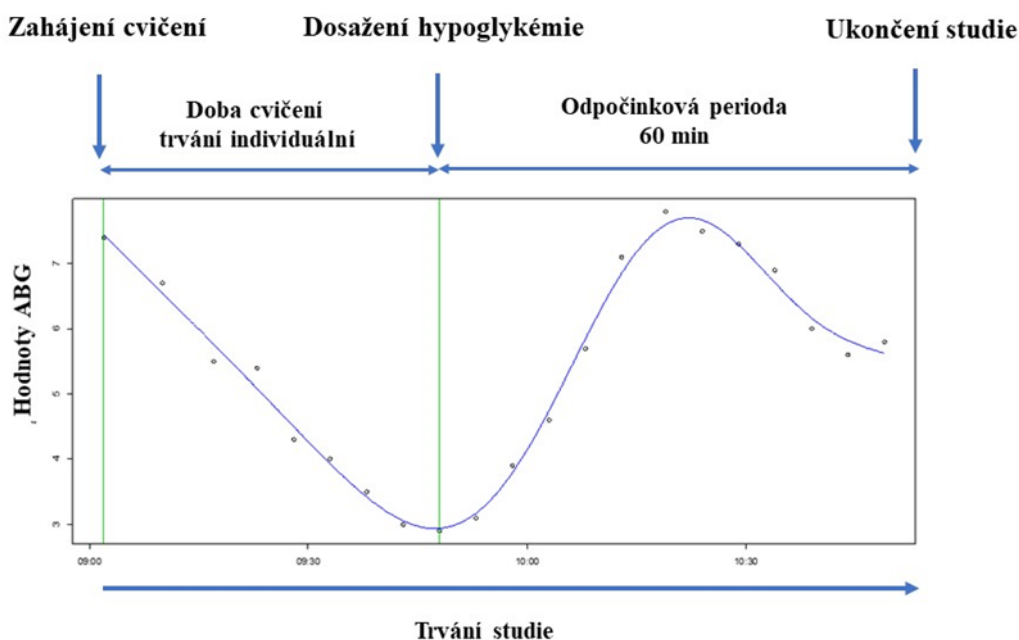
3 METODIKA A MATERIÁL

3.1 Část I

3.1.1 Metody

3.1.1.1 Rámcový design studie

Podstatou studie byla fyzická aktivita na bicyklovém ergometru trvající do doby, než se objevila hypoglykemie. Poté účastník vypil 150 ml roztoku s 20 g glukózy a setrval v klidu po dobu 60 minut. Arterializovaná krev byla odebírána každých 5 min v průběhu studie. Základní charakteristiky studie jsou zobrazeny na Obr. 2.



Obr. 2 Základní charakteristiky studie s využitím dat subjektu 1

3.1.1.2 Definice hypoglykemie ve studii

Hypoglykemie byla definována jako $ABG \leq 3,5$ mmol/l se symptomy hypoglykemie (především palpitate, třes, ospalost, pocení, hlad, inkoordinace, potíže s řečí, zmatenost) (McAulay et al., 2001) nebo $< 3,0$ mmol/l bez ohledu na symptomy hypoglykemie nebo dobrovolné ukončení cvičení účastníkem při výrazných symptomech hypoglykemie (Al Khalifah et al., 2016).

3.1.1.3 Vstupní kritéria pro účastníky studie

Kritéria pro zařazení do studie byla následující: pacienti s DM1T starší 18 let, kteří vykonávají alespoň jednu hodinu fyzické aktivity třikrát týdně po dobu posledních 6 měsíců, jež mají zájem zúčastnit se studie a mají schopnost dodržet její protokol. Kritéria pro vyloučení ze studie byla následující: přítomnost jiného onemocnění než DM1T, přítomnost komplikací diabetu, těhotenství, zhoršené rozeznávání hypoglykemie (dle Goldovy škály), těžká hypoglykemie prodělaná v období 3 měsíců či jakákoliv hypoglykemie v období 48 hodin před studií a podstoupená obvyklá nebo intenzivnější fyzická aktivita v průběhu 48 hodin před studií.

3.1.1.4 Provedení studie

Po předběžném vyšetření a zařazení do studie se účastníci dostavili do laboratoře v 8.00 hod. ráno poté, co doma v cca 7.00 hod. s nezměněným dávkováním inzulínu posnídali standardizovanou snídani (2 rohlíky, 50 g šunky a 5 g másla; celková energie a obsah živin ~ 1 212 kJ; bílkoviny 13,2 g, sacharidy 41 g a tuky 7,9 g).

Po příchodu do laboratoře zaujali pacienti klidovou polohu vsedě a do dorzální žíly na nedominantní ruce jim byla zavedena nitrožilní kanyla. Arterializace krve byla prováděna vyhřívací dečkou omotanou kolem ruky se zavedenou kanylou po dobu trvání studie (van der Weerdt et al., 2002).

Přibližně 120 minut po snídani (většina jídla se již přesunula ze žaludku (Malmud et al., 1982)) účastníci zahájili jízdu na elektrickém cyklistickém ergometru (Ergoline 800, Ergo-line GmbH, Bitz, Německo) při cílové tepové frekvenci (THR) na 50 % individuální tepové rezervy vypočtené podle Karvonenovy rovnice ($THR = ((HR_{max} - HR_{rest}) \times \%Intensity) + HR_{rest}$); HR_{max} byla určena odečtením věku od 220 (Karvonen et al., 1957). Intenzita cvičení byla upravována pomocí snímače srdeční frekvence (Polar Electro, Finsko) tak, aby byla zachována určená THR. Při dosažení hypoglykemie (definice viz výše) bylo cvičení ukončeno a pacienti požili 20 g glukózy rozpuštěné ve vodě (150 ml). Koncentrace glukózy v arterializované krvi (ABG) byla monitorována v 5 minutových intervalech během cvičení a po dobu 60 minut po cvičení s využitím „bedside“ glukometru (Beckman Glucose Analyzer; Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA).

3.1.1.5 Statistická analýza

Na data ABG v závislosti na čase byl aplikován zobecněný aditivní model (GAM) s vyhlazovacím splinem (Eilers a Marx, 1996), který byl použit k výpočtu křivek koncentrace

glukózy v jemném časovém rozlišení během cvičení a 60 minut po něm pro každého jednotlivého pacienta. Takto komplexní statistické zpracování je nezbytné k zohlednění občasně nepravidelnosti dat a diskrétního časového odstupe měřených dat. Analýza dat probíhala ve třech krocích: 1) GAM model byl použit k odhadu koncentrace glukózy v jemném rozlišení (každých 10 sekund od začátku cvičení až do konce měření ABG); 2) Odhadnuté křivky ABG byly následně použity k výpočtu odvozených charakteristik (funkcionály jako maximální a minimální hodnoty glykemie, rychlost a trvání změn ABG); 3) Charakteristiky z předchozího bodu byly agregovány napříč skupinou pomocí různých standardních statistických ukazatelů, konkrétně byl spočten průměr, medián, směrodatná odchylka (SD), minimum (min), maximum (max). To umožnilo studovat rozsah interindividuální variability v různých aspektech trajektorie glykemie. Kromě samotné trajektorie glykemie se ovšem zohledňuje také její nejistota (prostřednictvím asymptotických intervalů spolehlivosti odvozených z GAM modelu). Rovněž bylo sestaveno několik regresních modelů vztahujících charakteristiky glykemické trajektorie k individuálním vysvětlujícím proměnným, jako jsou věk a BMI. Všechny výpočty byly provedeny ve statistickém prostředí R, byla využita i R knihovna mgcv (Wood, 2017).

3.1.2 Výsledky studie

3.1.2.1 Charakteristika studijních subjektů

Studie se zúčastnilo deset s výjimkou diabetu zdravých dospělých mužů s diabetem 1. typu (průměr \pm SD: věk $34,4 \pm 3,9$ let, délka trvání diabetu $7,7 \pm 1,7$ let, BMI $23,4 \pm 0,8$ kg/m², HbA_{1c} $57 \pm 4,8$ mmol/mol, průměrná denní dávka inzulínu $13,5 \pm 4,3$ j., s nedetekovatelným C-peptidem).

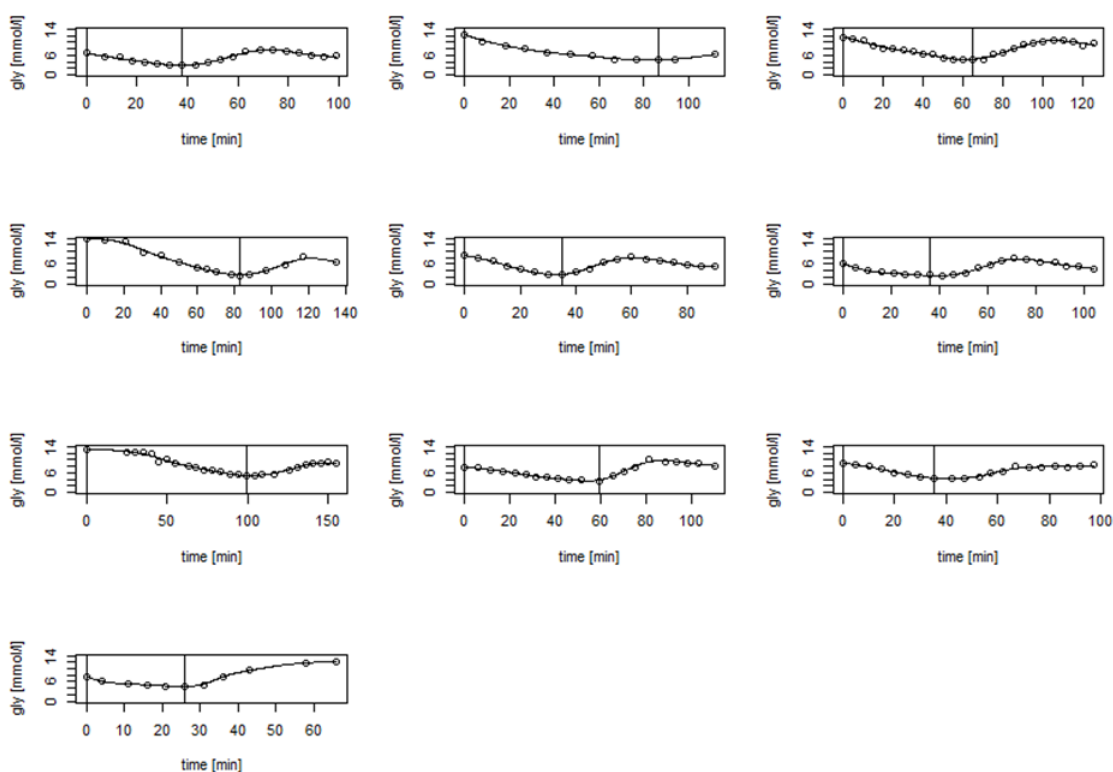
Žádný z účastníků neužíval kromě inzulínu jiné léky. Léčba inzulínem u všech účastníků probíhala s pomocí inzulínové pumpy.

3.1.2.2 Průběh studie

Všichni účastníci dokončili standardizované cvičení podle protokolu, dva pacienti nedokončili 60 minutové období zotavení z osobních důvodů (museli nečekaně odejít z rodinných důvodů, které nesouvisely se studií), jejich výsledky byly částečně zahrnuty do konečné analýzy tak, jak je vyznačeno v Tab. 1.

Každý subjekt dosáhl a následně v průběhu studie udržoval svou individuální cílovou tepovou frekvenci (průměr 127 ± 5 , rozmezí 120–137 tepů za minutu). Cvičení bylo u všech subjektů ukončeno podle protokolu. U pěti pacientů z důvodu hladin ABG $\leq 3,5$ mmol/l a u pěti pacientů,

u nichž se objevily příznaky hypoglykemie, při hladinách ABG > 4 mmol/l (průměr ± SD 4,56 ± 0,36, rozmezí: 4,1 až 5,11 mmol/l). Křivky exkurzů glykemie jednotlivých pacientů získané v průběhu studie jsou zobrazeny na Obr. 3.



Poznámka: První vertikální linie představuje začátek cvičení a druhá konec cvičení a požití roztoku 20 g glukózy. Pacienti jsou řazeni podle čísel počítaných zleva doprava a shora dolů.

Obr. 3 Průběh glykemií jednotlivých participantů během studie

3.1.2.3 Hodnoty koncentrace glukózy v průběhu studie

Exkurze koncentrací glukózy v ABG

Průměrná doba trvání cvičení byla 67,8 min (rozmezí: 27,8 až 108,8 min). Průměrná hodnota ABG na konci cvičení byla $3,63 \pm 1,00$ mmol/l (rozmezí: 2,45 až 5,11 mmol/l). Průměrná rychlost změny ABG během cvičení byla $-0,11 \pm 0,03$ mmol/l.min⁻¹ (rozmezí: -0,07 až -0,17 mmol/l.min⁻¹). Během zotavení byla průměrná rychlost zvýšení ABG po požití glukózy $0,14 \pm 0,04$ mmol/l.min⁻¹ (rozmezí: 0,07 až 0,19 mmol/l.min⁻¹). ABG jako taková se zvyšovala průměrně rychlostí 1 mmol/l za $16,5 \pm 5,4$ min (rozmezí: 9,2 až 25,8 min). Průměrná maximální hladina ABG v průběhu 60 min po požití glukózy byla $8,62 \pm 1,11$ mmol/l (rozmezí: 7,70 až 10,60 mmol/l) a bylo jí dosaženo v průměru za $40,0 \pm 9,9$ min (rozmezí: 28,0 až 55,5 min) po ukončení cvičení.

Výsledky regresních modelů

Regresní modely vztahující dobu trvání vzestupu BG od požití glukózy do maximální hodnoty glykemie, dobu trvání vzestupu ABG na první 1 mol/l od požití glukózy a rychlost vzestupu ABG od požití glukózy do maximální hodnoty k věku, BMI a hmotnosti nebyly významné.

Tab. 1 Charakteristiky změn koncentrace glukózy v arterializované krvi během cvičení a 60 minut po jeho skončení (požití 20 g glukózy)

Subjekt	ABG při zahájení cvičení (mmol/l)	Rychlost změny ABG během cvičení (mmol/l,min ⁻¹)	Doba poklesu ABG během cvičení (min)	ABG při ukončení cvičení (mmol/l)	Doba vzestupu ABG o první 1 mmol od požití glukózy (min)	Rychlost vzestupu ABG od požití glykemie do její maximální hodnoty (mmol/l,min ⁻¹)	Hodnota vzestupu ABG za 15 min od požití glukózy (mmol/l)	Doba vzestupu ABG od požití glukózy do maximální hodnoty (min)***	Nejvyšší ABG během 60 minut od požití glukózy (mmol/l)***
1	7,4	0,10	45,3	2,9	14,5	0,14	1,03	34,8	7,7
2	14,0	0,10	93,0	4,6	25,8	0,06	0,58	28,0*	6,4*
3	11,8	0,10	72,0	4,6	13,2	0,14	1,14	44,0	10,6
4	14,2	0,12	93,8	2,6	13,0	0,14	1,15	36,7	7,7
5	9,1	0,17	38,7	2,7	9,2	0,19	1,60	28,0	7,9
6	7,2	0,10	47,7	2,5	24,2	0,15	0,62	33,7	7,9
7	13,2	0,07	108,8	5,1	18,2	0,08	0,82	53,2	9,2
8	8,2	0,08	63,2	3,5	16,0	0,18	0,94	34,0	9,8
9	9,9	0,12	47,5	4,1	14,2	0,07	1,06	55,5	8,2
10	8,6	0,14	27,8	4,4	14,7	0,18	1,02	42,2**	12,0**
Statistické charakteristiky									
Průměr	10,57	0,107	67,8	3,63	16,5	0,136	0,996	40,0	8,62
Medián	9,94	0,100	63,3	3,53	14,5	0,138	1,02	35,8	8,07
SD	2,79	0,028	25,5	1,00	5,4	0,042	0,291	9,9	1,11
Min	7,2	0,074	38,7	2,45	9,2	0,074	0,58	28,0	7,70
Max	14,2	0,166	108,8	5,11	25,8	0,186	1,60	55,5	10,60

Poznámka: ABG – koncentrace glukózy v arterializované krvi;

* Pacient dokončil pouze 28 minut z 60 minutového odpočinkového období;

** Pacient dokončil pouze 42,2 minut z 60 minutového odpočinkového období;

*** Data pacientů 2 a 10, kteří nedokončili odpočinkové období, nebyla do výpočtu zahrnuta.

3.1.3 Diskuse

Cílem této studie proto bylo zhodnotit rychlost glykemických exkurzí během definované úrovně fyzické aktivity vedoucí k hypoglykémii a zejména rychlost vzestupu a další exkurze glykemie po její perorální léčbě požitím 20 g glukózy.

Pokud je mi známo, jedná se o první studii zaměřenou na takto důležitou součást fyzické aktivity u pacientů s diabetem 1. typu. Studie ukázala, že koncentrace glukózy se snižovala průměrnou rychlostí $0,11 \pm 0,028$ mmol/l.min⁻¹ při jízdě na bicyklovém ergometru v rovnoměrné zátěži nastavené na 50 % THR.

Výsledky ukázaly výraznou variabilitu mezi subjekty v reakcích glykemie na cvičení i po zaléčení hypoglykemií. U některých jedinců byla rychlost poklesu glykemie o 25 % nižší než

průměrná hodnota a u jiných byl pokles glykemie naopak výrazně rychlejší (~ 22–66 % vyšší rychlost). Vzhledem k tomu, že trénovaní jedinci s diabetem 1. typu obvykle vykazují větší redukci glykemie během aerobního cvičení než jedinci se sníženou fyzickou zdatností (Al Khalifah et al., 2016), je možné, že rozdíly v rychlosti změny glykemie mohly být způsobeny disproporcemi v kondiční úrovni pacientů či odlišným poměrem mezi využitím glukózy a tuku jako zdroje energie v souvislosti s různou délkou fyzické aktivity u jednotlivých pacientů. Další navazující studie, které by hodnotily tyto aspekty, např. s využitím nepřímé kalorimetrie, by mohly jejich vliv na změny glykemie objasnit. Bez ohledu na to naše výsledky ukazují, že pokud by pacient s DM1T při fyzické aktivitě neučinil žádné obvyklé preventivní kroky proti hypoglykemii, mohl by očekávat pokles glykemie o ~ 3,3–7,5 mmol/l během 45 minutového cvičení stejné intenzity. Samozřejmě při vědomí, že naše studie při malém počtu subjektů velmi pravděpodobně nezachytila celé spektrum pacientů s DM1T a výsledky těch nezachycených by mohly z našeho rozpětí vybočovat.

Je obtížné porovnávat naše výsledky týkající se poklesu glykemie způsobeného cvičením s jinými publikovanými studiemi, protože se liší svým designem, různými typy fyzické aktivity, různou intenzitou a délkou trvání. Předchozí studie navíc obvykle v protokolu stanovovaly přesnou dobu trvání cvičení (García-García et al., 2015), zatímco design naší studie záměrně vedl pacienty k hypoglykemii, a proto trvání fyzické aktivity bylo u každého ze studijních subjektů odlišné v souvislosti s tím, jaká byla hodnota ABG při zahájení cvičení. Soo et al. (1996) použili u devíti účastníků bez karbohydrátové suplementace fixní 45 minutovou ergometrickou cyklistickou seanci o srovnatelné intenzitě jako v naší studii. Autoři zaznamenali změnu koncentrace glukózy ve venózní krvi během cvičení v rozmezí -4,2 až 1,6 mmol/l (u některých pacientů došlo ke zvýšení koncentrace glukózy). Z jejich dat vypočítaná rychlost poklesu glukózy v krvi byla 0,026 mmol/l.min⁻¹ (pacient s největším poklesem glykemie dosáhl rychlosti 0,093 mmol/l.min⁻¹ podobně jako byla průměrná hodnota zjištěná v naší studii), což je podstatně méně, než jsme zjistili v naší studii. Možným vysvětlením tohoto rozdílu je, že cvičení ve studii Soo et al. (1996) bylo prováděno ráno po nočním lačnění a před ranní dávkou inzulínu; nízké koncentrace cirkulujícího inzulínu tak pravděpodobně zabránily rychlému poklesu glykemie, zatímco vyšší koncentrace v krvi cirkulujícího inzulínu po podání prandiálního inzulínu před snídaní pravděpodobně urychlily pokles glykemie v naší studii. García-García et al. (2015) v systematickém přehledu analyzovali 10 studií různého designu zaměřených na cvičení u pacientů s diabetem 1. typu a zjistili, že rychlost změny glykemie mezi kontinuálním cvičením střední intenzity a klidem byla -0,073 mmol/l.min⁻¹ (95% interval spolehlivosti -0,10 až -0,05 mmol/l.min⁻¹) (García-García et al., 2015). Tyto výsledky se zdají

být částečně shodné s námi zjištěnou rychlostí poklesu ABG, i když průměrná rychlost poklesu vypočtená v naší studii byla o ~ 25 % vyšší. Rozdíl lze vysvětlit vysokou variabilitou designu analyzovaných studií s ohledem na typ fyzické aktivity (chůze, běh na běžecím pásu, sprinty, jízda na ergometru), její intenzitě (20–65 % VO₂max), délce trvání (20–60 min) a lačnění/nelačnění subjektů provádějících cvičení.

Studie zaměřená na kinetiku glukózy po jejím požití v léčbě hypoglykemie způsobené cvičením zatím není k dispozici. Tuto část našeho šetření tedy považuji za nejdůležitější. V této části práce byly testovány dvě hypotézy. Obě stanovené hypotézy byly výsledky práce zamítnuty.

Hypotéza I

Požítí 20 g glukózy v léčbě hypoglykemie vyvolané fyzickou aktivitou nepovede ke korekci hypoglykemie, tj. vzestupu glykemie nad dolní hranici doporučených hodnot (> 3,9 mmol/l).

Tato hypotéza byla zamítnuta, 20 g glukózy zvýšilo ABG nad hodnotu 3,9 mmol/l u všech pacientů, u nichž ABG pokleslo pod tuto hodnotu během fyzické aktivity.

Hypotéza II

V případě, že po požití 20 g glukózy v léčbě hypoglykemie vyvolané fyzickou aktivitou dojde k vzestupu glykemie nad doporučené hodnoty (> 3,9 mmol/l), pak v průběhu 60 min od požití glukózy glykemie opět pod doporučené hodnoty poklesne.

Tato hypotéza byla také zamítnuta, ABG pod tuto hodnotu ve sledovaném období (60 min po požití glukózy) se již nevrátila.

Zjištěná průměrná rychlost nárůstu ABG byla podobná rychlosti nárůstu v léčbě hypoglykemií vyvolaných inzulinem. V jedné ze základních studií věnovaných léčbě hypoglykemie u pacientů s DM1T vyvolali hypoglykémii injekcí inzulinu a testovali rychlost nárůstu glykemie po požití 15 g glukózy (Slama et al., 1991). Průměrný vzestup glykemie 15 min po požití byl $1,2 \pm 0,4$ mmol/l, v naší studii byl $1,0 \pm 0,3$ mmol/l.

Rychlost vzestupu glykemie byla u 7 pacientů našeho souboru velmi podobná, ale u dvou byla změna pomalejší asi o 40 %, zatímco u jednoho byla rychlejší asi o 60 %. Pro tyto rozdíly nemáme jasné vysvětlení. Vyprazdňování tekutin ze žaludku není u diabetiků 1. typu při intenzitě cvičení použité v naší studii cvičením ovlivněno (Costill et al., 1974; Fordtran et al., 1967) a u žádného z pacientů nebyla v anamnéze zaznamenána gastrointestinální autonomní neuropatie a ani se u nich nevyskytly žádné její příznaky.

Osm pacientů dokončilo 60 minutový klidový režim po požití glukózy. Maximální hladiny glukózy bylo dosaženo v průměru po 40 min od jejího podání. U šesti pacientů došlo po dosažení maximální hodnoty glukózy k poklesu koncentrace glukózy, což naznačuje možné riziko opakované hypoglykemie. Klíčovým sdělením studie je, že 20 g glukózy bylo schopno zajistit zotavení z hypoglykemie u všech účastníků studie, kteří dosáhli hodnot glykemie pod 3,9 mmol/l, a udržet glykemie nad touto hranicí po dobu 60 min po skončení cvičení. Doba zotavení se u těchto subjektů pohybovala v rozmezí od 9,2 do 24,2 min, přičemž nejdelší doba byla spojena s nejnižší hodnotou glykemie dosaženou během jízdy na kole (2,5 mmol/l).

Závěrem lze shrnout, že studie je jedinečná svým zaměřením na léčbu hypoglykemie spojenou s fyzickou námahou. Bez ohledu na svá výše popsaná omezení přináší cenné údaje ukazující „reálné“ glykemické exkurze během fyzické aktivity vedoucí k hypoglykémii a totéž po léčbě hypoglykemie požitím glukózy. V každém případě studie s větším počtem účastníků by jistě přinesly podrobnější data k objasnění vlivu různých charakteristik účastníků na glykemické exkurze během cvičení vedoucí k hypoglykémii a její léčbu.

3.1.4 Závěr

Výsledky prokázaly, že standardizovaný pohyb střední intenzity bez předem zajištěných preventivních kroků (snížení dávkování inzulínu a přídatná porce sacharidů) vedl u všech účastníků k hypoglykémii. Během fyzické zátěže se rychlost poklesu ABG pohybovala od 0,7 mmol/l do 1,7 mmol/l za 10 minut. Během zotavení po požití 20 g sacharidů se rychlost nárůstu ABG pohybovala od 0,6 mmol/ do 1,9 mmol za 10 minut.

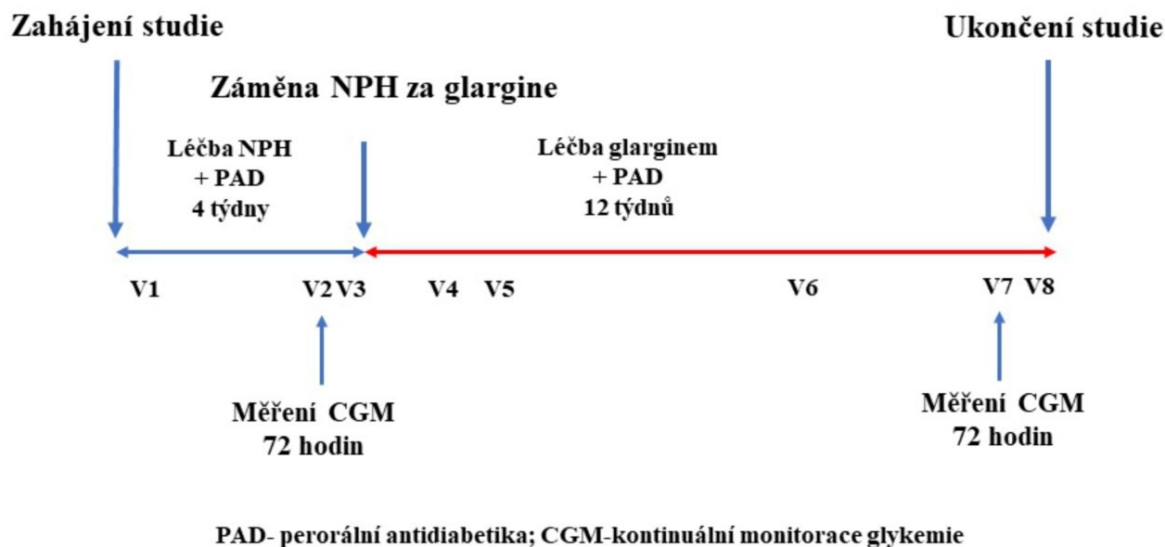
Podané množství glukózy vedlo k zotavení z hypoglykemie spojené s fyzickou zátěží u všech účastníků studie a udrželo glykemie nad touto hodnotou během následující klidové periody v období 60 min od požití glukózy.

3.2 Část II

3.2.1 Metody

3.2.1.1 Rámcový design studie

Jednalo se o prospektivní multicentrickou open-label studii bez kontrolní skupiny. Podstatou studie bylo srovnání charakteristik výsledků léčby u totožné skupiny pacientů s DM2T v období terapie kombinací inzulínu NPH a perorálních antidiabetik a následného období, v němž došlo k výměně inzulínu NPH za inzulín glargin. Průběh studie je schematicky zobrazen na Obr. 4.



Obr. 4 Design studie schematicky

Během studie proběhlo 8 studijních vizit (V1–V8). V1 byla vizita screeningová, pokud pacient vyhověl kritériím, byl zařazen do studie. V2 se konala s odstupem 4 týdnů a během ní bylo zahájeno 5 denní měření CGM. Následně při vizitě V3 konané do 4 dnů po ukončení měření byl respondentům zaměněn inzulín NPH za inzulín glargin. Dalšími studijními návštěvami byly vizity V4–V7 v druhém, třetím, šestém a dvanáctém týdnu. Při V7 bylo opět zahájeno 5 denní měření CGM glykemií. Studie končila vizitou V8, 12 týdnů od změny inzulínu a 4 dny po zahájení druhého měření CGM.

Pravidla pro převod na inzulín glargin a titraci jeho dávky

Pokud byl NPH inzulín podáván v jedné dávce denně, pak byl glargin podán ve stejné dávce. Pokud byl NPH inzulín podáván ve dvou denních dávkách, pak byl glargin podáván pouze v jedné dávce a jeho úvodní dávka byla redukována o 20 %.

Pacient byl instruován o titraci dávky inzulínu glargin podle hodnot měřených přenosným glukometrem dle následujícího schématu: cílovou hodnotou glykemie ráno na lačno byla hodnota < 5,5 mmol/l jako průměr z posledních 3 měření. Pokud nebyla dosažena, pacient zvýšil dávku inzulínu o 2 j. každé 3 dny. Pokud se objevila symptomatická hypoglykemie nebo glykemie s hodnotou $\leq 3,3$ mmol/l, pak pacient snížil následnou dávku inzulínu o 2 j.

3.2.1.2 *Vstupní a vylučovací kritéria pro účastníky studie*

Základní kritéria pro zařazení do studie byla: pacienti s DM2T léčení NPH inzulínem alespoň po dobu 2 měsíců před zahájením studie s ustálenou léčbou, bez současné léčby jiným typem

inzulinu, se současnou léčbou metforminem s dávkou nejméně 1,7 g/den v kombinaci s glinidy či deriváty sulfonylurey. Vstupní hodnota HbA_{1c} mezi 45 a 80 mmol/l, ochota a schopnost dodržet protokol studie. Vylučovacími kritérii byla: těhotenství či kojení, hodnota C-peptidu ≤ 400 pmol/l, léčba kortikosteroidy v průběhu 4 měsíců před zařazením do studie, jaterní či renální insuficience, účast v jiné klinické studii.

3.2.1.3 Plánované výstupy studie

Studie hodnotila celou řadu parametrů dynamiky glykemií získaných měřeními s pomocí CGM. Pro účely této dizertační práce jsou vybrány pouze ty, které jsou důležité pro testování stanovených hypotéz.

HbA_{1c}

Hodnoty HbA_{1c} byly stanoveny v lokálních laboratořích pracovišť lékařů participujících ve studii. Odběr HbA_{1c} byl proveden ve V1 a V7.

Kontinuální monitorace glykemie

K měření byl využit zaslepený systém CGM (CGMS®, Medtronic MiniMed, Inc.), který umožňuje měření, aniž by pacient znal aktuální hodnoty glykemie. Měření probíhalo 72 hodin, k analýze byla použita data pacientů, u kterých byl k dispozici kontinuální záznam glykemií trvající alespoň 24 hodin. Po skončení měření byla data odeslána k analýze.

Definice hypoglykemie a její frekvence ve studii

Hypoglykemie byla definována jako hodnota $\leq 3,3$ mmol/l zachycená pomocí CGM. Frekvence hypoglykemií byla stanovena jako odhad počtu hypoglykemií za 1 rok, odhadnutý na základě měření CGM.

Plocha pod křivkou glykemie (AUC)

Plocha pod křivkou je definována jako časový integrál hodnot glykemie ve sledovaném období měřeném pomocí CGM. Porovnávány byly AUC mezi hodnotami naměřenými při léčbě inzulinem NPH s hodnotami naměřenými při léčbě inzulinem glargin. Data byla dále analyzována stran podílu času stráveného v rozmezích glykemií $\leq 3,3$, $\leq 3,9$, $3,9-7,5$, $\geq 7,5$, ≥ 10 a ≥ 15 mmol/l.

Variabilita glykemií

K výpočtu variability glykemií byly použity následující parametry:

Variační koeficient: $CV = \frac{s}{\bar{x}}$ s = směrodatná odchylka; \bar{x} = průměr pozorování

$$MAGE = \frac{\sum \frac{\lambda}{n}}{IF \lambda > v}$$

Λ = každý nárůst nebo pokles hladiny glykemie; n = počet pozorování; v = 1 SD průměru naměřené glykemie ve 24 hodinovém období

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{k - 1}}$$

x_i = individuální pozorování; \bar{x} = průměr pozorování; k = počet pozorování

3.2.1.4 Statistické zpracování dat

Pro vstupní charakteristiky studijního souboru byla provedena deskriptivní statistika. V hodnocených proměnných byly analyzovány párové difference mezi léčebnými modalitami (inzulin glargin – NPH). Normální distribuce všech testovaných proměnných byla stanovena Shapirovým-Wilkovým testem. Normálně distribuované proměnné byly testovány parametrickým testem (párový t-test), odlišně distribuované proměnné neparametrickým Wilcoxonovým testem (Wilcoxon signed rank test). Hladina významnosti α byla stanovena na 5 %. Primární hodnocenou proměnnou byla koncentrace glukózy měřená CGMS spočítaná jako plocha pod křivkou v pásmech pro glykemií: $\leq 3,3$, $\leq 3,9$, $3,9-7,5$, $\geq 7,5$, ≥ 10 , ≥ 15 mmol/l. Dále byl stanoven podíl celkového času měření (%) stráveného ve výše uvedených pásmech. Tyto proměnné byly analyzovány s použitím Wilcoxonova testu, pro vícečetné testování byla použita postupná Holmova-Bonferroniho korekce. Následující proměnné byly analyzovány s použitím Wilcoxonova testu: koncentrace HbA_{1c}, glykemie, počet hypoglykemických epizod během CGM ($\leq 3,3$ mmol/l), počet hypoglykemických epizod reportovaných nemocnými, SD glykemie měřená CGMS. Frekvence hypoglykemií během léčby byla analyzována s použitím McNemarova testu. Celková AUC, MAGE, CV z hodnot glykemie měřená CGM byla analyzována užitím párového t-testu. Pro všechny proměnné odvozené od glykemie získané z CGM byly použity záznamy s hodnotitelným záznamem delším než 24 hodin. Takovéto záznamy z obou léčebných period byly získány od 101 nemocných. Statistická analýza byla provedena s využitím SAS software, verze 9.1.

3.2.2 Výsledky

3.2.2.1 Charakteristika studijní populace

Pro zařazení do studie bylo sledováno 150 pacientů. 117 pacientů do studie vstoupilo, 116 bylo během studie převedeno na inzulin glargin a 115 studii dokončilo. Dostatečně dlouhý záznam pro analýzu CGM byl získán od 101 pacientů. Základní charakteristiky jsou uvedeny v Tab. 2. Alespoň jednu specifickou komplikaci diabetu mělo 76 účastníků, diabetická neuropatie byla přítomna u 19,83 %, diabetická retinopatie u 13,8 %, diabetická nefropatie u 7,8 % a makrovaskulární komplikace byly přítomny u 24,1 % pacientů.

Tab. 2 Charakteristiky pacientů při vstupu do studie

Pacienti, kteří dokončili studii	n = 116, 48 % žen
Pacienti s oběma měřeními CGM	n = 101, 51 % žen
	Průměr ± SD
BMI	31,7 ± 5,08
Systolický tlak	136,7 ± 15,30 mmHg
Diastolický tlak	78,5 ± 7,66 mmHg
Trvání diabetu	12, 3 ± 6,49 roku
HbA _{1c}	65 ± 0,86 mmol/mol

Vývoj hmotnosti a dávek inzulinu

Průměrná hodnota dávek inzulinu při léčbě NPH inzulinem vzhledem k inzulinu glargin byla $18,51 \pm 10,88$ j. ($0,20 \pm 0,11$ j/kg) vs. $29,66 \pm 15,51$ j. ($0,31 \pm 0,14$ U/kg), ($p < 0,0001$).

Průměrná hodnota hmotnosti na počátku studie vzhledem k jejímu konci byla $92,52 \pm 17,41$ kg vs. $91,86 \pm 17,56$ kg, ($p = 0,0007$).

3.2.2.2 Hodnoty glykemie a HbA_{1c}

Průměrná hodnota glykemie stanovená CGM při léčbě NPH inzulinem vzhledem k inzulinu glargin byla $8,87 \pm 2,33$ vs. $7,75 \pm 1,71$ mmol/l, při léčbě inzulinem glargin došlo k významnému poklesu o $1,12 \pm 2,32$ mmol/l, ($p = 0,0001$). Průměrná hodnota HbA_{1c} při léčbě NPH inzulinem vzhledem k inzulinu glargin byla $65 \pm 8,6$ vs. 62 ± 11 mmol/mol, při léčbě inzulinem glargin došlo k významnému poklesu o $3,0 \pm 10,0$ mmol/mol ($p = 0,0002$).

U subjektů se vstupní hodnotou HbA_{1c} ≤ 60 mmol/l k významnému poklesu nedošlo. Naopak u subjektů s hodnotou HbA_{1c} > 60 mmol/l byl pokles vyšší: NPH vs. inzulin glargin: 70 ± 5,7 vs. 65 ± 11,0 mmol/mol), rozdíl byl 4,6 ± 11,0 mmol/mol, p < 0,0001 (Tab. 3).

Tab. 3. Hodnoty HbA_{1c} při vizitách V1 a V7 v celé studijní skupině a rozdělené podle hodnot HbA_{1c} (≤ 60, > 60 mmol/mol)

HbA _{1c} (mmol/mol)	NPH inzulin Průměr±SD V1		Inzulin glargin V7		Rozdíl NPH-glargin Průměr ± SD	p-hodnota
	N	Průměr ± SD	N	Průměr ± SD		
≤ 60	41	55 (3,3)	39	55 (7,0)	-0,0 (6,7)	0,5569
> 60	74	70 (5,7)	71	65 (11,0)	-4,6 (11,0)	< 0,0001
Všichni	115	65 (8,6)	110	62 (11,0)	-3,0 (10,0)	0,0002

3.2.2.3 Podíl času stráveného v jednotlivých rozmezích glykemií

Podíl času stráveného v jednotlivých rozmezích glykemií je zobrazen v Tab. 4.

Tab. 4. Podíl času stráveného v jednotlivých rozmezích glykemií měřených CGM (%)

Rozpětí glykemie (mmol/l)	Inzulin NPH Průměr ± SD	Inzulin glargin Průměr ± SD	Rozdíl NPH- glargin Průměr ± SD	p-hodnota
≤ 3,3	1,80 ± 4,95	3,79 ± 12,21	1,99 ± 12,69	0,2300
≤ 3,9	4,20 ± 8,22	6,58 ± 14,15	2,38 ± 14,67	0,2300
3,9–7,5	33,91 ± 25,58	45,30 ± 22,41	11,40 ± 29,37	0,0002
≥ 7,5	61,90 ± 28,39	48,12 ± 23,81	-13,78 ± 29,49	< 0,0001
≥ 10	32,28 ± 27,51	20,65 ± 20,79	-11,63 ± 26,98	0,0004
≥ 15	5,49 ± 11,70	1,84 ± 5,58	-3,65 ± 11,86	0,0004

3.2.2.4 Frekvence hypoglykemií podle CGM

Počet hodnot v hypoglykémii je zobrazen v Tab. 5. Data představují počet hypoglykemií za období 1 roku léčby odhadnutý na základě hodnot naměřených CGM v celé studijní skupině a dále rozděleně podle hodnot HbA_{1c} (≤ 60, > 60 mmol/mol).

Tab. 5. Frekvence hypoglykemií podle CGM (odhadnutý počet událostí ($\leq 3,3$ mmol/l)/1 rok léčby

HbA _{1c} (mmol/mol)	NPH inzulin	Inzulin glargin	Rozdíl NPH-glargin	p-hodnota
	Průměr ± SD	Průměr ± SD	Průměr±SD	
≤ 60 (N = 36)	6,11 ± 12,74	13,61 ± 33,02	7,50 ± 36,45	0,3040
> 60 (N = 65)	4,66 ± 15,08	9,42 ± 36,45	4,75 ± 36,82	0,2279
Všichni	5,18 ± 14,25	10,91 ± 35,16	5,73 ± 36,53	0,1150

3.2.2.5 AUC z hodnot glykemie měřených CGM

Celková AUC při léčbě inzulinem NPH vzhledem k inzulinu glargin byla $212,78 \pm 56,03$ vs. $186,00 \pm 41,02$ mmol/l/h.

Rozdíl mezi oběma hodnotami byl významný $-26,79 \pm 55,74$ mmol/l/h ($p < 0,0001$). AUC v jednotlivých pásmech glykemií a jejich rozdíl mezi léčbou inzulinu NPH a glargin je zobrazen v Tab. 6.

Tab. 6. AUC v jednotlivých rozmezech glykemií v průběhu CGM

Rozpětí glykemie (mmol/l)	Inzulin NPH Průměr±SD	Inzulin glargin Průměr±SD	Rozdíl glargin-NPH-glargin	p-hodnota
$\leq 3,3$	1,19 ± 3,15	2,4 ± 7,46	1,26 ± 7,70	0,2320
$\leq 3,9$	3,31 ± 6,37	4,92 ± 9,47	1,62 ± 10,14	0,2320
3,9–7,5	48,59 ± 35,40	64,07 ± 31,70	15,48 ± 41,21	0,0003
$\geq 7,5$	160,89 ± 89,65	117,01 ± 68,14	-43,88 ± 89,27	$< 0,0001$
≥ 10	99,19 ± 92,41	60,05 ± 64,24	-39,14 ± 89,51	0,0003
≥ 15	22,85 ± 51,14	7,42 ± 22,86	-15,43 ± 51,08	0,0003

3.2.2.6 Variabilita glykemií

Ani jeden z parametrů glykemické variability neprokázal signifikantní rozdíl mezi léčbou inzulinu NPH a glargin (Δ (průměr) MAGE $-0,25 \pm 1,37$, $p = 0,0689$, Δ (průměr) SD $-0,15 \pm$, $p = 0,1861$, Δ (průměr) CV $1,31 \pm 12,16$, $p = 0,2833$).

3.2.3 Diskuse

Podstatou studie bylo srovnání vybraných parametrů výsledků léčby pacientů s DM2T při léčbě inzulinem NPH ve vstupním období a v následném období po jejich převodu na inzulin glargin při tomto typu léčby. V rámci hodnocení byly testovány tři hypotézy.

Hypotéza I

Změna léčby z NPH inzulinu na inzulin glargin u pacientů s DM2T vede ke snížení hodnot HbA_{1c} a současně není spojeno se zvýšením frekvence hypoglykemií.

Tato hypotéza byla potvrzena, při léčbě inzulinem glargin došlo k významnému poklesu HbA_{1c} o $3,0 \pm 10,0$ % ($p = 0,0002$) v celé studijní skupině a zároveň nedošlo k významnému zvýšení frekvence hypoglykemií.

Při rozdělení studijní skupiny na subjekty podle hodnot HbA_{1c} se ukázalo, že ve skupině se vstupní hodnotou HbA_{1c} ≤ 60 mmol/mol k významnému poklesu nedošlo. Naopak u subjektů s hodnotou HbA_{1c} > 60 mmol/mol byl pokles vyšší, rozdíl byl $4,6 \pm 11,0$, $p < 0,0001$. Významné zvýšení frekvence hypoglykemií nebylo prokázáno ani ve výše uvedeném dělení skupiny podle HbA_{1c}.

Tyto výsledky jsou v souladu s klinickou zkušeností. U pacientů s lepší kompenzací diabetu (nižší hodnota HbA_{1c}) je obtížnější tuto kompenzaci ještě dále zlepšit (snížit HbA_{1c}). Tuto klinickou zkušenost potvrzuje například i studie sledující zahájení a titraci léčby bazálním inzulinem, ve které nejnižší pokles HbA_{1c} zaznamenávaly subjekty s nižší hodnotou HbA_{1c} (Brož et al., 2018).

Hypotéza II

Změna léčby z NPH inzulinu na inzulin glargin u pacientů s DM2T vede ke zmenšení plochy pod křivkou (AUC) hodnocené pomocí CGM.

Tato hypotéza byla též potvrzena. Stabilnější hladina inzulinu glargin umožnila nižší hodnoty AUC. Důležité ovšem je, že k významnému snížení v tomto parametru nedošlo v pásmu hodnot $\leq 3,3$ mmol/l a $\leq 3,9$ mmol/l, což koresponduje s nevýznamnými změnami frekvence hypoglykemií. Naopak významný pokles AUC byl prokázán v pásmech hodnot ≥ 10 a ≥ 15 mmol/l. Tyto hodnoty se při léčbě inzulinem glargin „přesunuly“ do pásma 3,9–7,5 mmol/l, kde byl zaznamenán významný vzestup hodnot AUC.

Hypotéza III

Změna léčby z NPH inzulínu na inzulín glargin u pacientů s DM2T vede ke snížení parametrů glykemické variability MAGE, CV, SD.

Tato hypotéza byla zamítnuta. Ani u jednoho z parametrů nedošlo k jeho významnému snížení při léčbě inzulínem glargin.

Z klinického pohledu výsledky studie ukazují, že titrace inzulínu glargin k vyšším dávkám ve srovnání s inzulínem NPH vede ke zlepšení hodnot HbA_{1c} a tedy ke snížení rizika dlouhodobých komplikací diabetu (UKPDS 33, 1998) a současně signifikantně nezvyšuje frekvenci hypoglykemií. Tomu odpovídá prokázané snížení AUC glykemie v pásmech glykemie ≥ 10 a ≥ 15 mmol/l a současně nezvýšení AUC glykemie v hypoglykemických pásmech $\leq 3,3$ mmol/l a $\leq 3,9$ mmol/l.

3.2.4 Závěr

Změna léčby z inzulínu NPH na inzulínu glargin u pacientů s DM2T vedla k významnému poklesu HbA_{1c} (rozdíl $3,0 \pm 10,0$ mmol/mol, $p = 0,0002$) v celé studijní skupině zároveň nedošlo k významnému zvýšení frekvence hypoglykemií. Dále při léčbě inzulínem glargin došlo ke zmenšení plochy pod křivkou glykemie (rozdíl $26,79 \pm 55,74$ mmol/l/h, $p < 0,0001$). Další parametry glykemické variability (MAGE, CV a SD) její snížení neprokázaly.

4 SOUHRN

První část práce byla věnována léčbě hypoglykemie spojené s fyzickou aktivitou u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 1. typu. Výsledky prokázaly, že standardizovaný pohyb střední intenzity bez předem zajištěných preventivních kroků (snížení dávkování inzulínu a přídavná porce sacharidů) vedl u všech účastníků k hypoglykémii. Během fyzické zátěže se rychlost poklesu ABG pohybovala od 0,7 mmol/l do 1,7 mmol/l za 10 minut. Během zotavení po požití 20 g sacharidů se rychlost nárůstu ABG pohybovala od 0,6 mmol do 1,9 mmol za 10 minut. Podané množství glukózy vedlo k zotavení z hypoglykemie spojené s fyzickou zátěží u všech účastníků studie a udrželo glykémii nad touto hodnotou během následující klidové periody v období 60 min od požití glukózy.

Druhá část práce byla věnována srovnání charakteristik výsledků léčby u totožné skupiny pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu v období terapie kombinací inzulínu NPH a perorálních antidiabetik a následného období, v němž došlo k výměně inzulínu NPH za inzulín glargin.

Výsledky ukázaly že, při léčbě inzulínem glargin došlo k významnému poklesu HbA_{1c} (rozdíl $3,0 \pm 10,0$ mmol/mol, $p = 0,0002$) v celé studijní skupině a zároveň nedošlo k významnému zvýšení frekvence hypoglykemií. Dále při léčbě inzulínem glargin došlo ke snížení plochy pod křivkou glykemie (AUC) (rozdíl $26,79 \pm 55,74$ mmol/l/h, $p < 0,0001$), významné zlepšení variability dle MAGE, CV a SD však prokázáno nebylo.

5 SUMMARY

The first part of the work was devoted to the treatment of hypoglycaemia associated with physical activity in patients with type 1 diabetes mellitus. The results showed that standardized moderate-intensity body movement without pre-arranged preventive measures (reduced insulin dosage and additional carbohydrate portion) led to hypoglycaemia in all participants. During exercise, the rate of ABG decline ranged from 0.7 mmol/l to 1.7 mmol/l in 10 minutes. During recovery after ingestion of 20 g of carbohydrates, the rate of increase in ABG ranged from 0.6 mmol/l to 1.9 mmol/l in 10 minutes. The amount of glucose administered resulted in recovery from hypoglycaemia in all study participants and maintained glycemia above this level for an additional rest period of 60 minutes after glucose ingestion

The second part of the work was devoted to comparing the characteristics of the results on the one hand of treatment in the same group of patients with type 2 diabetes mellitus in the period of treatment with NPH insulin and oral antidiabetics and on the other hand in the subsequent period when NPH insulin was replaced by insulin glargine.

The results showed that during treatment with insulin glargine, there was a significant decrease in HbA1c (difference 3.0 ± 10.0 mmol/mol, $p = 0.0002$) in the whole study group and at the same time there was no significant increase in the frequency of hypoglycaemia. In addition, during treatment with insulin glargine, there was a reduction of the area under the curve (AUC) of glycaemia (difference 26.79 ± 55.74 mmol/l/h, $p < 0.0001$), but no significant improvement in variability according to MAGE, CV and SD was demonstrated.

6 POUŽITÁ LITERATURA

- AL KHALIFAH, RA, SUPPÈRE, C, HAIDAR, A, RABASA-LHORET, R, LADOUCEUR, M, LEGAULT, L. Association of aerobic fitness level with exercise-induced hypoglycaemia in Type 1 diabetes. *Diabet. Med* 2016;33:1686–1690.
- AMIEL SA. The consequences of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2021; 64: 963–970.
- BROŽ, J, CAMPBELL, MD, URBANOVÁ, J, NUNES, MA, BRUNEROVÁ, L, RAHELIĆ, D, JANIČKOVÁ ŽĎÁRSKÁ, D, TANIWALL, A, BRABEC, M, BERKA, V, MICHALEC, J, POLÁK J. Characterization of Individualized Glycemic Excursions during a Standardized Bout of Hypoglycemia-Inducing Exercise and Subsequent Hypoglycemia Treatment-A Pilot Study. *Nutrients* 2021 Nov 21;13(11):4165.
- BROŽ, J, MALINOVSKÁ, J, BRUNEROVÁ, L, URBANOVÁ, J. Glukagon v léčbě hypoglykemie – novinky. *Vnitr Lek* 2021;67(2):103–108.
- BROŽ, J, URBANOVÁ, J, NUNES, M, TUHÁČKOVÁ, M, BRUNEROVÁ, L, ŽĎÁRSKÁ, DJ. Current view of treatment of hypoglycemia. *Vnitr Lek* 2019 Spring;65(4):295–299.
- BROŽ, J, URBANOVÁ, J. A general view of epidemiology of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Vnitr Lek* 2019 Spring;65(4):289–294.
- BROŽ, J, JANIČKOVÁ ZDARSKA, J, URBANOVA, J, BRABEC, M, KRIVSKA, B, DONICOVA, V, STEPANOVA, R, MARTINKA, E, KVAPIL, M. Current level of glycemic control and clinical inertia in subjects using insulin for the treatment of type 1 and type 2 diabetes in the Czech Republic and the Slovak Republic: results of a multinational, multicentre observational survey (DIAINFORM). *Diab Therapy* 2018;9:1897–1906.
- CAMPBELL, MD, WALKER, M, TRENELL, MI, LUZIO, SC, DUNSEATH, G, TUNER, D, BRACKEN, RM, BAIN, SC, RUSSELL, M, STEVENSON, EJ, WEST, DJ. Metabolic implications when employing heavy pre- and post-exercise rapid-acting insulin reduction to prevent hypoglycaemia in type 1 diabetes patients: A randomised clinical trial. *PLoS ONE* 2014;9:e97143.
- CAMPBELL, MD, WALKER, M, TRENELL, MI, STEVENSON, EJ, TURNER, D, BRACKEN, RM, SHAW, JA, WEST, DJ. Insulin therapy and dietary adjustments to normalize glycaemia and prevent nocturnal hypoglycaemia after evening exercise in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res. Care* 2015;12:e000085.

- CERIELLO, A, MONNIER, L, OWENS, D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(3):221–230.
- COSTILL, DL, SALTIN, B. Factors limiting gastric emptying during rest and exercise. *Appl.*
- EILERS, PHC, MARX, B. Flexible smoothing with B-splines and penalties. *Stat. Sci* 1996,11, 89–121.
- FORDTRAN, JS, SALTIN, B. Gastric emptying and intestinal absorption during prolonged severe exercise. *J. Appl. Physiol* 1967;23:331–335.
- GARCÍA-GARCÍA, F, KUMARESWARAN, K, HOVORKA, R, HERNANDO, ME. Quantifying the acute changes in glucose with exercise in type 1 diabetes: a systematic review
- HEINEMANN, L, LINKESCHOVA, R, RAVE, K, HOMPECH, B, SEDLAK, M, HEISE, T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000 May;23(5):644–649.
- HELLER, SR, BUSE, JB, RATNER, R et al. Redefining Hypoglycemia in Clinical Trials: Validation of Definitions Recently Adopted by the American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43:398–404.
- INTERNATIONAL HYPOGLYCAEMIA STUDY GROUP. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(1):155–157.
- JÉQUIER, E. Carbohydrates as a source of energy. *Am J Clin Nutr* 1994 Mar;59(3 Suppl):682S-685S.
- KARVONEN, MJ, KENTALA, E, MUSTALA, O. The effects of training on heart rate: a longitudinal study. *Ann. Mcd. Exp. Bid. Fenn* 1957;35:307–315.
- MALMUD, LS, FISHER, RS, KNIGHT, LC, ROCK, E. Scintigraphic evaluation of gastric emptying. *Semin Nucl Med* 1982;12:116–125.
- MASSI BENEDETTI M, HUMBURG E, DRESSLER A, ZIEMEN M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2003 Mar;35(3):189-96.
- McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet. Med* 2001;18:690–705.

- PELIKÁNOVÁ, T, BARTOŠ, V. Praktická diabetologie. 6. vydání, Praha 2018, Maxdorf, ISBN 978-80-7345-559-0.
- ROSENSTOCK, J, DAILEY, G, MASSI-BENEDETTI, M et al. Reduced hypoglycaemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(4):950–955.
- SLAMA, G, TRAYNARD, PY, DESPLANQUE, N et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. *Arch Intern Med* 1990;150:589–593.
- SOO, K, FURLER, SM, SAMARAS, K, JENKINS, AB, CAMPBELL, LV, CHISHOLM, DJ. Glycemic responses to exercise in IDDM after simple and complex carbohydrate supplementation. *Diabetes Care* 1996;19:575–579.
- ŠKRHA, J Jr. Hypoglycemia in non-diabetic patients. *Vnitr Lek* 2020 Fall;66(7):447–448.
- UMPIERREZ, GE, KOVATCHEV, BP. Glycemic Variability: How to Measure and Its Clinical Implication for Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci* 2018 Dec;356(6):518–527.
- URBANOVA, J, HOLUBOVA, A, TANIWALL, A, MUŽIK, J, BROŽ, J. Novy parametr hodnoceni kompenzace diabetes mellitus: Čas v cilovem rozmezi (time-in-range)]. *Prakticky Lekar* 2021;101(1):3–7.
- VAN DER WEERDT, AP, KLEIN, LJ, VISSER, CA, VISSER, FC, LAMMERTSMA, AA. Use of arterialised venous instead of arterial blood for measurement of myocardial glucose metabolism during euglycaemic-hyperinsulinaemic clamping. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2002;29:663–669.
- WOOD, SN. *Generalized Additive Models: An Introduction with R* (2nd ed). 2017Chapman & Hall/CRC.

7 SEZNAM PUBLIKOVANÝCH ČLÁNKŮ SE VZTAHEM K TÉMATU DISERTACE

7.1 Publikace v zahraničních časopisech

Originální články, které jsou podkladem disertace

BROŽ, J, CAMPBELL, MD, URBANOVÁ, J, NUNES, MA, BRUNEROVÁ, L, RAHELIC, D, JANIČKOVÁ ŽĎÁRSKÁ, D, TANIWALL, A, BRABEC M, BERKA, V, MICHALEC, J, POLÁK, J. Characterization of individualized glyceemic excursions during a standardized bout of hypoglycemia-inducing exercise and subsequent hypoglycemia treatment-a pilot study. *Nutrients* 2021;13(11):4165.

IF 5,7 (Q1)

JANIČKOVÁ ZDARSKA, D, KVAPIL, M, RUSAVY, Z, KRCMA, M, **BROŽ, J**, KRIVSKA, B, KADLECOVA, B. Comparison of glucose variability assessed by a continuous glucose monitoring system in patients with type 2 diabetes mellitus switched from NPH insulin to insulin glargine: The COBIN2 study. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2014;126, (7–8):228–237. **IF 0,836**

Originální články, které nejsou přímým podkladem disertace

COALES, EM, AJJAN, RA, PEARSON, SM, O'MAHONEY, LL, KIETSIRIROJE, N, **BROŽ J**, HOLMES, M, CAMPBELL, MD. Application of machine learning to assess interindividual variability in rapid-acting insulin responses following subcutaneous injection in people with type 1 diabetes. *Can J Diabetes* 2021; in print. **IF 4,1**

HOLUBOVÁ, A, VLASÁKOVÁ, M, MUŽÍK, J, **BROŽ, J**. Customizing the Types of Technologies Used by Patients With Type 1 Diabetes Mellitus for Diabetes Treatment: Case Series on Patient Experience. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019;7(7):e11527. **IF 4,313 (Q1/první decil)**

SEBASTIANI, G, UTENG, S, GODTLIEBSEN, F, POLÁK, J, **BROŽ, J**. Estimation of blood glucose concentration during endurance sports. *International Journal of Biology and Biomedical Engeneering* 2020;14:96–100. **(Scopus)**

Komentáře

BROŽ, J, URBANOVÁ, J, HALCIAKOVA, K, NUNES MA, BRUNEROVÁ, L, COMMENTARY: „Early Clinical Indicators of Addison’s Disease in Adults with Type 1 Diabetes: a Nationwide, Observational, Cohort Study”. *Frontiers in Endocrinology* 2019;10. **IF 3,644**

Review

URBANOVÁ, J, BRUNEROVÁ, L, **BROŽ, J.** Hypoglycemia and antihyperglycemic treatment in the adult MODY patients – a systematic review of literature. *Diab Res Clin Pract* 2019;158:107914. **IF 4,324**

Letters to the editor

BROŽ, J, BROŽOVÁ, K. Gestational diabetes, metformin and risk of hypoglycemia. *American J Gyn Obst* 2021;225:351–352. **IF 8,661 (Q1, první decil)**

BROŽ, J, BROŽOVÁ, K. Hypoglycemia as a medication-related harm identified in patients admitted to geriatric wards. *Polish Archives of Internal Medicine* 2021;131:313. **IF 3,277**

BROŽ, J, BROŽOVÁ, K. Hypoglycemia Communication in Primary Care. *J Gen Int Med* 2021;36:2473. **IF 5,128 (Q1)**

BROŽ, J, BROŽOVÁ, K. Impaired awareness of hypoglycemia in a study protocol. *Research in Social and Administrative Pharmacy* 2021;17:1847. **IF 3,336**

BROŽ, J, FRIER, B. Regarding Insulin Initiation in Type 2 Diabetes Mellitus and the Risk for Hypoglycemia, *Canadian Journal of Diabetes* 2018;42,3:221. **IF 2,887**

BROŽ, J, MALÁ, Š, BROŽOVÁ, K. Letter to the Editor. Diabetic Driving Studies—Part 1: Brake Response Time in Diabetic Drivers with Lower Extremity Neuropathy – *JFAS* 2020;59:445. **IF 1,286**

BROŽ, J, NYČOVÁ, A. Risk of hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes Mellitus. *Eur J Int Med* 2019;62:e10. **IF 4,329 (Q1)**

BROŽ, J, URBANOVÁ, J, BRUNEROVÁ, L. Avoid insulin-related adverse events when treating hyperkalemia—could impaired awareness of hypoglycemia play a role? *J Emerg Nurs* 2018;44(6):549. **IF 1,489**

BROŽ, J, URBANOVÁ, J, FRIER, BM. Hypoglycemia in the elderly: Watch for atypical symptoms. *J Fam Pract* 2019 Mar;68(2):74. **IF 0,694**

BROŽ, J, URBANOVÁ, J, NUNES M, BRABEC, M, BRUNEROVÁ, L. Controversies in Management of Hyperkalemia: remarks on the risk of hypoglycemia, *J Emerg Med* 2018;56(4):458–459. **IF 1,224**

BROŽ, J, URBANOVÁ, J, NUNES M, BRUNEROVÁ, L. Diabetes mellitus and hypoglycemia as a complication of intravenous insulin to treat hyperkalemia in the emergency department, *Am J Emerg Med* 2019;4:770–771. **IF 1,911**

BROŽ, J, MALINOVSKÁ, J. Hypoglycemia and Mortality in Critically Ill Patients with Type 2 Diabetes. *Med Princ Pract* 2020;29:99. **IF 1,927**

7.2 Publikace v českých časopisech

BROŽ, J, HOLUBOVÁ, A, MUŽÍK, J, VLASÁKOVÁ, M, MUŽNÝ, M, MENDLOVÁ, A, HOSKOVCOVÁ, L, JANÍČKOVÁ ŽĎÁRSKÁ, D, ARSAND, E, HRONOVÁ, M, URBANOVÁ, J, KVAPIL, M. Dlouhodobé využití telemonitorovacího systému Diani v léčbě diabetes mellitus 1. typu – kazuistika. *Vnitřní lékařství* 2020;66,4:E51-55.

BROŽ, J, MALINOVSKÁ, J, BRUNEROVÁ, L, URBANOVÁ, J. Glukagon v léčbě hypoglykémie – novinky. *Vnitřní lékařství* 2021; 67(2):41–45.

BROŽ, J, RAHELÍČ, D. Selfmonitoring glykemií u pacientů s diabetes mellitus 2. typu léčených inzulínem-poznámka k článku Majerníkové a kol. o vlivu compliance na kompenzaci onemocnění. *Praktický lékař* 2018;5:223.

BROŽ, J, RUŠAVÝ, Z, URBANOVÁ, J, NUNES, AM, BRUNEROVÁ, L. Hypoglykemie zachycená v orálním glukózovém tolerančním testu při screeningu gestačního diabetu mellitu – má nějaký klinický význam? *Česká gynekologie* 2020;85(2):124–130.

BROŽ, J, ŠILHOVÁ, E, BRUNEROVÁ, L et al. Intenzifikovaný režim s analogy inzulínu ke snížení rizika hypoglykémie při sportování pacienta s diabetes mellitus 1. typu. *Kazuistiky v diabetologii* 2009;(Suplementum 1):16–18.

BROŽ, J, ŠILHOVÁ, E, PLÍŠKOVÁ, E et al. Využití titračního algoritmu „Adjust to Target“ při úpravě bolusových dávek u pacienta s diabetes mellitus 2. typu léčeného intenzifikovaným inzulínovým režimem. *Kazuistiky v diabetologii* 2009;7 (Suplementum 1):11–13.

BROŽ, J, URBANOVÁ, J, JANÍČKOVÁ-ŽĎÁRSKÁ, D. Hypoglykémie a diabetes mellitus 1. typu pro praxi, *Postgraduální medicína*, 2013;9:80–81.

BROŽ, J, URBANOVÁ, J, NUNES, M, TUHÁČKOVÁ, M., BRUNEROVÁ, L, JANÍČKOVÁ ŽĎÁRSKÁ, D. Současný pohled na léčbu hypoglykémie. *Vnitřní lékařství* 2019;65(4):61–65.

- BROŽ, J, URBANOVÁ, J.** Fatální hypoglykémie u pacienta s diabetes mellitus 2. typu léčeného deriváty sulfonyurey, *Kasuistiky v diabetologii* 2012;10:23–24.
- BROŽ, J, URBANOVÁ, J.** Hypoglykémie u diabetes mellitus 2. typu – stručný přehled pro klinickou praxi. *Prakt. Lék* 2019;99(2):56–61.
- BROŽ, J, URBANOVÁ, J.** Rámcový pohled na epidemiologii hypoglykémie u diabetes mellitus 1. A 2. typu. *Vnitřní lékařství* 2019;65(4):55–60.
- BROŽ, J.** Maratónský běh a diabetes mellitus 1. typu – rámcový pohled, *Kasuistiky v diabetologii* 2012;10:4–5.
- BROŽ, J.** Maratónský běh, diabetes mellitus 1. typu, kontrola glykemií kontinuálním monitorem, *Kasuistiky v diabetologii* 2012;10:6–8.
- BRUNEROVÁ, L, URBANOVÁ, J, **BROŽ, J.** Hypoglykémie jako symptom adrenální dysfunkce u pacientů s diabetes mellitus – vzácná, ale reálná situace. *Vnitřní lékařství* 2019; 65(4): 69–71.
- MALINOVSKÁ, J, DEJDAROVÁ, V, KUBÍČKOVÁ, B, PIECHA, R, PÍTHOVÁ, P, **BROŽ, J.** Akutní jaterní selhání a hypoglykemie u pacienta s diabetes mellitus 1. typu. *Kasuistiky v diabetologii* 2020;18(3):26–27.
- URBANOVÁ, J, **BROŽ, J.** Hypoglykémie u pacienta s diabetes mellitus 2. typu léčeného kombinací perorálních antidiabetik, *Kasuistiky v diabetologii* 2012;10:27–28.
- URBANOVÁ, J, **BROŽ, J.** Hypoglykémie u pacientky s diabetes mellitus 2. typu a akutním srdečním selháním léčené intenzifikovaným inzulínovým režimem *Kasuistiky v diabetologii* 2012;10:25–26.
- URBANOVÁ, J, BRUNEROVÁ, L, **BROŽ, J.** Léčba hypoglykémie v každodenní praxi. *Prakt. Lék* 2019;99(2):55–58.
- URBANOVÁ, J, MICHALEC, J, **BROŽ, J.** Špičkové technologie v medicíně – vliv nastavení hodnot alarmů u systémů pro kontinuální monitoraci glykemie na metabolickou kompenzaci u diabetiků 1. typu: systematické review. *Vnitř Lék* 2021;67(e6):345–350.

8 SEZNAM VYBRANÝCH PUBLIKOVANÝCH ČLÁNKŮ BEZ VZTAHU K TÉMATU DISERTACE

8.1 Výběr z článků v časopisech s impakt faktorem dle Web of Science

BROŽ, J, BRABEC, M, JANÍČKOVÁ ŽĎÁRSKÁ, D, FEDÁKOVÁ, Z, POSPÍŠILOVÁ, L, YOU, J Y, DONIČOVÁ, V, HLAĎO, P, RAHELIC, D, KVAPIL, K, POLÁK, J. Fear of driving license withdrawal in insulin-treated diabetes mellitus patients negatively influences their decision to report severe hypoglycemic events to physicians, *Patient Preference and Adherence* 2015;9:1367–1370. **IF 1,718**

BROŽ, J, HOLUBOVÁ, A, VLASÁKOVÁ, M, MUŽÍK, J, BRABEC, M, RAHELIC, D. A commentary on Glucose Self-monitoring in Non-Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care Settings: A Randomized Trial by Young LA, Buse JB, Weaver MA, Vu MB, Mitchell CM, Blakeney T, et al. *JAMA Intern Med* 2017;177:920–929. *Front Endo* 2018; <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00389> **IF 3,634**

BROŽ, J, JANÍČKOVÁ ZDARSKA, D, URBANOVÁ, J, PIŤHOVÁ, P, DONIČOVÁ, V, PÁLOVÁ, S, PELECHOVÁ, B, SMRŽOVÁ, A, KVAPIL, M. Insulin Management of Patients with Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Admitted to Hospital: Titration Patterns and Frequency of Hypoglycemia as Results of a Prospective Observational Study (Hospital Study). *Diabetes Therapy* 2021;12(7),1799–1808. **IF 2,945**

BROŽ, J, JANÍČKOVÁ ZDARSKA, J, URBANOVA, J, BRABEC, M, KRIVSKA, B, DONICOVA, V, STEPANOVA, R, MARTINKA, E, KVAPIL, M. Current level of glycemetic control and clinical inertia in subjects using insulin for the treatment of type 1 and type 2 diabetes in the Czech Republic and the Slovak Republic: results of a multinational, multicentre observational survey (DIAINFORM). *Diab Therapy* 2018;9:1897–1906. **IF 2,827**

BROŽ, J, JANÍČKOVÁ ŽĎÁRSKÁ, D, STEPANOVA, R, KVAPIL, M. Addition of Basal Insulin to Oral Antidiabetic Agents in Patients with Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Leads to Improved HbA1c Levels – Metabolic Control, Frequency of Hypoglycemia and Insulin Titration Analysis as Results of a Prospective Observational Study (BALI). *Diab Therapy* 2019;10(2):663–672. **IF 3,189**

BROŽ, J, MALINOVSKÁ, J, NUNES, MA, KUČERA, K, ROŽEKOVÁ, K, ŽEJGLICOVÁ, K, URBANOVÁ, J, JENŠOVSKÝ, M, BRABEC, M, LUSTIGOVÁ, M. Prevalence of Diabetes and Prediabetes and

- its Risk Factors in Adults aged 25–64 in the Czech Republic: A Cross Sectional Approach. *Diab Res Clin Pract* 2020;170:108470. **IF 5,602**
- BRUNEROVA, L, RAHELIĆ, D, CERIELLO, A, **BROZ, J**. Use of Oral Antidiabetic Drugs in the Treatment of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): a minireview. *Diabetes Metab Res Rev* 2018;34(1):e2940. **IF 4,758 (Q1/první decil)**
- GONZALEZ-RIVAS, JP, MECHANICK, JI, INFANTE-GARCIA, MM, MEDINA-INOJOSA, JR, PAVLOVSKA, JR, HLINOMAZ, O, ZAK, P, KUNSOVA, S, NIETO-MARTINEZ, R, SKLADANÁ, M, **BROŽ, J**, PANTALEON HERNANDEZ, J, LOPEZ-JIMENEZ, F, STOKIN, GB. Prevalence of Dysglycemia-Based Chronic Disease (DBCD) in European Population: A New Paradigm to Address Diabetes Burden. The Kardiovize Study. *Endocrine Practice* 2021; 27:455–462. **IF 3,443**
- HANSEN, AH, BRADWAY, M, **BROZ, J**, CLAUDI, T, HENRIKSEN, Ø, WANGBERG, SC, ÅRSAND, E. Inequalities in the Use of Electronic Health Between Socio-Economic Groups Among Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes: Cross-Sectional Study. *J Med Internet Res* 2019;21(5):e13615. **IF 5,034 (Q1/první decil)**
- HANSEN, AH, **BROZ, J**, CLAUDI, T, ÅRSAND, E. Relations between the use of eHealth and the use of general practitioner and somatic specialist visits in patients with type 1 diabetes: A cross-sectional study. *J Med Internet Res* 2018;20(11):e11322. **IF 4,945 (Q1/první decil)**
- JANÍČKOVÁ ŽĎÁRSKÁ, D, HONĚK, P, PAVLÍK, T, KVAPIL, M, **BROZ, J**. Retrospective analysis of postprandial glycaemia in relation to metabolic compensation and other observed parameters in outpatients with diabetes mellitus in the Czech Republic. *Diab Ther* 2018; 9(2):665–672. **IF 2,887**
- MALÁ, Š, POTOCKOVA, V, HOSKOVCOVA, L, PITHOVA, P, BRABEC, M, KULHANKOVA, J, KEIL, R, RIEDLBAUCHOVA, L, **BROŽ, J**. Cardiac autonomic neuropathy may play a role in pathogenesis of atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2017;134:39–144. **IF 2,548**
- NUNES, M, LUKÁČ, O, KUČEROVÁ, K, KVAPIL, M, **BROŽ, J**. Prevalence of diabetes mellitus among Roma populations – a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2018;15(11):2607. **IF 2,468**
- PAVLOVSKA, JR, POLCROVÁ, A, MECHANICK, JI, **BROŽ, J**, INFANTE-GARCIA, MM, NIETO-MARTINEZ, R, MARANHO NIETO, GA, KUNSOVA, S, SKLADANÁ, M, NOVOTNY, JS, PIKHART,

- H, URBANOVÁ, J, STOKIN, GB, MEDINA-INOJOSA, JR, MEDINA-INOJOSA JR, GONZALEZ-RIVAS, JP. Dysglycemia and Abnormal Adiposity Drivers of Cardiometabolic-Based Chronic Disease in the Czech Population: Biological versus Cultural/Social Determinants of Health. *Nutrients* 2021;13:2338. **IF 5,7**
- URBANOVÁ, J, BRUNEROVÁ, L, **BROŽ, J.** Hidden MODY – Looking for a needle in a haystack. *Front Endo* 2018; doi: 10.3389/fendo.2018.00355. **IF 3,634**
- URBANOVÁ, J, BRUNEROVÁ, L, NUNES, AM, **BROŽ, J.** Identification of MODY among patients screened for gestational diabetes – a clinician's guide". *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2020;302(2):305–314. **IF 2,344**
- VEJTASOVÁ, V, LUSTIGOVÁ, M, URBANOVÁ, J., ŽEJGLICOVÁ, K, MALINOVSKÁ, J, JANÍČKOVÁ ZDARSKA, D, BRUNEROVÁ, L., KUČERA, K, **BROŽ, J.** Prevalence a kontrola arteriální hypertenze v populaci 25–64 let v České republice s ohledem na pacienty s diabetes mellitus. *Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie* 2021;70(4):247–252. **IF 0,44**