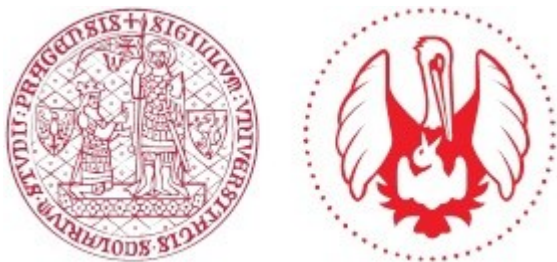


Univerzita Karlova

2. lékařská fakulta

Doktorský studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Jan Brož

Hypoglykemie jako limitace léčby u diabetes mellitus

Hypoglycemia as a limitation of treatment of diabetes mellitus

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

Praha, 2022

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 28. 2. 2022

Jan BROŽ

Poděkování

Vyjadřuji své poděkování všem, kteří mi svými návrhy, radami, připomínkami a odbornými materiály pomohli k vypracování disertační práce. Děkuji mému školiteli panu prof. MUDr. Milanovi Kvapilovi, CSc., za cenné rady, konzultace, trpělivost a snahu mi pomoci nejen při řešení mé disertační práce, ale také po celou dobu mého doktorského studia. Rád bych poděkoval Ing. Markovi Brabcovi, Ph.D., ze ČSAV za analýzu a statistické zpracování dat a doc. MUDr. Janu Polákovi, Ph.D., z 3. LF UK Praha za cenné rady a pomoc při řešení úlohy.

ABSTRAKT

BROŽ, Jan. *Hypoglykemie jako limitace léčby u diabetes mellitus*. [Hypoglycemia as a limitation of treatment of diabetes mellitus]. Praha, 2022. 100 stran. Disertační práce. Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Interní klinika 2. LF UK a FN Motol v Praze. Školitel Kvapil, Milan.

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 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 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, 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

BROŽ, Jan. *Hypoglycemia as a limitation of treatment of diabetes mellitus*. Prague, 2022. 100 pages. Dissertation thesis. Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine. Supervisor Kvapil, Milan.

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

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
HR _{max}	maximální tepová frekvence
HR _{rest}	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	10
1.1	Rámcový význam glukózy v organismu	10
1.2	Hodnoty glykemie u zdravých osob	10
1.2.1	Glykemie ve fetálním období.....	10
1.2.2	Glykemie u novorozence	10
1.2.3	Glykemie u dospělých bez poruchy glukózového metabolismu.....	11
1.3	Definice onemocnění diabetes mellitus	11
1.3.1	Aktuální klasifikace a diagnostika diabetes mellitus	11
1.3.2	Prevalence diabetes mellitus	13
1.3.3	Léčba diabetes mellitus	13
1.3.4	Nebezpečí diabetu.....	14
1.3.4.1	Hodnocení výsledků léčby diabetu (metabolická kontrola onemocnění)	15
1.4	Hypoglykemie.....	20
1.4.1	Definice hypoglykemie	20
1.4.2	Dopady hypoglykemie na organismus	21
1.4.3	Obrana organismu proti hypoglykémii	21
1.4.4	Rizikové faktory hypoglykemie.....	22
1.4.5	Epidemiologie hypoglykemie u DM.....	23
1.4.5.1	Epidemiologie hypoglykemií u DM1 T.....	23
1.4.5.2	Epidemiologie hypoglykemií u DM2 T.....	25
1.5	Léčba hypoglykemie.....	29
1.5.1	Léčba hypoglykemie samotným pacientem	29
1.5.2	Léčba těžké hypoglykemie jinou osobou.....	35
1.5.3	Léčba těžké hypoglykemie v profesionálních podmínkách (RZS, nemocnice)	36
1.6	Fyzická aktivita jako rizikový faktor hypoglykemie	38
1.6.1	Základní principy fyziologie fyzické zátěže	38
1.6.1.1	Fyziologie svalové kontrakce	38
1.6.2	Energetické přesuny v organismu při fyzické zátěži	39
1.6.2.1	Zdroje energie	39
1.6.3	Základní zásobní energetické zdroje.....	42

1.6.3.1	Glykogen.....	42
1.6.3.2	Tuk	43
1.6.3.3	Proteiny	43
1.6.4	Novotvorba glukózy – glukoneogeneze.....	43
1.6.5	Využívání jednotlivých živin v průběhu fyzické zátěže	45
1.6.6	Regulace koncentrace glukózy v krvi během fyzické zátěže	47
1.6.6.1	U zdravých osob	47
1.6.6.2	U osob s DM1T	47
1.6.7	Regenerace glykogenové zásoby	48
1.7	Inzulin Neutral Protamin Hagedorm (NPH) a inzulin glargin	49
1.7.1	NPH inzulin.....	49
1.7.2	Inzulin glargin	49
1.7.3	Smysl náhrady NPH inzulinu inzulinem glargin v léčbě diabetu	49
2	CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY	51
2.1	Cíle práce	51
2.1.1	Část I.....	51
2.1.1.1	Východiska pro stanovení cíle a hypotéz	51
2.1.1.2	Cíl práce	51
2.1.1.3	Hypotézy.....	51
2.1.2	Část II.....	52
2.1.2.1	Východiska pro stanovení cíle a hypotéz	52
2.1.2.2	Cíl práce	52
2.1.2.3	Hypotézy.....	52
3	PROVEDENÍ PRÁCE	53
3.1	Část I.....	53
3.1.1	Metody.....	53
3.1.1.1	Rámcový design studie.....	53
3.1.1.2	Definice hypoglykemie ve studii	53
3.1.1.3	Vstupní kritéria pro účastníky studie	54
3.1.1.4	Provedení studie.....	54
3.1.1.5	Statistická analýza	55
3.1.2	Výsledky studie.....	55
3.1.2.1	Charakteristika studijních subjektů.....	55
3.1.2.2	Průběh studie	56

3.1.2.3	Hodnoty koncentrace glukózy v průběhu studie	57
3.1.3	Diskuse.....	62
3.1.4	Závěr	67
3.2	Část II.....	67
3.2.1	Metody.....	67
3.2.1.1	Rámcový design studie.....	67
3.2.1.2	Vstupní a vylučovací kritéria pro účastníky studie.....	68
3.2.1.3	Plánované výstupy studie	69
3.2.1.4	Statistické zpracování dat	70
3.2.2	Výsledky	71
3.2.2.1	Charakteristika studijní populace	71
3.2.2.2	Hodnoty glykemie a HbA _{1c}	71
3.2.2.3	Podíl času stráveného v jednotlivých rozmezích glykemií.....	72
3.2.2.4	Frekvence hypoglykemií podle CGM	73
3.2.2.5	AUC z hodnot glykemie měřených CGM	73
3.2.2.6	Variabilita glykemií	73
3.2.3	Diskuse.....	74
3.2.4	Závěr	75
4	ZÁVĚR/SUMMARY.....	76
5	LITERATURA	78
6	SEZNAM PUBLIKOVANÝCH ČLÁNKŮ SE VZTAHEM K TÉMATU DISERTACE	95
6.1	Publikace v zahraničních časopisech	95
6.2	Publikace v českých časopisech	97
7	SEZNAM PUBLIKOVANÝCH ČLÁNKŮ BEZ VZTAHU K TÉMATU DISERTACE	99
7.1	Výběr z článků v časopisech s impakt faktorem dle Web of Science	99

1 ÚVOD

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 inzulínu, jaterního selhání, deficitu kontraregulačních hormonů, malnutrice, ale i dalších onemocnění (Škrha Jr, 2020).

Relativně častá je však hypoglykemie u pacientů s diabetem, kde se objevuje jako komplikace léčby tohoto onemocnění především tehdy, je-li do léčby zařazen inzulín 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 neodhadnutí poměru inzulín/obsah sacharidů v jídle, nedojedení plánované dávky jídla, chyba v aplikaci inzulínu či perorálních antidiabetických léků a další, jež jsou zmíněny dále v textu. 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).

1.2 Hodnoty glykemie u zdravých osob

1.2.1 Glykemie ve fetálním období

Od přibližně 20. gestačního týdne je koncentrace glukózy v plasmě fétu přibližně o 0,5 mmol/l nižší než v plasmě matky. Glukóza pokrývá z 80 % energetickou potřebu fétu, zbylých 20 % je kryto laktátem, aminokyselinami a glycerolem. Za normálních okolností ve fétu neprobíhá glukoneogeneze ani glykogenolýza, ale v případě potřeby (při prolongovaném sníženém přísunu glukózy) je možné ji zahájit (Rao et al., 2013).

1.2.2 Glykemie u novorozence

Po narození dochází k fyziologickému poklesu glykemie, která může v období 2–4 hodin po porodu poklesnout až k 1,4 mmol/l či vzrůst až k 6,2 mmol/l (Hoseth et al., 2000, Hawdon et al., 1992). Nicméně v průběhu 72 hodin se za normálních okolností hodnota glykemie u novorozence ustálí v mezích 3,5–5,5 mmol/l (Hawdon et al., 1992).

1.2.3 Glykemie u dospělých bez poruchy glukózového metabolismu

Tyto hodnoty nalačno se u osob bez alterace glukózového metabolismu udržují i dále v průběhu života a mírně kolísají zejména s ohledem na příjem potravy či fyzickou aktivitu. Například ve studii kontinuální monitorace glykemie u 153 osob bez poruchy glukózového metabolismu ve věku od 7 do 80 let byla ve skupině do 60 let věku průměrná hodnota koncentrace glukózy v rozpětí 5,4–5,5 mmol/l, u osob nad 60 let pak 5,8 mmol/l. V celé skupině odpovídal čas, kdy byla koncentrace vyšší než 7,8 mmol/l, 2,1 % z celkové doby měření, pod hodnotou 3,9 mmol/l pak 1,1 % (Shah et al., 2019).

V případě poruch glukózového metabolismu (prediabetes, diabetes), které jsou v populaci České republiky přítomny u více než 10 % osob (Brož et al., 2020), dochází ke zvyšování glykemie.

1.3 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).

1.3.1 Aktuální klasifikace a diagnostika diabetes mellitus (ADA, 2021)

1. Diabetes mellitus 1. typu (DM1T) (snížená a postupně zcela vymizelá sekrece inzulinu související s autonomní destrukcí beta-buněk).
2. Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) (progredující porucha sekrece inzulinu a inzulinová rezistence).
3. Ostatní specifické typy diabetu (MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), onemocnění zevně sekretorické části pankreatu, endogenní hyperkortizolismus, léčba některými typy léčiv a další – viz Tab. 1).
4. Gestační diabetes (diabetes vzniklý v souvislosti s těhotenstvím).

Kritéria diabetu včetně diabetu gestačního jsou shrnuta v Tab. 2 a Tab. 3.

Tab. 1 Klasifikace diabetes mellitus

Diabetes mellitus
1) Diabetes mellitus 1. typu
<i>a) imunitně podmíněný</i>
<i>b) idiopatický</i>
2) Diabetes mellitus 2. typu
3) Ostatní specifické typy diabetu
<i>a) genetický defekt funkce B buněk</i>
<i>b) genetické defekty účinku inzulínu</i>
<i>c) onemocnění exokrinního pankreatu</i>
<i>d) endokrinopatie</i>
<i>e) chemicky a léky indukovaný diabetes</i>
<i>f) infekce</i>
<i>g) neobvyklé formy imunologicky podmíněného diabetu</i>
<i>h) jiné genetické syndromy asociované s diabetem</i>
4) Gestační diabetes mellitus

Adaptováno podle (ADA, 2021)

Tab. 2 Kritéria pro diagnózu diabetes mellitus

Diabetes mellitus může být diagnostikován třemi způsoby
1) glykemie na lačno $\geq 7,0$ mmol/l
nebo
2) glykemie ve 120. minutě OGTT (orální glukózový toleranční test) $\geq 11,1$ mmol/l
OGTT by měl být prováděn při zátěži 75 g glukózy standardním způsobem
nebo
3) $HbA_{1c} \geq 48$ mmol/mol*
4) přítomnost klasických příznaků DM + náhodná glykemie $\geq 11,1$ mmol/l
Klasické příznaky zahrnují především polyurii, polydipsii a váhový úbytek nejasné příčiny.
Náhodná glykemie je hodnota naměřená kdykoli během dne bez ohledu na příjem potravy.

* Test je jako průkaz diabetu dosud uznáván pouze Americkou diabetickou asociací.

Adaptováno dle (ADA, 2021)

Tab. 3 Screening a kritéria gestačního diabetu

	I. Fáze screeningu	II. Fáze screeningu
Indikace	Všechny těhotné ženy	Všechny těhotné ženy s negativním výsledkem v I. fázi screeningu (popř. ty, které jej nepodstoupily)
Termín provedení	Do 14. týdne	24. až 28. týden
Výsledek testu svědčící pro GDM	Glykemie nalačno opakovaně $\geq 5,1$ mmol/l	Glykemie nalačno opakovaně $\geq 5,1$ mmol/l Glykemie v 60. minutě oGTT ≥ 10 mmol/l Glykemie v 60. minutě oGTT $\geq 8,5$ mmol/l

Poznámka: GDM – gestační diabetes; oGTT – orální glukózový toleranční test

Adaptováno dle doporučení (ADA, 2021; Anderlová et al., 2014)

1.3.2 Prevalence diabetes mellitus

Podle údajů International Diabetes Federation je ve věkové skupině 20–79 let na celém světě diagnostikováno přibližně 463 milionů pacientů s DM, podle prognostického modelu vydaného touto federací lze předpokládat, že jejich počet v roce 2045 vzroste až k 700 milionům (IDF, 2019).

V České republice (ČR) bylo v roce 2017 registrováno 991 866 pacientů s DM (Kvapil, 2019), což při počtu obyvatel ČR (k 1. 1. 2018) 10 610 055 představuje prevalenci 9,35 % obyvatel. Podle aktuálních znalostí je DM2T příčinou více než 90 % zachycených onemocnění (Bullard et al., 2018). Ve věkové skupině 25–64 let bylo v letech 2014/2015 přítomno 9,6 % pacientů s DM a 27,8 % s prediabetem (Brož et al., 2020).

Podle dat ÚZIS bylo v roce 2017 v ČR registrováno 63 669 pacientů s DM1T (0,6 % z populace) a 13 679 pacientů se sekundárním diabetem (0,3 % z populace). Přesná prevalence podtypů sekundárního diabetu ani MODY není známa.

Prevalence gestačního diabetu mellitus se s ohledem na použitá kritéria pohybuje mezi 14–32 % ze všech těhotných (Anderlová et al., 2014).

1.3.3 Léčba diabetes mellitus (Pelikánová, 2018)

U DM1T je v léčbě podáván inzulin, nejčastěji ve 4 denních dávkách. Původně užívaný lidský inzulin v podobě krátkodobě (podáván před hlavními jídly) a dlouhodobě (podáván na noc) působících přípravků je ve vyspělých zemích téměř zcela nahrazen inzulinovými analogy, jež některými svými vlastnostmi (především stabilnější hladina v krvi a optimálnější farmakokinetický profil) lidský inzulin předčí.

U DM2T je, kromě režimových opatření směřujících k redukci hmotnosti a zvýšení pohybových aktivit, v léčbě onemocnění používáno několik tříd léčiv (metformin, deriváty sulfonylurey, glitazony, léky založené na účinku GLP-1, glifloziny, inhibitory glukosidáz), která jsou v průběhu léčby podávána i v kombinaci. V případě, že jejich kombinace k metabolické kontrole onemocnění nepostačuje, je přidán inzulin.

U ostatních typů diabetu je užíváno některé z výše uvedených léčiv či jejich kombinace.

1.3.4 Nebezpečí diabetu (Pelikánová, 2018)

S onemocněním diabetes mellitus jsou spojeny dlouhodobé a krátkodobé komplikace.

Dlouhodobé komplikace

Specifické komplikace

Hyperglykemie v delším časovém horizontu vede ke tkáňovým změnám zejména v oblasti drobných cév (mikroangiopatie), ledvin a periferních nervů, jež se projevují jako diabetická retinopatie, nefropatie a polyneuropatie. Výsledkem těchto změn může být slepota či selhání ledvin.

Nespecifické komplikace

Do této kategorie řadíme především aterosklerózu projevující se klinicky především v podobě kardiovaskulárních onemocnění (ischemické choroby srdeční a dolních končetin, cévní mozková příhoda).

Krátkodobé komplikace

Hyperglykemické koma

Je spojeno s déletrvajícím nedostatkem inzulinu v těle, který vede k akcentované hypoglykemii, která ústí v koma. V případě, že jde o absolutní nedostatek inzulinu, obvykle dochází též k rozvoji ketoacidózy (hyperglykemické ketoacidotické koma), v případě, že jde o nedostatek relativní, obvykle ketoacidoza přítomna nebývá (hyperglykemické neketoacidotické koma).

Hypoglykemie

Znamená pokles glykemie pod dolní hranici normy. Je nežádoucím vedlejším efektem některých antidiabetických léků.

Prevence dlouhodobých komplikací spočívá v léčbě diabetu jednak snahou pozitivně ovlivnit životní styl pacienta, ale také v podávání medikamentů. Vedlejším účinkem některých léků, jak bylo výše uvedeno, může být hypoglykemie.

1.3.4.1 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, jejich 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. Jeho podstatou je stanovení množství hemoglobinu, které je glykováno, tedy na němž je navázána glukóza. Míra této glykace odpovídá hodnotám glykemie (matematicky představuje jejich integrální počet v příslušném čase), ve kterých se pacient pohyboval před odběrem krve (Weykamp, 2013). Vzhledem k tomu, že životnost červené krvinky je limitována (v normálním případě činí 110–120 dnů), tak doba, o které hodnota aktuálního HbA_{1c} vypovídá, jsou přibližně 1–3 měsíce před odběrem. HbA_{1c} je frakcí glykovaného hemoglobinu, který je glykovan výhradně glukózou a ne ostatními hexózy, a proto se v posledních letech používá jako přesnější marker než dříve používaný celkový glykovaný hemoglobin HbA_{1a-d} (120) (Franco, 2009). Cíle léčby stran hodnoty HbA_{1c} jsou uvedeny v Tab. 4.

Rámcový pohled na výsledky léčby diabetu v České republice

V průřezové observační studii zahrnující 1 459 diabetiků z české a slovenské populace dosahovalo z hlediska doporučených hodnot uspokojivé hladiny HbA_{1c} < 53 mmol/mol (< 7 %) jen 29,9 % pacientů s DM1T a 33,4 % pacientů s DM2T (Brož et al., 2018). Jiná průřezová observační studie z České republiky zahrnující 1 055 pacientů s DM2 analyzovala také hladinu postprandiální glukózy (optimální hodnota < 7,5 mmol/l

zjištěna u 19,9% pacientů) a hladiny glukózy nalačno (optimální hodnota < 6 mmol/l zjištěna u 23,7% pacientů) (Janičková Žďárská et al., 2018). Další práce z našeho prostředí ukázala, že zahájení inzulínoterapie u pacientů s DM2T je provedeno při relativně vysoké hodnotě HbA_{1c} 77,2 ± 15,1 mmol/mol (Brož et al., 2019).

Průměrná hodnota HbA_{1c} u pacientů s DM2T, bez ohledu na typ léčby, hospitalizovaných pro dekompenzaci onemocnění k převodu či úpravě inzulínoterapie byla při přijetí 95,9 ± 24,38 mmol/mol (Brož et al., 2021). Z uvedených dat lze usuzovat, že kompenzace DM u nás není u velké části diabetiků dostatečná.

Tab. 4 Cíle léčby u dospělých pacientů s onemocněním diabetes mellitus

Parametry	Hodnoty*
Glykemie nalačno (mmol/l)	4,0–6,0 (<8,0)
Glykemie 1–2 hod po jídle (mmol/l)	5,0–7,5 (<9,0)
HbA _{1c} (mmol/mol)	< 45 (<60)

* Cíle léčby mají být stanoveny vždy individuálně. V závorkách jsou uvedeny rámcové doporučené hodnoty pro pacienty s vysokým kardiovaskulárním rizikem, tyto hodnoty je však vhodné nastavit individuálně. Hodnoty glykemie jsou udávány pro plnou kapilární krev (selfmonitoring).

Převzato z (ČDS, 2020)

Variabilita glykemií

Vezmeme-li v úvahu, že hodnota HbA_{1c} odpovídá integrálnímu počtu z glykemií v čase (tedy velikosti plochy pod glykemickou křivkou), pak totožnou hodnotu HbA_{1c} můžeme dostat za mnoha různých okolností. Při určitém zjednodušení např. platí, že hypotetický jedinec, jehož glykemie by se v čase pohybovala stále na jedné hodnotě glykemie (vezmeme například hodnotu 6,0 mmol/l), může dosáhnout hodnoty HbA_{1c} zcela shodné, jako někdo jiný, jehož hodnoty glykemie stran amplitudy výkyvu a jejich časové periodicity rovnoměrně kolem hodnoty 6,0 mmol/l oscilují. Dokonce, opět za určitého zjednodušení, lze předpokládat, že takových jedinců se stejnou hodnotou HbA_{1c} může být celá řada, ale jeden od druhého se budou lišit právě velikostí amplitud a jejich časovou periodicitou. Jinými slovy řečeno, hodnota HbA_{1c} je významným hodnotícím parametrem, ale má své limitace a toto je jedna z nich.

Proto je třeba vždy HbA_{1c} posuzovat v kontextu v selfmonitoringu získaných glykemií, popřípadě záznamu kontinuálního monitoru, a zejména se tázat a na záznamech hledat eventuální hypoglykemie. Pacient s vysokou variabilitou glykemií (velké amplitudy rozkyvu) bude pravděpodobně mít více hypoglykemií a takový pacient, který navíc

hypoglykemie hůře poznává, nám je sám nebude reportovat. Některé práce dokonce nabízejí, že variabilita glykemií je dalším rizikovým faktorem rozvoje mikrovaskulárních komplikací a aktuálně je k cílům léčby vedle doporučených hodnot HbA_{1c} připojena i hodnota variability glykemií (Ceriello et al., 2019; Šoupal et al., 2014; Hinzman et al., 2012).

K hodnocení variability je k dispozici celá řada matematických metod (například SD = standardní odchylka, CV = variační koeficient, MAGE = mean amplitude of glycemie excursions, CONGA = continuous overlapping net glycemie 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. Bez nich není lékař schopen pacientovi adekvátně a dostatečně přesně poradit, kde je nutné léčbu upravit, aby v případě ne zcela ideálních výsledků HbA_{1c} došlo ke zlepšení. Doporučená frekvence měření osobním glukometrem je u pacientů s DM1T minimálně 4× denně (Czupryniak et al., 2014).

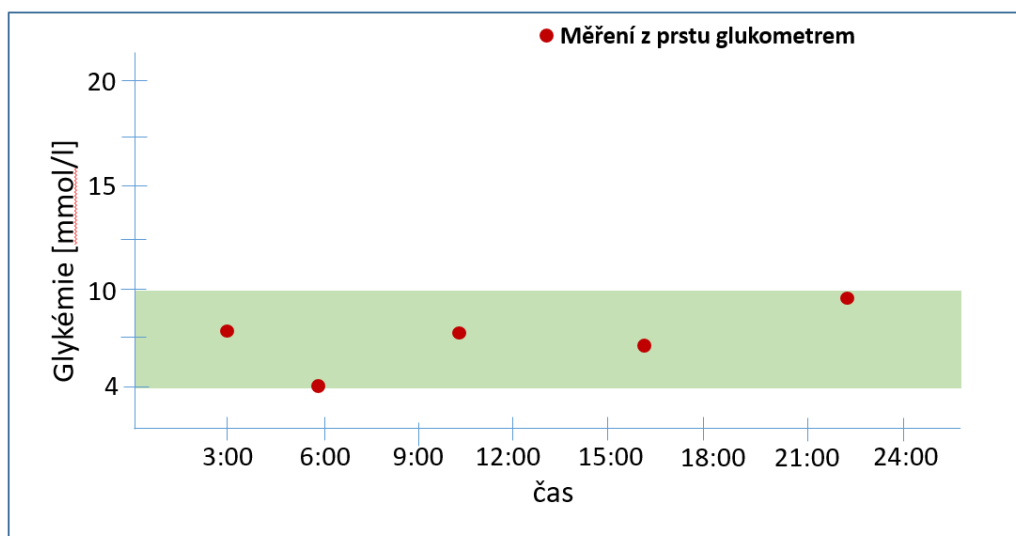
Kontinuální monitorace glykemie

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). Většinu systémů je nutné kalibrovat vložením hodnoty kapilární glykemie získané pomocí klasického glukometru. Veškeré aktuálně dostupné přístroje pro CGM (měřící v reálném čase) jsou vybaveny možností nastavení alarmu s ohledem na blížící se hypoglykémii a hyperglykémii. Některé systémy lze používat i v zaslepeném modulu, kdy pacient nevidí aktuální hodnoty glykemie. Ty jsou později zobrazeny příslušným programem po stažení do počítače.

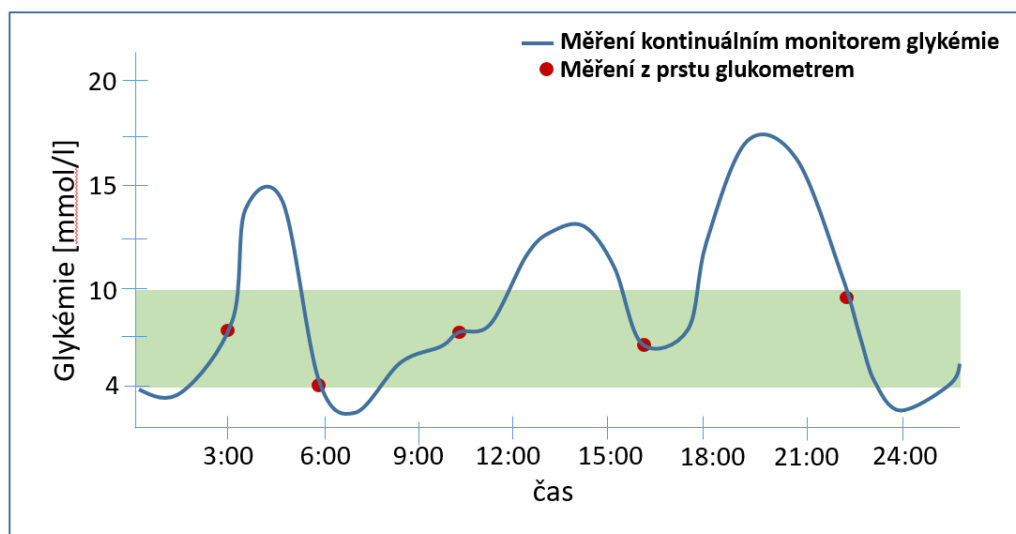
Díky podrobnému záznamu vývoje glykemií během celého dne, nabízí CGM možnost daleko přesněji upravovat dávkování inzulínu, ale také získat několik užitečných parametrů, které umožňují výsledky měření glykemie interpretovat v delším horizontu. Mezi těmito parametry se ukázal jako významný indikátor glykemické kompenzace tzv. čas v cílovém rozmezí (Time-In-Range – TIR) 3,9–10,0 mmol/l (Urbanová et al., 2020).

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), TIR je znázorněno na Obr. 3.



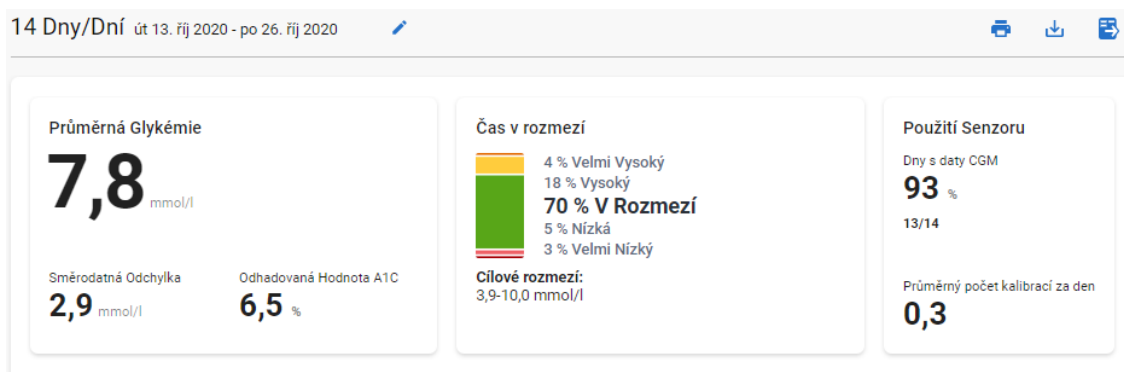
Obr. 1 Glykemický profil vytvořený ze změřených glykemií z kapilární krve pomocí osobního glukometru

Adaptováno podle (Urbanová et al., 2020)



Obr. 2 Glykemický profil zobrazený kontinuálním monitorem glykemie

Adaptováno podle (Urbanová et al., 2020)



Obr. 3 Příklad zobrazení TIR (čas v rozmezí) prostřednictvím softwaru pro vyhodnocování dat z CGM Dexcom Clarity
Adaptováno podle (Urbanová et al., 2020)

Tab. 5 Doporučené cílové hodnoty časů v cílovém rozmezí u dospělých pacientů s diabetem 1. a 2. typu, starších či rizikových jedinců s diabetem

Skupina pacientů s diabetem	TIR		TBR		TAR	
	% záznamu; času za den	Cílové pásmo	% záznamu; času za den	Pod cílovým pásmem	% záznamu; času za den	Nad cílovým pásmem
1. typ*, 2. typ	> 70 %; > 16 h, 48 min	3,9–10,0 mmol/l	< 4 %; < 1 h;	< 3,9 mmol/l	< 25 %; < 6 h;	> 10,0 mmol/l
			< 1 %; < 15 min	< 3,0 mmol/l	< 5 %; < 1 h, 12 min	> 13,9 mmol/l
Starší a riziková pacientů 1. a 2. typem diabetu	> 50 %; > 12 h	3,9–10 mmol/l	< 1 %; < 15 min	< 3,9 mmol/l	< 10 %; < 2 h, 24 min	> 13,9 mmol/l

* Pro věk < 25 let, a pokud je cílový glykovaný hemoglobin 58,5 mmol/mol, nastavte cílový TIR na přibližně 60 %.

Mezi vysoce rizikové jedince patří osoby s vysokým rizikem komplikací, komorbiditami (např. kognitivním deficitem, renálním postižením, onemocněním kloubů, osteoporózou, frakturami a kardiovaskulárními chorobami) a ti vyžadující asistenční péči, jež může komplikovat léčebný režim. U vysoce rizikových/starších pacientů je z důvodu zvýšeného rizika hypoglykemií doporučen konzervativní přístup s důrazem na snížení času stráveného < 3,9 mmol/l a vyvarování se vysoké hyperglykemií.

Adaptováno podle (Battelino et al., 2019; Urbanová et al., 2020)

1.4 Hypoglykemie

1.4.1 Definice hypoglykemie

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 hypoglykémii 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).

Hypoglykemie u pacientů s DM je jedním z řady činitelů ovlivňujících výsledky metabolické kontroly onemocnění, vyvolává nepříjemné pocity, zvyšuje riziko zranění a může způsobit i smrt, hypoglykemie je nežádoucím účinkem některých antidiabetik. Hypoglykemie je spojená především s léčbou inzulinem, deriváty sulfonylurey a glinidy. Ostatní antidiabetické léky, jsou-li podávány samostatně či v kombinaci mezi sebou, dle současných znalostí hypoglykémii pravděpodobně ve větší míře nezpůsobují. Jsou-li však podány v kombinaci s lékem z prvních tří uvedených skupin, mohou její riziko zvyšovat (International Hypoglycaemia Study Group, 2017; Amiel, 2021).

Z klinických i studijních důvodů dělíme hypoglykemie do několika kategorií, kterými jsou hypoglykemie těžká, hypoglykemie symptomatická dokumentovaná, hypoglykemie symptomatická pravděpodobná, hypoglykemie asymptomatická a pseudohypoglykemie (Tab. 6) (Seaquist et al., 2013; International Hypoglycaemia Study Group, 2017).

Tab. 6 Klasifikace hypoglykemií

Hypoglykemie těžká	Hypoglykemie, kdy je nutná pomoc další osoby (pacient není schopen sám adekvátně zareagovat)
Hypoglykemie symptomatická dokumentovaná	Hypoglykemie charakterizovaná svými příznaky a potvrzená měřením glykemie
Hypoglykemie symptomatická pravděpodobná	Přítomny příznaky hypoglykemie, avšak bez současného přeměření glykemie
Hypoglykemie asymptomatická	Hypoglykemie potvrzená měřením glykemie, avšak proběhlá, aniž by pacient pocíťoval její příznaky
Pseudohypoglykemie	Situace charakterizovaná příznaky hypoglykemie, avšak je naměřena hodnota glykemie vyšší než 3,9 mmol/l

Adaptováno podle (International Hypoglycaemia Study Group, 2017; Seaquist et al., 2013)

1.4.2 Dopady hypoglykemie na organismus

Hypoglykemie se negativně dotýká organismu v mnoha směrech. Nejdůležitější dopady jsou v Tab. 7.

Tab. 7 Nejdůležitější dopady hypoglykemie na organismus

<p>Akutní dopady</p> <p>Neurologické: akutní zhoršení kognitivních a rozhodovacích funkcí</p> <p>Kardiovaskulární: tachykardie, arytmie, prodloužený QT interval, bradykardie, endoteliální dysfunkce, koagulopatie</p> <p>Kumulativní</p> <p>Neurologické: chronické zhoršení kognitivních a rozhodovacích funkcí, syndrom zhoršeného rozpoznávání hypoglykemie</p> <p>Psychologické a sociální dopady: obava z hypoglykemie vedoucí k uvolnění léčby, ztráta řídičského průkazu, rodinné dopady, např. omezení přístupu dětem/vnoučatům</p> <p>Ekonomické dopady: omezení stran zaměstnání, náklady na zdravotní péči</p>

Adaptováno podle (Amiel, 2021)

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 řídičského průkazu (Amiel, 2021).

1.4.3 Obrana organismu proti hypoglykemii

U zdravého jedince se na udržení glykemie v mezích normy podílí komplexní hormonální systém, jenž zasahuje v případě blížící se hypoglykemie, využity jsou i zásoby glykogenu (o těch bude pojednáno v další části práce). Při poklesu glykemie je využita možnost rychlého snížení sekrece inzulínu a navýšení sekrece tzv. kontraregulačních hormonů tedy glukagonu, katecholaminů, kortizolu a růstového hormonu. Výsledkem těchto aktivit je buď zvýšený přísun glukózy do krve z jater, nebo její snížená utilizace periferními tkáněmi. Tyto mechanismy jsou zodpovědné za to, že zdravý člověk za běžných okolností hypoglykemii nezažívá (Goodwin, 2010; Rizza et al., 1979).

Kontraregulační odpověď organismu je spuštěna z hypotalamu, kde jsou umístěny receptory schopné zaznamenávat pokles glykemie a řídit hormonální mechanismy tak, aby byla udržena normoglykemie (Stanley, 2019).

U pacienta s DM je tento vůči hypoglykémii obranný mechanismus narušen snížením či úplnou absencí sekrece inzulínu, který je buď dodáván externě, či je jeho výroba stimulována léky. V obou případech pak chybí možnost fyziologické regulace hladiny inzulínu. Často je u pacienta s DM i snížena schopnost navýšit produkci glukagonu. Za vznik hypoglykemie u diabetu jsou však primárně zodpovědné hypoglykemizující medikamenty z lékových skupin uvedených výše, které „uměle“ navyšují hladinu inzulínu v těle, takže v určitých případech jsou uvedené kontraregulační postupy nedostatečné a koncentrace glukózy poklesne pod dolní hranici normy. Zároveň, zejména v nižším věku, dochází ke spouštění kontraregulační odpovědi dříve než u zdravého člověka, a proto je hodnota pro hypoglykémii u diabetu stanovena výše než dolní hranice normy u nediabetiků (Gerich, 1973).

1.4.4 Rizikové faktory hypoglykemie

Faktorů, které zvyšují riziko včetně těžké hypoglykemie u pacientů s DM léčených hypoglykemizujícími agens, je celá řada – viz Tab. 8.

Mezi ty, které jsou spojeny s biologickými charakteristikami organismu, patří především: doba trvání diabetu (čím je delší, tím je riziko vyšší), vyšší věk, přítomnost autonomní neuropatie, přítomnost syndromu zhoršeného rozpoznávání hypoglykemie, zhoršené kognitivní funkce, nefropatie.

Mezi faktory, které bychom mohli pojmenovat jako zevní, patří především: typ léčby diabetu a doba užívání inzulínu, vyšší (> 75 mmol/mol) nebo naopak nižší (< 48 mmol/mol) hodnota HbA_{1c}, probíhající fyzická aktivita či období krátce po ní, předchozí těžká hypoglykemie, nepravidelnost v jídelních návycích, nižší gramotnost (The DCCT Research Group, 1991; Brazeau et al., 1991; Sarkar et al., 2010; Gold et al., 1994; The DCCT Research Group, 1995; The DCCT Research Group, 1997; Mühlhauser et al., 1998; Davis et al., 1997; Meyer et al., 1998; Egger et al., 1997; Mogan et al., 1994; Seligman et al., 2010; Davis et al., 2010; de Galan et al., 2009; The DCCT Research Group, 1994; Miller et al., 2010).

Tab. 8 Nejdůležitější rizikové faktory hypoglykemie včetně těžké

Biologické
Doba trvání diabetu (čím je delší, tím je riziko vyšší)
Vyšší věk
Přítomnost autonomní neuropatie
Přítomnost syndromu zhoršeného rozpoznávání hypoglykemie
Spánek
Zhoršené kognitivní funkce
Přítomnost nefropatie
Přítomnost jaterní insuficience
Externí a sociální
Typ léčby diabetu (inzulin, deriváty sulfonylurey, glinidy)
Doba užívání inzulínu (čím je delší, tím je riziko vyšší)
Vyšší anebo naopak nižší hodnota HbA _{1c}
Probíhající fyzická aktivita či období krátce po ní
Předchozí těžká hypoglykemie
Nepravidelnost v jídelních návycích
Nižší gramotnost

1.4.5 Epidemiologie hypoglykemie u DM

Riziko hypoglykemie je jedním z důležitých faktorů, který ovlivňuje výběr léčby pacienta s DM, stejně tak ovlivňuje rozhodování o výzkumu a přípravě nových léků. Frekvence hypoglykemií spojené s různými typy medikamentózní léčby u DM1T a DM2T byla shrnuta v review (Brož a Urbanová, 2019).

1.4.5.1 Epidemiologie hypoglykemií u DM1T

Léčba lidským inzulinem

První rozsáhlejší studii, která systematicky sledovala incidenci těžkých hypoglykemií, byla studie DCCT. V ní se na skupině diabetiků léčených inzulinem testovala účinnost intenzifikovaného inzulinového režimu (IIT) (tj. léčba třemi a více dávkami inzulínu nebo inzulinovou pumpou) při systematickém použití selfmonitoringu glykemií a porovnávala ho s konvenční léčbou (tj. léčbou jednou či dvěma injekcemi inzulínu denně). Studie začala v letech 1983–1989 a pacienti byli sledováni do roku 1993 (Nathan et al., 1993; The DCCT study group, 1991; The DCCT study group, 1997). Nejvyšší incidence těžkých hypoglykemií (0,62 na pacienta a rok) byla zaznamenána ve skupině s IIT, tj.

tříkrát více než ve skupině s konvenční léčbou (při průměrné dosažené hodnotě HbA_{1c} 53 vs. 75 mmol/mol). Jejich incidence proporcionálně stoupala s klesající hodnotou HbA_{1c} (tedy čím lepší kompenzace diabetu, tím častější výskyt těžkých hypoglykemií). Významným zjištěním bylo i to, že se incidence těžkých hypoglykemií s postupem času snižovala zřejmě tím, jak se pacienti postupně učili správně IIT a selfmonitoring glykemií používat (Frier, 2014). Limitací studie byla přísná kritéria pro vstup pacientů, nebyli např. zařazeni pacienti s anamnézou těžké hypoglykemie. Výsledky studie tedy přesný obraz běžné populace diabetiků 1. typu neposkytla.

Přesnější představu o frekvenci těžkých hypoglykemií u diabetiků s DM1T poskytlo až několik dalších studií z počátku tohoto tisíciletí, ve kterých vstupní kritéria pro pacienty nebyla tak přísná. Studie ukázaly, že incidence těžkých hypoglykemií je v reálné populaci pacientů s DM1T daleko vyšší, a to 1,5, 1,3, 1,1, resp. 2,6 (ter Braak et al., 2000; Pedersen-Bjergaard, 2004; Pedersen-Bjergaard et al., 2003; UK Hypoglycaemia Study Group, 2007) případů na pacienta a rok, a navíc, že těžká hypoglykemie je přibližně ve 25 % případů provázena kómatem (Pedersen-Bjergaard, 2004; ter Braak et al., 2000).

Významným přínosem byla studie UK Hypoglycaemia Study Group. Ukázala, že vyšší riziko těžkých hypoglykemií mají pacienti s delším trváním diabetu. U pacientů s délkou trvání diabetu do 5 let byla jejich incidence 1,1 případů na pacienta a rok, zatímco ve skupině pacientů s trváním diabetu nad 15 let 2,6 případů na pacienta a rok (UK Hypoglycaemia Study Group, 2007).

Léčba analogy lidského inzulínu

Využití rychle působících analog lidského inzulínu podávaných preprandiálně vedou v porovnání k samotnému inzulínu ke snížení rizika těžké hypoglykemie o 20 % (Gururaj Setty et al., 2016). Dlouhodobě působící analoga pak snižují i riziko nočních hypoglykemií (Singh et al., 2009; Mullins et al., 2007; Vague et al., 2003). Míra ovlivnění frekvence těžkých hypoglykemií v běžné praxi však není podle studií zcela konzistentní, liší se výsledky randomizovaných a „real-world“ studií. Hlavním důvodem je opět to, že z randomizovaných studií jsou často vyloučeni pacienti s renální insuficiencí, vysokým věkem či v různých ohledech problematickými hypoglykemiemi apod. (Choudhary et al., 2018).

Léčba pomocí moderních technologií

První studie zaměřené na účinnost a bezpečnost léčby inzulinovými pumpami snížení frekvence těžkých hypoglykemií neprokázaly (Yeh et al., 2012), studie z pozdější doby již ano (Beato-Vibora et al., 2015; Quiros et al., 2016). Přítomnost těžkých hypoglykemií u pacienta s DM1T je proto jednou z indikací léčby inzulinovou pumpou. Studie REPOSE upozorňuje na to, že před převodem na inzulinovou pumpu z důvodů vysoké frekvence hypoglykemií je vhodné ještě při léčbě s využitím inzulinových per provést strukturovanou edukaci, neboť ta může vést k snížení jejich frekvence a terapie pumpou již není nutná (REPOSE Study Group).

Systémy pumpa – senzor vybavené možností automatického zastavení dodávky inzulinu prokázaly schopnost snížení nočních hypoglykemií o 38 % (Bergenstal et al., 2013; Weiss et al., 2015), ve studii s dětmi a adolescenty došlo i ke snížení těžkých hypoglykemií (Ly et al., 2013).

Významnou roli v prevenci hypoglykemií hraje nastavení alarmů kontinuálních monitorů. Ze zatím omezeného množství studií vyplývá, že nastavení hranice alarmu pro hypoglykemií na hodnotu mírně vyšší než 4,0 mmol/l je provázáno nižší frekvencí a dobou trvání hypoglykemií. U pacientů s poruchou rozpoznávání hypoglykemií může být vhodné tuto hranici dočasně navýšit až na hodnotu 6 mmol/l (Ly et al., 2011; Puhř et al., 2019; Puhř et al., 2020; Lin et al., 2019).

Detailní a opakovaná edukace je však k plnému využití všech možností výše uvedených systémů nezbytná.

1.4.5.2 Epidemiologie hypoglykemií u DM2T

Základní studií zaměřenou na sledování hypoglykemií u DM2T byla studie UKPDS probíhající v letech 1977–1991. Do ní byli zařazeni nově diagnostikovaní pacienti s DM2T, bez mikrovaskulárních nebo makrovaskulárních komplikací. Byli randomizováni do větve s intenzivní léčbou k nasazení metforminu, derivátu sulfonylurey (SU) nebo inzulinu s cílem léčby dosažení lačné glykemie < 6 mmol/l či do větve konvenční, která představovala léčbu dietou (zde setrvali, pokud byla glykemie nalačno pod < 15 mmol/l a pacienti byli asymptomaticí) (UK Prospective Diabetes Study group, 1998).

Těžkých hypoglykemií bylo ve skupině léčené dietou v průměru 0,1 na SPR (SPR = sto pacient – rok), ve skupině léčených SU u 0,4–0,6 na SPR a 2,3 na SPR ve skupině léčené IIT (UK Prospective Diabetes Study Group 33, 1998). Alespoň jednu mírnou hypoglykemií hlásilo 0,8/100 pacientů ve skupině s dietou, 1,7/100 ve skupině s metforminem, 7,9/100 pacientů ve skupině se SU, 21,2/100 pacientů léčených bazálním inzulínem a 32,6/100 pacientů léčených ITT. I v této studii byla u pacientů léčených IIT četnost těžkých hypoglykemií nižší (0,1 epizody na pacienta a rok), trvala-li léčba inzulínem do 2 let vzhledem k těm, kteří jím byli léčeni déle než 5 let (0,7 epizody na pacienta a rok) (Wright et al., 2006).

Nové lékové skupiny a hypoglykemie

Výsledky z randomizovaných studií

Základní výsledky většiny posledních randomizovaných studií s GLP-1 receptorovými agonisty (GLP-1 RA), gliptiny (inhibitory DPP-IV) a SGLT2 blokátory (EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin), CANVAS (canagliflozin), LEADER (liraglutide), SAVORTIMI (saxagliptin), TECOS (sitagliptin), EXAMINE (alogliptin), ELIXA (lixisenatide) a SUSTAIN-6 (semaglutide)) přehledně shrnul Silbert et al. (2018). Pacienti v těchto studiích byli obvykle léčeni podle standardních doporučení ve všech větvích, větve s těsnou kompenzací obvykle v těchto studiích nebyly. I proto se pokles HbA_{1c} ve skupinách se studijní medikací od skupin s placebem nelišil o více než 5 mmol/mol. Většina pacientů měla vstupní hodnoty HbA_{1c} nad 8 % (s výjimkou studií TECOS and ELIXA, ve kterých byla průměrná hodnota HbA_{1c} 7,2 % a 7,6 %).

Incidence hypoglykemií byly předkládány různými přístupy, jsou uvedeny souhrnně. Těžké hypoglykemie se objevily u 1,3 % empagliflozinem léčených pacientů (vs. 1,5 % ve skupině s placebem; medián sledování 3,1 roku) (Zinman et al., 2015), u 2,4 % pacientů léčených liraglutidem (vs. 3,3 % v placebové skupině; medián sledování 3,8 roku) (Marso et al., 2016), u 2,1 % pacientů léčených saxagliptinem (vs. 1,7 % v placebové skupině; medián sledování 2,1 roku) (Scirica et al., 2016) a u 0,7 % pacientů léčených alogliptinem (vs. 0,6 % ve skupině s placebem; medián sledování 1,5 roku) (White et al., 2013). Ve studii TECOS se těžká hypoglykemie ve skupině léčené sitagliptinem objevila ve frekvenci 0,8 vs. 0,7 na SPR ve skupině s placebem (Green et al., 2015).

Hypoglykemie s glykemií $\leq 3,0$ mmol/l se objevila u 14,2 % pacientů se saxagliptinem (vs. 12,5 % ve skupině s placebem) a s hodnotou $\leq 3,9$ mmol/l u 27,9 % pacientů léčených empagliflozinem (vs. 27,8 % ve skupině s placebem) (Zinman et al., 2015). Jakákoliv hypoglykemie se objevila u 6,7 % pacientů léčených alogliptinem (vs. 6,5 % ve skupině s placebem) (White et al., 2013) a u 21,7–23,1 % pacientů léčených semaglutidem (vs. 21–21,5 % v placebové skupině; medián sledování 2,1 roku) (Marso et al., 2016). Ve studii CANVAS byla frekvence hypoglykemií (bez rozlišení tíže) 5,0 na SPR ve skupině léčené canagliflozinem a 4,6 na SPR ve skupině s placebem (Neal et al., 2017).

Výsledky z „real-world“ studií

Výsledky randomizovaných studií samozřejmě nelze jednoduše transponovat do běžné praxe. Pacienti v těchto studiích jsou většinou motivovaní, je jim věnována větší péče než obvyklým pacientům, a proto mají vyšší adherenci k studijním doporučením, jsou častěji monitorováni. Navíc do žádné z výše uvedených studií nebyli zařazeni pacienti s anamnézou těžké hypoglykemie, špatným zdravotním stavem či významnými kardiovaskulárními komorbiditami. I lékaři si do studií vybírají pacienty, o nichž předpokládají, že studii dokončí, a to bez větších komplikací.

Realitu běžné praktické péče o pacienta mnohem více přibližují tzv. real-world studie. Těch proběhla celá řada a bylo by komplikované je rozebírat jednu po druhé. Výsledky, které ukazují na rozdíly ve frekvenci hypoglykemií v léčbě pacientů s DM1T i DM2T s pomocí analog lidského inzulínu, jsou uspořádány v Tab. 9. U pacientů s DM2T byla frekvence mírných, těžkých i nočních hypoglykemií v „real-world“ studiích vždy vyšší než ve studiích randomizovaných, byť rozdíl není tak výrazný, jako v případě pacientů s DM1T (Elliott et al., 2016).

Tab. 9 Srovnání frekvence těžkých hypoglykemií při léčbě inzulinovými analogy v randomizovaných a „real-world“ studiích

Kategorie hypoglykemie	„Real world“ studie		Randomizované studie	
	Počet studií	Počet hypoglykemických epizod na pacienta a rok (rozsah)	Počet studií	Počet hypoglykemických epizod na pacienta a rok (rozsah)
Diabetes mellitus 1. typu				
Mírné/Dokumentované	2	91,0–136,8	3	39,17–88,3
Těžké	2	0,7–1,59	4	0,15–0,5
Noční	1	20,0	4	3,71–10,0
Diabetes mellitus 2. typu				
Perorální antidiabetika a bazální inzulin				
Mírné/Dokumentované	7	0,224–35,3	10	0,286–16,4
Těžké	6	0,000–0,12	5	0,00–0,07
Noční	6	0,277–13,4	9	0,18–7,7
Diabetes mellitus 2. typu				
Intenzifikovaný inzulinový režim (bazál-bolus)				
Mírné/Dokumentované	3	2,95–38,9	4	9,28–26,6
Těžké	2	0,00–0,2	1	0,05–0,06
Noční	3	0,42–8,5	3	0,05–0,06
Diabetes mellitus 2. typu				
Režim s premixovanými inzuliny				
Mírné/Dokumentované	4	1,04–27,0	5	7,08–20,8
Těžké	4	0,00–0,2	2	0,03–0,26
Noční	4	0,20–7,3	3	2,5–8,15

Adaptováno podle (Elit, 2016; Brož a Urbanová, 2019)

Odhad rizika hypoglykemie u vybraných lékových skupin

Nejvyšší riziko hypoglykemií má léčba inzulinem, dále následují deriváty sulfonylurey a glinidy. Riziko těžké hypoglykemie v observačních studiích bylo v porovnání s ostatními typy léčby u osob léčených deriváty sulfonylurey 2–3× vyšší a inzulinem 3–4× vyšší (Quilliam et al., 2011; Misra-Hebert et al., 2018; Davis et al., 2010).

V randomizovaných studiích, jakou byla například ORIGIN, bylo toto riziko pro sulfonylureu 2,5× vyšší a u inzulinu 4,5× vyšší (ORIGIN Trial Investigators, 2015).

Inzuliny glargine (U100) a detemir mají při stejném ovlivnění hodnoty HbA_{1c} nižší riziko hypoglykemií ve srovnání s NPH inzulinem (Rosenstock et al., 2005, Horvath et al.,

2007, Monami et al., 2008). Inzuliny druhé generace glargine U300 a degludec mají podle výsledků aktuálních studií ve srovnání s inzulinem glargine U100 kromě pozitivního účinku na HbA_{1c} též nižší riziko hypoglykemií nočních i těžkých a u glargine U300 též nižší riziko hypoglykemií po celý den (24 hodin) (kritériem hypoglykemií byly ve studiích s inzulinem deglutec hodnoty pod < 3,1 mmol/l, u inulinu glargine U300 pak hodnoty < 3,0 mmol/l) (Roussel et al., 2018; Zinman et al., 2012; Ritzel et al., 2018). U inulinu glargine U300 je tento benefit zvláště patrný v titračním období (Ritzel et al., 2015; Mauritio a Hramiak, 2018).

Glinidy jsou ve většině studií analyzovány dohromady v jedné skupině s deriváty sulfonylurey, samostatných dat tedy mnoho není. Jedna studie mu přisuzuje přibližně poloviční riziko stran těžkých hypoglykemií v porovnání s deriváty sulfonylurey (Quilliam et al., 2011).

Bez ohledu na typ léčby se riziko těžké hypoglykemie významně zvyšuje u pacientů nad 75 let a též při léčbě více typy antidiabetik současně (Misra-Hebert et al., 2018; Davis et al., 2010; McCoy et al., 2016). Křivka rizika hypoglykemie má ve vztahu k hodnotám HbA_{1c} tvar písmene „U“, tedy stoupá směrem k nižším hodnotám i k hodnotám vyšším (Lipska et al., 2013). Riziko hypoglykemie je tedy vyšší i mezi pacienty s vyšším HbA_{1c} ($\geq 9\%$) zřejmě díky vyšší míře nedisciplinovanosti, kterou hodnota HbA_{1c} pravděpodobně symbolizuje.

Riziko hypoglykemie může být zvýšeno při užívání nelegálních drog, např. opiátů (Malinovská et al., 2020; Pastor et al., 2017) i alkoholu (Tuháčková et al., 2019).

1.5 Léčba hypoglykemie

Cílem léčby hypoglykemie je především: 1. co nejrychlejší návrat koncentrace glukózy v krvi nad dolní hranici normy, 2. minimalizovat riziko rychlého opakování hypoglykemie, 3. minimalizovat riziko přílišné hyperglykemie. V dalším kroku je pak třeba se zamyslet nad poučením pacienta či případnou úpravou léčby (Amiel, 2021).

1.5.1 Léčba hypoglykemie samotným pacientem

Pacient by měl při průkazu hypoglykemie glukometrem a/nebo při zaznamenání jejích příznaků reagovat okamžitým požitím sacharidů. V optimálním případě, vzhledem k rychlosti efektu, by měl použít glukózu. Pokud byla hypoglykemie zachycena na základě příznaků a situace to dovoluje, též by si měl bezprostředně změřit hodnotu

glykemie glukometrem (určí tak přibližně její tíži a získá orientační srovnání pro další případy hypoglykemie).

Studie, které se věnovaly hledání optimální dávky sacharidů a času podání

Současná doporučení

Léčba hypoglykemie byla shrnuta v review (Brož et al., 2019). Aktuální doporučení významných světových diabetologických společností (ADA, 2021; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines, 2018; Joint British Diabetes Societies – Inpatient Care Group, 2018; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines, 2018) zní tak, aby k zaléčení hypoglykemie, a to bez ohledu na její příčinu, pacient požil 15 g až 20 g rychle vstřebatelných (jednoduchých) sacharidů a za 15 minut přeměřil glykemií glukometrem. Tento postup se opakuje, dokud se glykemie nevrátí zpět nad dolní hranici normy, tj. nad hodnotu 3,9 mmol/l. V případech, kdy hrozí návrat hypoglykemie v následujících hodinách (např. v případě hypoglykemií způsobených fyzickou aktivitou, inzulinovými sekretagogy nebo spojenou alkoholem), je následně doporučováno buď sníst hlavní jídlo s obsahem sacharidů, nebo (pokud jídlo není v plánu v následující 1–2 hodinách) svačinu obsahující 15–20 g pomalu vstřebatelných (složených) sacharidů, které slouží k doplnění glykogenových zásob vyčerpaných po fyzické aktivitě, či k vykrytí potenciálního protražovaného účinku inzulinových sekretagog nebo alkoholu. Z klinického hlediska je vhodné připomenout, že mohou nastat situace, zejména s ohledem na těžkou fyzickou námahu (práce či sport), kdy je vhodné požit v léčbě hypoglykemie hned poprvé vyšší množství glukózy. Pacienta o této možnosti poučíme, aby se v těchto výjimečných případech základního doporučení striktně nedržel. Nicméně žádné studie, které by tyto situace zkoumaly, publikovány nebyly. Za neúčinnější typ sacharidů v léčbě hypoglykemie je považována samotná glukóza (Brodows, 1984; Slama et al., 1990), ačkoliv je možné použít jakoukoliv formu sacharidů, která rychle dostupnou glukózu obsahuje (ADA, 2021). Jako další nevhodnější se jeví sacharóza, která má podobný efekt na dynamiku glykemie jako samotná glukóza (ADA, 2021). Fruktóza se zdá být ve srovnání s oběma předchozími méně účinná (Slama et al., 1990; Husband et al., 2009).

Porovnání různých forem sacharidů stran jejich vhodnosti k léčbě hypoglykemie dokládá studie Slamy et al (1990), která zkoumala efekt sedmi typů sacharidů (v dávce 15 g) v léčbě hypoglykemie způsobené inzulinem u diabetiků 1. typu – glukózy v tabletách, roztoku a gelu, sacharózy v kostkách a rozpuštěné ve vodě, hydrolyzovaného polysacharidového (kukuřičného) roztoku a pomerančového džusu

(Tab. 10). Do 10 minut od požití bylo dosaženo zhruba stejné průměrné glykemie po požití roztoku i tablet glukózy a sacharózy a polysacharidového roztoku, do 15 a 20 minut pak došlo k většímu nárůstu glykemie při požití pevné formy glukózy a sacharózy. Rozpuštěná forma glukózy a sacharózy zřejmě neudržela promptní vzestup glykemie až do 15. až 20. minuty, jelikož roztok byl mnohem rychleji absorbován a metabolizován. Naopak nejnižší glykemickou odpověď ve všech časech vyvolalo podání džusu a gelu, zřejmě z důvodu viskózní konzistence gelu, jež ulpívá v ústech a horním zažívacím traktu a nemůže tak být absorbován v celé dávce, v případě pomerančového džusu pak pravděpodobně z důvodu odlišného množství sacharidů ve výrobku, než je výrobcem na etiketě deklarován. Od zaléčení hypoglykemie glukózou a sacharózou došlo k úlevě od hypoglykemických symptomů zhruba do 14 minut; proto je také doporučováno s měřením glykemie po zaléčení hypoglykemie vyčkat 15 minut a teprve podle této hodnoty rozhodnout o případném opakování léčby. V případě požití gelu a džusu došlo k ústupu příznaků až po více než 20 minutách.

Tab. 10 Účinnost léčby hypoglykemie 15 g glukózy a různými typy sacharidů

Typ sacharidů (obsahuje vždy 15 g glukózy)	Glykemie (mmol/l), v době léčby	Glykemie (mmol/l), po 10 minutách od zahájení léčby	Průměrný vzestup glykemie po 10 minutách (mmol/l)	Glykemie (mmol/l), po 15 minutách	Glykemie (mmol/l), po 20 minutách	Podíl hypoglykemií vyřešených během 20 minut
Sacharóza, tablety	2,9 ± 0,2	3,9 ± 0,3	1,2 ± 0,4	4,6 ± 0,4	5,2 ± 0,6	93 %
Sacharóza, roztok	2,3 ± 0,2	3,4 ± 0,2	1,6 ± 0,3	3,4 ± 0,2	3,7 ± 0,4	
Glukóza, tablety	2,5 ± 0,3	3,6 ± 0,4	1,3 ± 0,5	4,3 ± 0,4	4,6 ± 0,5	
Glukóza, roztok	2,4 ± 0,1	3,4 ± 0,4	1,1 ± 0,5	3,6 ± 0,4	3,9 ± 0,4	
Hydrolyzovaný škrob (roztok)	2,4 ± 0,3	3,8 ± 0,7	1,8 ± 0,7	4,6 ± 0,5	4,4 ± 0,7	
Glukózový gel	2,8 ± 0,5	2,7 ± 0,4	0,2 ± 0,4	3,2 ± 0,4	3,4 ± 0,4	42 %
Pomerančový džus	2,9 ± 0,3	3,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	3,6 ± 0,4	4,2 ± 0,5	

Adaptováno podle (Slama et al., 1991)

V jiných studiích byl prokázán vzestup glykemie po požití 15 g glukózy o zhruba 2,1 mmol/l do 20 minut, v případě 20 g glukózy o 3,6 mmol/l do 45 minut (Brodows et al., 1984; Wiethop a Cryer, 1993).

Jako konkrétní zdroje sacharidů k rychlému zaléčení hypoglykemie jsou nejčastěji doporučovány glukózové tablety a stolní řepný cukr; většinou diabetologických společností pak také med, popř. sladké limonády (ADA, 2021; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines, 2018; Joint British Diabetes Societies – Inpatient Care Group, 2018; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines, 2018). Naopak jako méně vhodné sacharidové zdroje se jeví zmíněné glukózové gely a ovocné džusy nebo mléko (a to pro pomalou anebo nedostatečnou glykemickou odpověď, popř. hůře predikovatelné množství sacharidů v nich obsažených).

Aktuální otázky stran optimálního množství sacharidů v léčbě hypoglykemie

Neexistuje mnoho studií, které by jasně dokládaly, jaká dávka sacharidů je ve skutečnosti k úspěšnému zaléčení hypoglykemií optimální. Na počátku bylo množství sacharidů doporučené k léčbě hypoglykemie zvoleno arbitrárně na základě konsenzu expertů, jehož efektivitu podpořily první studie (Slama et al., 1990; Brodows et al., 1984). V přímém srovnání pozdější studie (Bryden et al., 1999) prokázala, že zatímco 15g dávka glukózy vede do 10 minut k vyřešení 63,2 % epizod hypoglykemie, 20 g dokonce až k 89,3 % hypoglykemií. Pozdější studie (Vindedzis et al., 2012) došla k obdobným výsledkům (32–63 % vyřešených epizod hypoglykemie po podání jedné dávky 15 g sacharidů vs. 55–98 % po požití 20 g sacharidů). Z tohoto pohledu se 15g dávka může jevit jako nedostatečná, či alespoň méně účinná.

Dvě současné studie provedené v populaci diabetiků 1. typu léčených injekcemi inzulínu (McTravish et al., 2015) a inzulínovou pumpou (McTravish et al., 2018) podrobily standardně doporučenou dávku 15 g sacharidů v léčbě hypoglykemie přímému srovnání s dávkou kalkulovanou podle tělesné hmotnosti na 0,3 g glukózy/kg ve snaze o přesnější individualizaci potřebného množství sacharidů k úspěšnému vyřešení hypoglykemie. V porovnání s 15 g glukózy došlo k vyššímu vzestupu glykemie po podání kalkulované dávky, a tím k úspěšnějšímu vyřešení většiny epizod hypoglykemií s nižším podílem případů, kdy bylo nutno léčbu opakovat a zároveň bez nadměrné reaktivní hyperglykemie (Tab. 11). Jelikož v historicky první studii (Brodows et al., 1984) hlubší hypoglykemie (< 3,1 mmol/l) častěji vyžadovaly léčbu sacharidy v definovaných dávkách opakovat, v následující studii (McTavish et al., 2018) bylo navíc testováno podání

dvojnásobné dávky glukózy (0,6 g/kg) při hypoglykémii $< 3,0$ mmol/l. Iniciale léčby takto hlubokých hypoglykemií dvojnásobným množstvím sacharidů efektivně snížilo míru nutnosti léčbu opakovat. Na základě takových nových poznatků může vyvstávat otázka, zda je standardně uváděná dávka 15 g sacharidů k akutní léčbě hypoglykemie vždy dávkou optimální, alespoň u pacientů s diabetem 1. typu.

Kalkulovaná dávka sacharidů podle tělesné hmotnosti (0,3 g/kg) byla nakonec testována také u diabetiků 2. typu léčených inzulínem (Krebs et al., 2018). Srovnávána však byla na rozdíl od předchozích dvou studií s fixní dávkou 12 g a 30 g glukózy. V porovnání s 12g dávkou byla opět v léčbě hypoglykemie účinnější léčba založená na kalkulované dávce z tělesné hmotnosti a stejně tak i fixní dávka 30 g. Nicméně jak podání dávky kalkulované, tak i 30 g bylo asociováno s vyšší reaktivní hyperglykemií (Tab. 11).

Z výše uvedeného je zřejmé, že doporučení stran množství sacharidů užitých v léčbě se mohou v budoucnu změnit. Již nyní je však možné položit si otázku, zda například u pacientů, u kterých stávající doporučení neposkytuje adekvátní léčbu hypoglykemie, poznatky ze studií nezohlednit.

Tab. 11 Účinnost léčby hypoglykemie množstvím glukózy určeným podle hmotnosti pacienta

Protokol o léčbě [Medián (rozmezí) dávky glukózy]	Průměrná ± SD změna glykemie oproti výchozí hodnotě 10 minut po léčbě (mmol/l) ††Průměrný rozdíl (95% CI, 98,3% CI ^β) po 10 minutách (mmol/l) mezi léčbou založenou na hmotnosti a standardní dávkou	Podíl vyřešených hypoglykemií – glykemie ≥ 4 mmol/l po jedné léčbě (počet epizod/všechny epizody, %)	Reaktivní hyperglykemie – glykemie ≥ 8 mmol/l) 10[§]/30[¶] minut po léčbě (počet epizod / všechny epizody, %) †Průměr ± SD kapilární glukóza 30 minut po léčbě, ^β rozdíl mezi výchozí hodnotou a hodnotou po 30 min léčbě
<i>Léčba hypoglykemie u dospělých pacientů s DM1 léčených 4 dávkami inzulínu/denně (McTavish et al., 2015)</i>			
Standardní dávka 15 g	1,3 ± 1,0	84/134, 62,7%	1/136, 1,36% [§] --
0,3 g/kg hmotnosti [24 (15–30) g]	1,5 ± 1,2 0,3 (p = 0,02) ††	101/142, 71,1%	2/141, 1,41% [§] --
0,2 g/kg hmotnosti [15 (10,5–18) g]	1,2 ± 0,9 -0,1 (p = 0,56) ††	79/130, 60,8%	0/132, 0% [§] --
<i>Léčba hypoglykemie u dospělých pacientů s DM1 léčených inzulínovou pumpou (McTavish et al., 2018)</i>			
Standard dose 15 g	1,1	40/67, 60%	26/65, 40% [¶] 7,5 ± 2,1 mmol/l [¶] †
0,3g /kg hmotnosti [21 (15–54) g]	1,5 0,3 (p=0,047) ††	63/77, 82% (p = 0,07)	37/69, 54% [¶] 8,7 ± 2,4 mmol/l [¶] †
<i>Léčba hypoglykemie u dospělých pacientů s DM2 léčených inzulínem (Krebs et al., 2018)</i>			
Standardní dávka 12 g	1,2 ± 1,9	47/71, 66%	19/69, 28% [¶] 7,5 ± 2,9 mmol/l [¶] †
Pevná dávka 30 g	1,9 ± 1,6 0,7 ^β (p= 0,02) ††	70/74, 95% (p < 0,001)	48/78, 62% [¶] 8,8 ± 2,6 mmol/L [¶] † 6,2 ^β (p < 0,001)
0,3 g/kg hmotnosti [27,9 g]	1,7 ± 1,9 0,5 ^β (p= 0,11) ††	64/75, 85% (p = 0,009)	47/75, 63% [¶] 9,2 ± 3,0 mmol/L [¶] † 6,6 ^β (p < 0,001)

1.5.2 Léčba těžké hypoglykemie jinou osobou

Těžká hypoglykemie je definována jako hypoglykemie, při níž si pacient nedokáže pomoci sám a je nutná pomoc další osoby. Zde se do léčby musí zapojit někdo z okolí pacienta, nejčastěji člen rodiny nebo spolupracovník, jestliže k události dojde v práci. Ty je nutné o správném postupu léčby s předstihem a dobře informovat a zajistit tak správný postup (Yale et al., 2017).

Perorální podání glukózy se pro nebezpečí aspirace nedoporučuje, správným zásahem je subkutánní, intramuskulární či nazální aplikace glukagonu. Dávka 1 mg glukagonu podaná s. c. nebo i. m. zvyšuje glykemii v průměru o 8,5 mmol/l během 60 minut, při nazálním podání je dosaženo srovnatelného efektu (Wiethop et al., 1993). Je třeba mít na paměti, že glukagon může mít omezenou účinnost u pacientů s deplecí jaterního glykogenu (tj. v souvislosti s extrémním sportovním výkonem či dlouhodobě sníženým příjmem sacharidů, jaterní insuficiencí či selháním) či pacientů opilých (Hall-Boyer et al., 1974; Lee et al., 1982; ADA, 1993).

V současné době se testují nové formy a způsoby podání glukagonu (Tab. 12) zejména z toho důvodu, že léčba pomocí nynějších glukagonových pohotovostních kitů je technicky obtížná a komplikovaná mnoha mezikroky předcházející vlastní aplikaci, což ve stresových situacích znesnadňuje rychlé podání především nezkušeným jedincům. Simulační studie doložila, že glukagon nedokázalo správně injikovat 80 % laiků, a dokonce též 50 % zdravotníků (Yale et al., 2017). Nedávno byl na trh uveden glukagon pro intranazální podání, jehož účinnost odpovídá glukagonu injekčnímu, ale způsob podání je uživatelsky „mnohem přívětivější“ a „chybovost“ jeho aplikace nižší, připravují se i další typy glukagonu (Brož et al., 2021).

Tab. 12 Nové formy glukagonu

Forma glukagonu	Společnost	Indikace	Dávka	Způsob podání	Vedlejší účinky	Fáze klinických studií
Nazální glukagon	Eli Lilly	Těžká hypoglykemie	3 mg	Nasálně	Nauzea, zvracení, bolesti hlavy, diskomfort v dutině nosní	III
Xerisol glukagon	Xeris Pharmaceutical	Mírná až středně těžká hypoglykemie Těžká hypoglykemie	0,5–1 mg	Subkutánně	Nauzea, zvracení, bolesti hlavy, reakce v místě vpichu	III
Dasiglukagon	Zeelenad Pharma	Mírná až středně těžká hypoglykemie Těžká hypoglykemie	0,1–1 mg	Subkutánně	Nauzea, zvracení, bolesti hlavy, reakce v místě vpichu	III
BioChaperon glukagon	Adocia	Mírná až středně těžká hypoglykemie Těžká hypoglykemie	0,5–1 mg	Subkutánně	Nauzea, zvracení, bolesti hlavy, možné lokální reakce	I

Upraveno podle (Xeris, 2019; Brož et al., 2021)

1.5.3 Léčba těžké hypoglykemie v profesionálních podmínkách (RZS, nemocnice)

Mnoho oficiálních doporučení v rámci významných světových ani českých zainteresovaných odborných společností dosud vydáno nebylo. Za rámcový návod lze považovat text Škrhy J.: „*Zatímco při hypoglykemii vzniklé náhodně u pacienta léčeného inzulinem někdy stačí i jednorázová dávka (bolus) aplikovaná stříkačkou (40–80 ml 40 % glukózy) s následnou úpravou pokrmem, u protrahovaných hypoglykemií při léčbě deriváty sulfonylurey je zapotřebí podat i několik infuzí v průběhu 48 hodin a*

monitorovat glykémie i 72 hodin“ (Škrha, 2008). Zřejmě nejpodrobnější aktuální doporučení k léčbě hypoglykemie poskytuje Joint British Diabetes Societies – Inpatient Care Group (Kiefer et al., 2014; Joint British Diabetes Societies, 2018; Moore et al., 2005) (Tab. 13). Použití nízko či vysokokonzentrovaných roztoků glukózy v úvodní fázi léčby se věnovala studie Moora a Woollarda (Moore et al., 2005), kteří srovnávali efekt 50 % a 10 % glukózy. Mezi oběma skupinami nebyl nalezen časový rozdíl v rychlosti obnovení vědomí (medián 8 min), větší množství glukózy a vyšší hodnota glykemie po léčbě byla ve skupině s 50% glukózou. Specifickou situací je výše zmíněná hypoglykemie způsobená deriváty sulfonylurey, kdy potenciálně hrozí její opakování. Zde a také při hypoglykemii způsobené vysokou dávkou inzulínu (např. při záměně nočního inzulínu za denní, pokusu o sebevraždu apod.) je v zahraničí doporučováno i podání octreoidu (Klein-Schwartz et al., 2016).

Tab. 13 Doporučený postup léčby těžké hypoglykemie podle Joint British Diabetes Societies – Inpatient Care Group

<ol style="list-style-type: none"> 1. Změřit glykémii 2. Pokud má pacient CSII – ihned zastavit 3. Okamžitě vyžádat lékařskou asistenci 4. Podání léků – 3 možnosti: <ul style="list-style-type: none"> • i. v. 75–100 ml 20% glukózy*. Po 10 minutách zkontrolovat glykémii, pokud není > 4,0 mmol/l, opakovat • i. v. 150–200 ml 10% glukózy*. Po 10 minutách zkontrolovat glykémii, pokud není > 4,0 mmol/l, opakovat • 1 mg glukagon i. m. 5. Kontrola glykemie á 15 minut dokud nepřesáhne 3,5 mmol/l 6. Po obnově vědomí a glykémii > 4,0 mmol/l, podat p. o. 20 g složených sacharidů; u pacienta léčeného glukagonem 40 g (k obnově glykogenových zásob) 7. Pokud pacient nepřijímá p. o., podat 10% glukózu i. v. infúzí 100 ml/h. 8. Nevynechávat dávky inzulínu, pokud jsou namístě; zkontrolovat léčebný a dávkovací režim 9. Pokud byla hypoglykemie podmíněná SUR nebo dlouze působícím inzulínem, pak mějte na paměti riziko hypoglykemie po dalších 24–36 h, zejména v případě současné renální insuficience. <p><i>* Dobrá účinnost méně koncentrovaných roztoků (adekvátní obnova euglykemie bez zbytečné a protrahované hyperglykemie) a bezpečnost (menší riziko plynoucí z podání hypertonických roztoků)</i></p>

Adaptováno podle (Joint British Diabetes Societies, 2018; Moore et al., 2005; Kiefer et al., 2014; Brož et al., 2019)

1.6 Fyzická aktivita jako rizikový faktor hypoglykemie

Vzhledem k tomu, že fyzická aktivita je zásadní procedurou studie, je jí věnován samostatný oddíl.

1.6.1 Základní principy fyziologie fyzické zátěže

1.6.1.1 Fyziologie svalové kontrakce

Pohyb a jím zprostředkovaná fyzická práce je organismu umožněn mimo jiné existencí svalstva. Volní pohyb pak existencí svalstva kosterního. Kosterní svaly jsou tvořeny svalovými vlákny, která jsou nositelem kontraktilní schopnosti. Svalové vlákno je komplexní mnohojaderná buňka, jejíž velikost se podle typu svalu může pohybovat od několika milimetrů až po desítky centimetrů.

Základem kontraktility svalového vlákna je přítomnost myofibril. Ty jsou složeny z pravidelně se střídajících aktinových a myosinových filament, která dávají svalu charakteristický (příčně) pruhovaný vzhled.

Podstatou kontraktility svalového vlákna je posunování myosinových filament po filamentech aktinových. Spouštěcím mechanismem, který na základě nervového vzruchu kontrakci začíná, je uvolnění kalciového iontu do sarkoplasmy svalového vlákna.

Až stonásobný nárůst jeho koncentrace umožní spojení myosinu a aktinu a mechanický posun myosinu hlouběji do aktinové struktury. Spojením jedné molekuly aktinu a myosinu je generována síla několika pikonewtonů a posun o velikosti cca 5 nm. Celkové množství takových spojení pak generuje konkrétní sílu a délku svalového stahu.

Typy svalových vláken

Většina svalů savců je tvořena svaly pomalého a rychlého typu.

- Pomalý typ I (červená vlákna): tato vlákna jsou závislá na oxidačním mechanismu a jen pomalu se unaví. Udrží malé napětí, ale po velmi dlouhou dobu. Jsou podstatou např. dlouhého zádového svalstva.
- Rychlý typ II (bílá vlákna): stah generují rychle s velkou silou, ale stah trvá krátce.
- Podtyp II A: typ vláken s relativně dobrou aerobní kapacitou vzdorující únavě po několik minut.

- Podtyp II B: vlákna využívající anaerobní mechanismus. Mají malou účinnost a dlouho regenerují. Jsou však schopna pracovat v anaerobním režimu.

Většina svalů je tvořena směsí všech tří typů vláken namíchaných v různém poměru podle funkce, kterou v těle vykonávají (Kuriščák, 2011).

Chemická a energetická podstata svalové kontrakce

Jak jsme již zmínili, jsou z chemického hlediska zásadním prvkem, který spouští svalovou kontrakci, ionty kalcia. Po výrazném nárůstu jejich koncentrace v sarkoplasmě dojde na základě nervového vzruchu ke spojení molekuly aktinu a myosinu a kontrakci. V případě přetrvávající vysoké koncentrace kalciových iontů pak dochází k periodickému spojení a rozpojení molekuly aktinu a myosinu, a tím k pokračování svalového stahu. Rozpojení aktinomyosinového komplexu je podmíněno hydrolýzou ATP (adenosintrifosfátu) navázaného na myosin. Myosinová molekula se pak prostorově konfiguruje tak, aby se mohla opět připojit na molekulu aktinu a vykonat další stah.

V navázání molekuly ATP na myosin a její hydrolýze tak můžeme vysledovat finální krok, ve kterém organismus přeměňuje chemickou energii na energii mechanickou. Svalový stah je pak ukončen snížením koncentrace iontů Ca v sarkoplasmě. Kromě iontů Ca a Mg (nutný pro hydrolýzu ATP) je pro činnost svalu nezbytná též přítomnost ATP jako jediného přímého či bezprostředního zdroje energie.

1.6.2 Energetické přesuny v organismu při fyzické zátěži

1.6.2.1 Zdroje energie

Bezprostředním a nezastupitelným zdrojem energie pro sval je molekula ATP. Ta je v procesu svalového stahu hydrolyzována a vzniká ADP (adenosindifosfát). Koncentrace ATP v sarkoplasmě se pohybuje okolo 4 mmol/l a jeho zásoba vystačí na 1–2 sekundy kontrakce. Aby bylo možno udržet kontrakci po delší dobu nebo ji relativně rychle opakovat, je nutné, aby se zásoba ATP dostatečně rychle doplňovala. K tomu dochází refosforylací ADP zpět na ATP.

Refosforylace ADP je možná z několika zdrojů:

1. zpracováním kreatinfosfátu,
2. zpracováním glukózy,
3. zpracováním volných mastných kyselin.

Zpracování kreatinfosfátu

Kreatinfosfát (N-methyl-N-fosfonokarbamidoylglycin) je fosforylovanou formou kreatinu. Může v anaerobních podmínkách poskytnout fosfát pro doplnění ATP a sám se v klidové fázi refosforylovat. Obě tyto reakce jsou katalyzovány několika typy kreatinkináz (jejich zvýšená hladina v plasmě signalizuje svalové poškození). Množství kreatinfosfátu v organismu však poskytne energii pouze na cca 5–10 s svalové práce (Chasiotis, 1998; Schlattner et al., 2006).

Zpracování glukózy

A. Anaerobní režim

Glykolýza je zdrojem doplňování ATP i kreatinfosfátu. Výsledkem tohoto procesu je však vznik pyruvátu a laktátu, který postupně acidifikuje svalové prostředí a snižuje tak rychlost chemických procesů (zejména účinnost ATPáz, které nemohou pracovat při $\text{pH} < 7$). Sval tímto způsobem získává energii po dobu cca 60 s. Efektivita tohoto způsobu zpracování glukózy je navíc velmi nízká, v jeho průběhu se z jedné molekuly glukózy získají 2 molekuly laktátu a 2 molekuly ATP. Výhodou tohoto procesu je na druhé straně velká rychlost získávání ATP, která je větší než v procesu oxidativní fosforylace. Samozřejmě jen s výše uvedenými limitacemi.

B. Aerobní režim (oxidativní fosforylace)

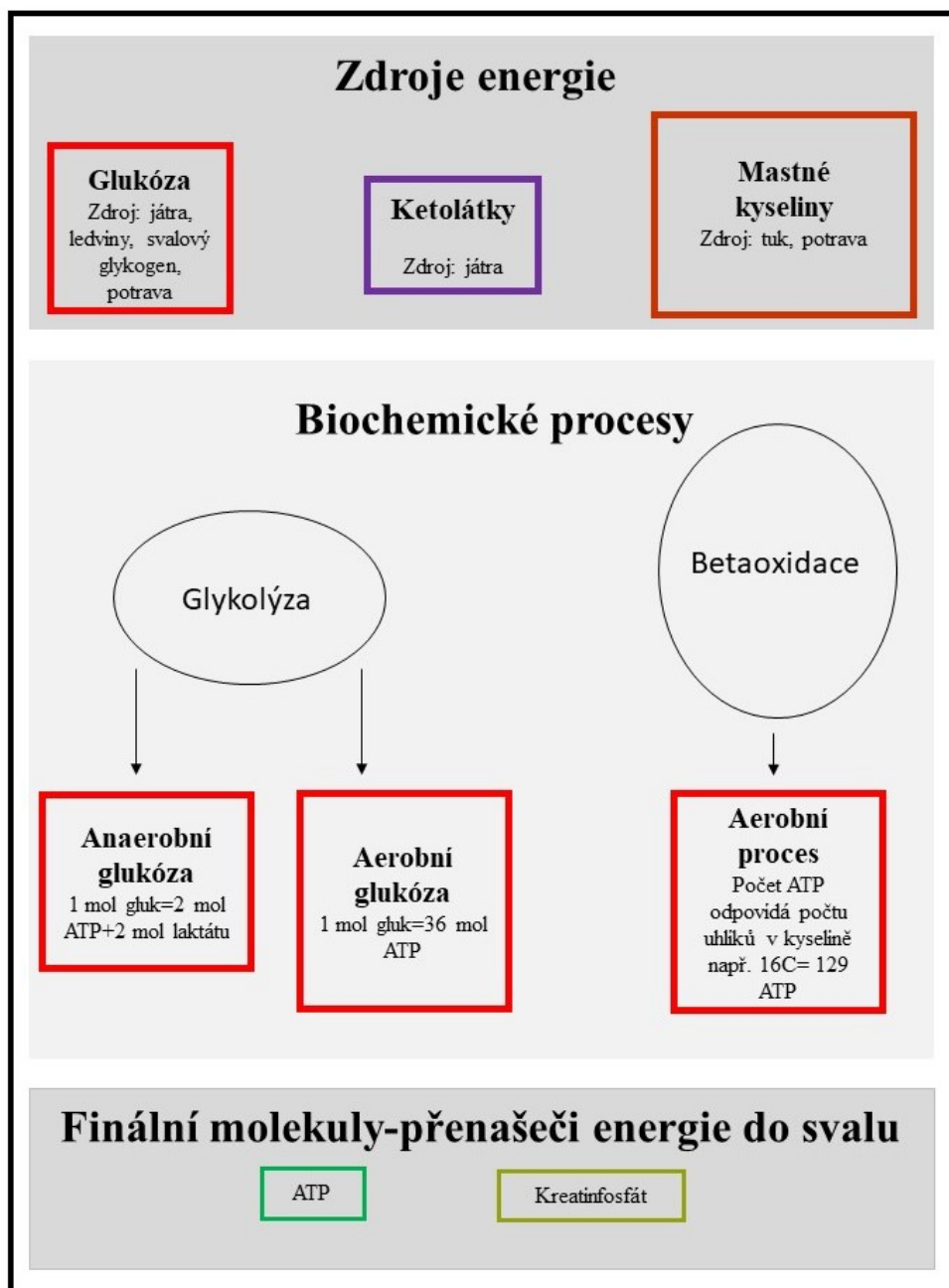
Oxidativní fosforylace je proces, jímž je glukóza zpracovávána při dostatku kyslíku a výtěžnost tohoto zpracování je tak maximální. Tímto způsobem lze z jedné molekuly glukózy získat 36 molekul ATP (dalšími produkty jsou oxid uhličitý a voda).

Vztah mezi anaerobním a aerobním režimem zpracování glukózy je dán především relativní oxygenací organismu. Ta závisí na rychlosti a intenzitě cvičení. V tomto ohledu je nejméně efektivní rychlý začátek velmi intenzivního cvičení, kdy neefektivní zpracování glukózy (glykolýza) trvá nejdéle, organismus tedy rychle ztrácí glukózu a glykogen a je zaplaven zplodinami metabolismu. Naopak nejefektivnější je postupné navyšování zátěže, které umožní dostatečné prokrvení organismu.

Zpracování volných mastných kyselin (betaoxidace)

Proces betaoxidace je standardním způsobem zpracování volných mastných kyselin na ATP. Množství ATP je přímo úměrné velikosti mastné kyseliny (dané počtem uhlíků). Například jedna molekula kyseliny palmitové (16 uhlíků) poskytuje při dokonalém zpracování 129 molekul ATP (Janson, 1987; Roarch 2002).

Princip využití substrátů ve svalu je schematicky znázorněno na Obr. 4 a metabolické pochody při uvolňování energie na Obr. 5.



Obr. 4 Rámcový pohled na energetické procesy ve svalu
Podle (Kittnar, 2020)

Zpracování proteinů

Proteiny jsou při fyzické námaze využívány v minimálním množství, proto se jim detailněji v práci nevěnuji.

1.6.3 Základní zásobní energetické zdroje

Metabolické pochody při přijímání energie organismem jsou schematicky znázorněny na Obr. 5.

1.6.3.1 Glykogen

Glykogen (živočišný škrob) představuje základní zásobní formu sacharidů. Glykogen je v cytoplasmatických granulích přítomen ve všech buňkách, nejvíce však v buňkách jaterních a svalových. Je tvořen glukózovými zbytky spojenými vazbou C-1, 4 s větvením na každé 8. až 10. molekule glukózy, kde se uplatňuje vazba C-1, 6. Vysoké větvení glykogenu umožňuje jeho rychlý rozklad, a tak i rychlý přísun glukózy, ať již pro svalovou práci, či do krve v případě její rychlé potřeby.

U muže vážícího 80 kg je při normální dietě a vyrovnané energetické bilanci v játrech obsaženo cca 100 g glykogenu, ve svalech cca 400 g glykogenu, tedy celkem 500 g glykogenu tak může poskytnout energii cca 8 374 kJ (2 000 kcal). Po několikadenní vysokosacharidové dietě však může být množství glykogenu v organismu až zdvojnásobeno, naopak po 24 hodinovém lačnění poklesne vzhledem k průměrné hodnotě na cca polovinu. K této hodnotě se přiblíží i po cca 60 minutovém intenzivním fyzickém výkonu.

S ohledem na diabetiky je třeba si uvědomit, že glukóza vzniklá rozkladem glykogenu ve svalech nedokáže opustit svalovou buňku a nemůže se tedy dostat do krve. Příčinou je svalová absence enzymu glukosa-6-fosfátdehydrogenázy. K udržování dostatečného množství glukózy v krvi (a zde jsou za normálních okolností rozpuštěny pouze cca 2–3 g glukózy) může tedy organismus využít pouze glykogenovou zásobu uloženou v játrech.

Rychlost budování glykogenu je podstatně nižší než rychlost jeho rozkladu. Obnovení jeho zásob probíhá rychlostí 5–7 % za hodinu, při jeho úplné depleci tak jeho plné doplnění trvá při zajištění dostatečného přísunu sacharidů i 20–24 hodin (Roarch, 2002).

1.6.3.2 Tuk

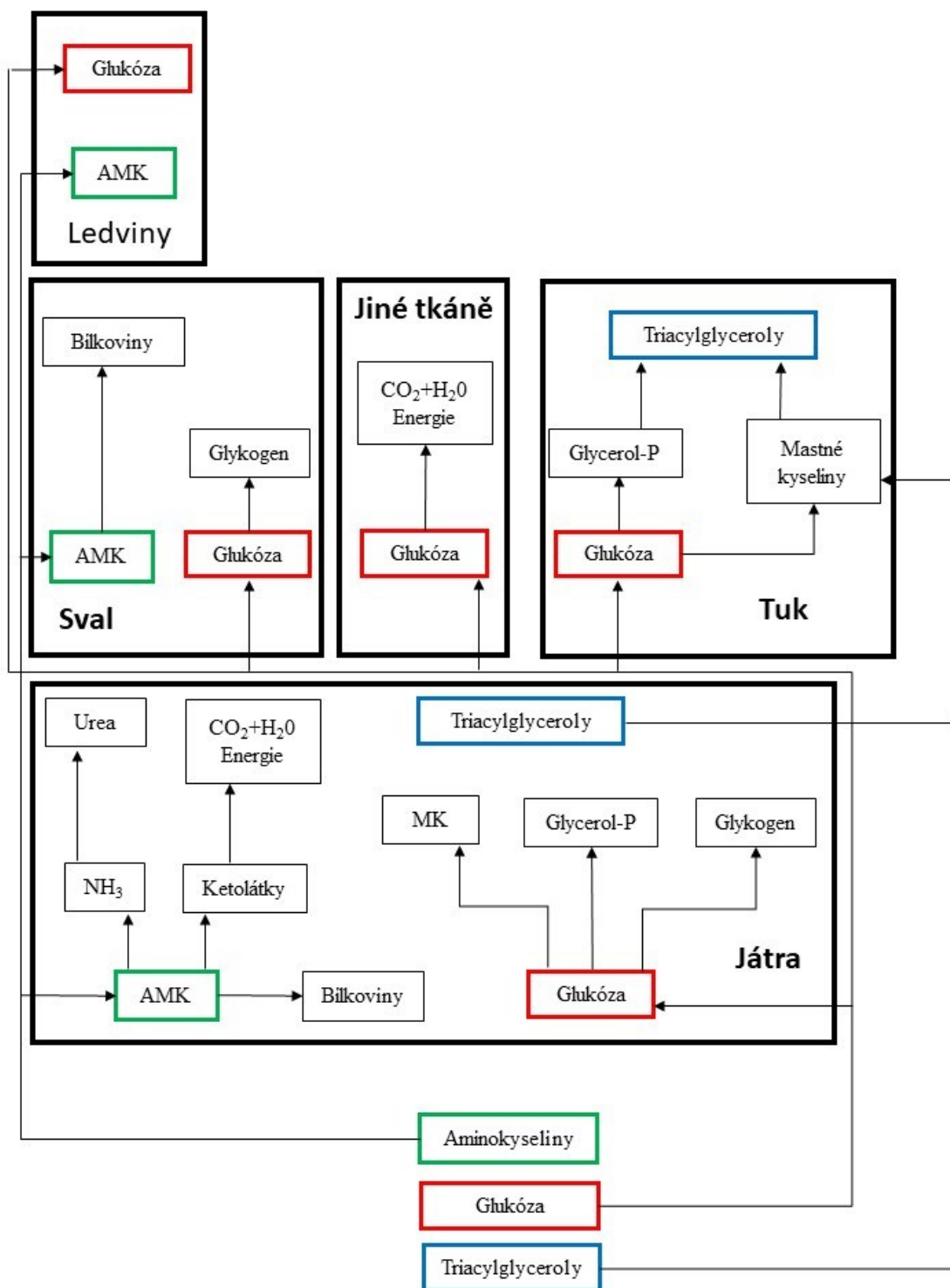
Tuk je nejefektivnějším zásobním zdrojem energie. Ve formě triacylglycerolů je uložen především v tukových buňkách – adipocytech, podstatně menší část je uložena i v buňkách svalových. Rozkladem (hydrolyzou) triacylglycerolů vznikají volné mastné kyseliny, které jsou ve svalu využívány jako zdroj energie. Za normálních okolností činí obsah tuku cca 15 % celkové hmotnosti u mladého muže a 25 % celkové hmotnosti u mladé ženy.

1.6.3.3 Proteiny

Proteiny jsou při fyzické námaze využívány v minimálním množství, proto se jim detailněji v práci nevěnuji. V případě absence jiného zdroje energie však tuto roli přejímají, což vede k pro organismus nevýhodnému úbytku svalové tkáně (Lemon, 2000).

1.6.4 Novotvorba glukózy – glukoneogeneze

Proces glukoneogeneze je důležitým prvkem energetického metabolismu, neboť zajišťuje stálý přísun glukózy pro případ hladovění. Novotvorba glukózy probíhá v játrech a ledvinách. Játra jsou hlavním orgánem glukoneogeneze, ledviny jsou zodpovědné za produkci cca 10–20 % glukózy (po nočním lačnění) a tento podíl se navyšuje při protražovaném lačnění. Příspěvek glukoneogeneze a glykogenolýzy je přibližně rovnovážný po 14 hodinovém lačnění (47 vs. 49 %), po lačnění, které trvá 42 hodin, již je glukoneogeneze zodpovědná za cca 93% dodávku glukózy organismu. Prekurzorem glukózy v organismu je jednak většina aminokyselin, dále produkty glykolýzy (laktát a pyruvát) a glycerol. Mezistupněm při tvorbě glukózy z glycerolu je glycerolfosfát, u ostatních uvedených sloučenin oxalacetát. Přestavba laktátu zpět na glukózu probíhá v Coriho cyklu. Živočichové, u nichž na rozdíl od rostlin chybí glyoxylátová dráha, nejsou schopni převést triacylglyceroly na glukózu. Při fyzické zátěži se glukoneogeneze navyšuje (Tappy, 1999; Stumvoll, 1997).



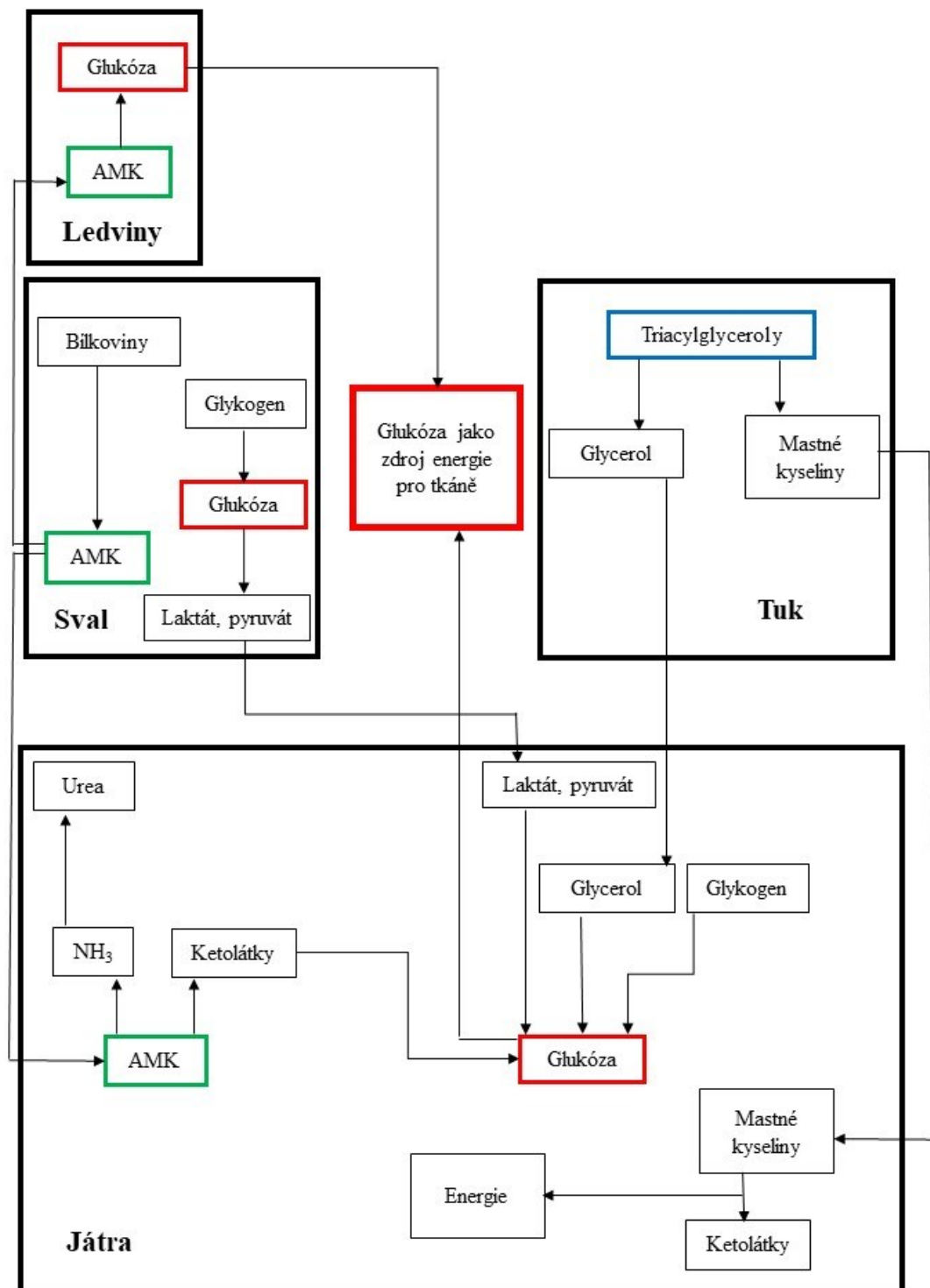
Poznámka: AMK – aminokyseliny, MK – mastné kyseliny, Glycerol-P – glycerolfosfát

Obr. 5 Rámcový pohled na metabolické pochody při přijímání energie

Adaptováno (podle Kittnar, 2020)

1.6.5 Využívání jednotlivých živin v průběhu fyzické zátěže

V prvních desítkách sekund využívá sval jako zdroj energie kreatinfosfát a glukózu zpracovávanou anaerobně glykolýzou. V dalším průběhu fyzické zátěže je energie získávána oxidativní fosforylací z glukózy a betaoxidací z volných mastných kyselin. Poměr, ve kterém je energie získávána z těchto živin, závisí na době trvání a intenzitě zátěže. Při zátěži s vysokou intenzitou je tento poměr nastaven ve prospěch glukózy, při zátěži s malou intenzitou se rychleji uplatňují volné mastné kyseliny. Dále platí pravidlo, že v průběhu střední rovnoměrné zátěže se v průběhu času přesunuje energetický substrát z glukózy (přibližně 80 % v první hodině) směrem k volným mastným kyselinám (oba substráty jsou v rovnováze přibližně po 120–140 minutách zátěže). V případě, že je zásoba glykogenu vyčerpána, zůstává substrátem tuková složka, ale intenzita výkonu postupně klesá. Pro udržení dostatečné intenzity je při déle trvajících výkonech nezbytné doplňování sacharidů během zátěže. Pro práci se sportovci diabetiky je důležité si uvědomit, že první hodina zátěže střední a větší intenzity se odehrává převážně na bázi odbourávání glukózy (resp. glykogenu) a je třeba myslet na zvýšené riziko hypoglykemie (Cerretelli, 1992).



Poznámka: AMK – aminokyseliny, MK – mastné kyseliny

Obr. 6 Rámcový pohled na metabolické pochody při uvolňování energie ze zásobních živin

Adaptováno podle (Kittnar, 2020)

1.6.6 Regulace koncentrace glukózy v krvi během fyzické zátěže

1.6.6.1 U zdravých osob

Během aerobního cvičení střední intenzity (50–80 % VO₂max) se u zdravých jedinců postupně aktivuje několik kontraregulačních mechanismů k udržení euglykemie. Za prvé, endogenní sekrece inzulínu z β -buněk je potlačena pod úroveň dosahovanou nalačno (Marliss et al., 2002). Snížená koncentrace inzulínu umožňuje sekreci glukagonu, který stimuluje jaterní výdej glukózy tak, aby odpovídal rychlosti vychytávání glukózy do kosterních svalů (Bally et al., 2016). Snížení hladiny inzulínu také senzibilizuje játra na glukagon, což způsobuje stimulaci glykogenolýzy a glukoneogeneze (Vranic et al., 1994). S postupujícím cvičením se uvolňují další kontraregulační hormony včetně katecholaminů, růstového hormonu, aldosteronu a kortizolu, které stimuluje jaterní produkci glukózy a lipolýzu tukové tkáně a také inhibují příjem glukózy kosterním svalstvem, aby chránily organismus před hypoglykemií (Chan et al., 2014; Camacho et al., 2005). Se zvyšující se intenzitou cvičení nad 60 % VO₂max se snižuje oxidace lipidů, zejména u netrénovaných jedinců, a zvyšuje se podíl sacharidů pro zajištění energie (van Loon et al., 2001). Muži mají vlivem testosteronu vyšší hladinu adrenalinu, díky které je energetický odběr posunut více na stranu glukózy, zatímco u žen poněkud více na stranu lipolýzy (Horton, 1994).

1.6.6.2 U osob s DM1T

U pacientů s diabetem 1. typu je glukoregulační odpověď na středně intenzivní fyzickou zátěž defektní, a to především kvůli chybějící sekreci inzulínu, jehož hladinu tak tělo nemůže regulovat. Inzulín se podává uměle, ale současné terapeutické přístupy nejsou schopny přesně napodobit fyziologické metabolické regulace. V důsledku toho mohou cirkulující koncentrace inzulínu u pacientů s diabetem 1. typu vést k relativní hyperinzulinemii během cvičení a po něm, což podporuje predispozice k hypoglykémii. K tomu se často přidává dysregulovaná odpověď α -buněk, která vede k nižším hladinám glukagonu, a tím ke snížené jaterní produkci glukózy (Holst et al., 2017). Vysoké koncentrace cirkulujícího inzulínu a kontrakce kosterního svalstva mají aditivní účinky na translokaci GLUT-4, což vede ke zvýšenému perifernímu vychytávání glukózy a dalšímu poklesu glykemie, zejména v období po cvičení (Camacho et al., 2005). Cvičením vyvolané zvýšení svalové perfuze dále zvyšuje inzulínem zprostředkovanou likvidaci glukózy a následně vyvolává pokles glykemie (Frank et al., 2018). Mezi další

metabolické účinky vyšších koncentrací inzulínu patří suprese lipolýzy tukové tkáně, a tedy zvýšení oxidace tuků v kosterním svalu (Saltiel et al., 2016). Tyto změny ve výběru paliva a oxidaci spolu s nerovnováhou mezi periferní likvidací glukózy a jaterní produkcí glukózy nakonec vedou k významně zvýšenému riziku hypoglykemie (Garcia-Garcia et al., 2015). Svalový příjem glukózy zůstává zvýšený po několik hodin, stejně jako svalová zvýšená citlivost na inzulín. Tyto změny mohou dále vést k vyššímu vychytávání glukózy z krve do svalů, a tím ke zvýšenému riziku hypoglykemie v období po zátěži (Scott et al., 2019; Younk et al., 2011).

Naopak fyzická zátěž o vysoké intenzitě může mít opačný efekt. Stimulace kontraregulačních hormonů může glykémii zvyšovat a vést k hyperglykémii (Mitchell et al., 1988).

Aby se zabránilo hypoglykémii během a po nepřetržitém cvičení střední intenzity, pacientům s DM1T se obvykle doporučuje konzumovat další sacharidy a snížit dávky bazálního a/nebo bolusového inzulínu (Riddell et al., 2017). Avšak i u pacientů léčených s pomocí inzulínové pumpy vyžadují takové změny vlastní léčby diabetu předchozí plánování, což může omezovat jejich použitelnost v reálném světě. Současné pokyny se navíc zaměřují na fixní množství sacharidů, které nezohledňují dynamiku glukózy během cvičení nebo zotavení z hypoglykemie vyvolané cvičením. Hypoglykemie během cvičení u pacientů s diabetem 1. typu tak zůstává častá a nebezpečná i přes uplatňování současných pokynů pro zamezení hypoglykemie (Adolfsson et al., 2015). Obecně se pro léčbu hypoglykemie bez ohledu na konkrétní okolnosti hypoglykemie doporučuje příjem 15–20 g glukózy (ADA, 2021).

1.6.7 Regenerace glykogenové zásoby

Spotřeba glykogenu jako energetického substrátu má samozřejmě za následek nutnost jeho doplnění pro zajištění dalšího plnohodnotného výkonu organismu. Toto doplňování, které probíhá odebráním glukózy z krve, je podkladem zvýšeného rizika hypoglykemie i v období po sportovním výkonu. Doplňování glykogenu probíhá rychlostí 5–7 % za 1 hodinu. Odhadovaná deplece glykogenu vychází z doby trvání a intenzity zátěže. Při známé rychlosti obnovy (viz výše) pak můžeme alespoň orientačně určit periodu rizika oddálené hypoglykemie. Ta se zcela jistě dostaví, pokud diabetik nedoplní sacharidy potravou. Z hlediska hypoglykemie je též rizikovou situací opakované sportování, pokud nedochází k dostatečnému doplňování sacharidů a obnově glykogenové zásoby. V takové

situaci, např. při turnajovém uspořádání soutěží, je každý den v těle menší množství glykogenu a riziko hypoglykemie stoupá (Burke, 1995).

1.7 Inzulin Neutral Protamin Hagedorm (NPH) a inzulin glargin

Vzhledem k tomu, že část práce srovnává tyto dva inzuliny, je jim věnován samostatný oddíl.

1.7.1 NPH inzulin

NPH inzulin obsahuje molekuly lidského inzulinu v kombinaci se zásaditou bílkovinou protamin-sulfátem a malým množstvím zinku. Účinek NPH inzulinu 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. Tento inzulin spadá do kategorie středně dlouho působících inzulinů. Schematické porovnání farmakodynamických profilů obou inzulinů ukazuje Obr. 7.

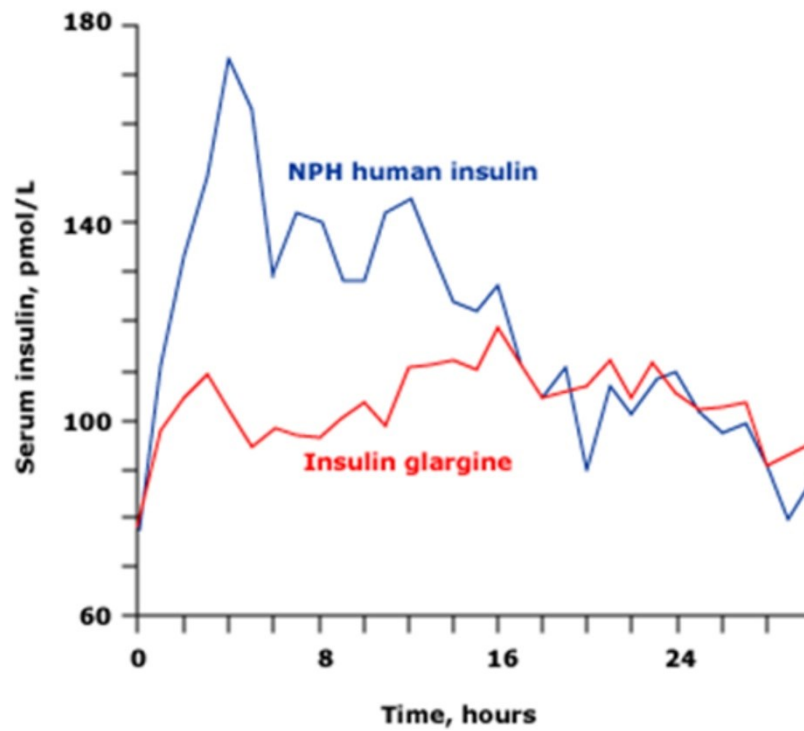
1.7.2 Inzulin glargin

Inzulin glargin je analogem lidského inzulinu, který vznikl s cílem prodloužit jeho účinek a stabilizovat míru jeho účinnosti v průběhu jeho působení. Oba tyto požadavky jsou dosaženy pomocí zpomalení jeho vstřebávání z podkoží. To bylo dosaženo změnou molekuly lidského inzulinu (adicí 2 argininů k C-konci B řetězce a náhradou asparaginu glycinem na pozici A21). Inzulin glargin byl cíleně připravený tak, aby měl malou rozpustnost při neutrálním pH. Je optimálně rozpustný při kyselém pH (pH 4) továrního injekčního roztoku. Po aplikaci injekce do podkožní tkáně je kyselý roztok neutralizován, což vede ke vzniku mikro-precipitátů, ze kterých jsou plynule uvolňována malá množství inzulinu glargin, zajišťující hladký a lépe předvídatelný profil jeho hladiny v krvi s ohledem na čas. Účinek nastupuje po podkožní aplikaci za 3–4 hodiny a efekt přetrvává 24–36 hodin. Tento inzulin spadá do kategorie dlouho působících inzulinů.

1.7.3 Smysl náhrady NPH inzulinu inzulinem glargin v léčbě diabetu

Z výše uvedených parametrů farmakokinetiky vyplývá, že použití inzulinu glargin místo NPH by mělo vést ke zlepšení kompenzace diabetu (především snížení hodnot HbA_{1c} při stejné frekvenci hypoglykemií, zejména těžkých, či snížení počtu hypoglykemií, zejména

těžkých, při stejné hodnotě HbA_{1c}). Tyto předpoklady se potvrdily, jak je uvedeno v sekci Epidemiologie hypoglykemií.



Obr. 7 Schematicky znázorněné hodnoty průměrné koncentrace inzulinů 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 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 inzulíny 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. 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.

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 (uvedených v sekci 1.7) 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}).

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 inzulínem NPH a inzulínem 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 inzulínu 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.

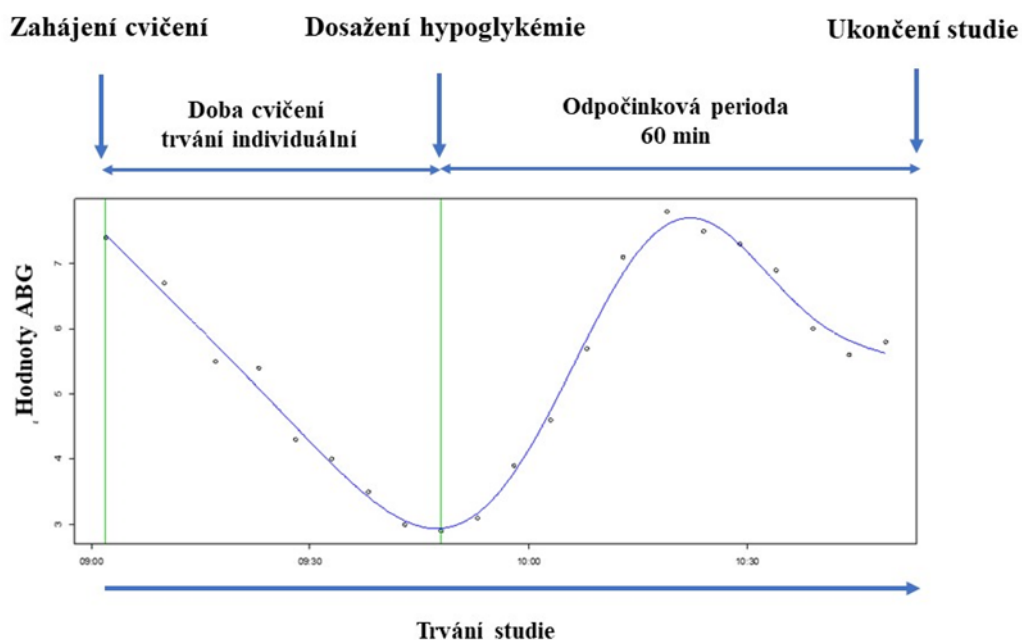
3 PROVEDENÍ PRÁCE

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. 8.



Obr. 8 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 palpitace, 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 Weerd 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 občasných nepravidelností dat a diskrétního časového odstupu 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. Klinické charakteristiky pacientů zařazených do této studie jsou uvedeny v Tab. 14.

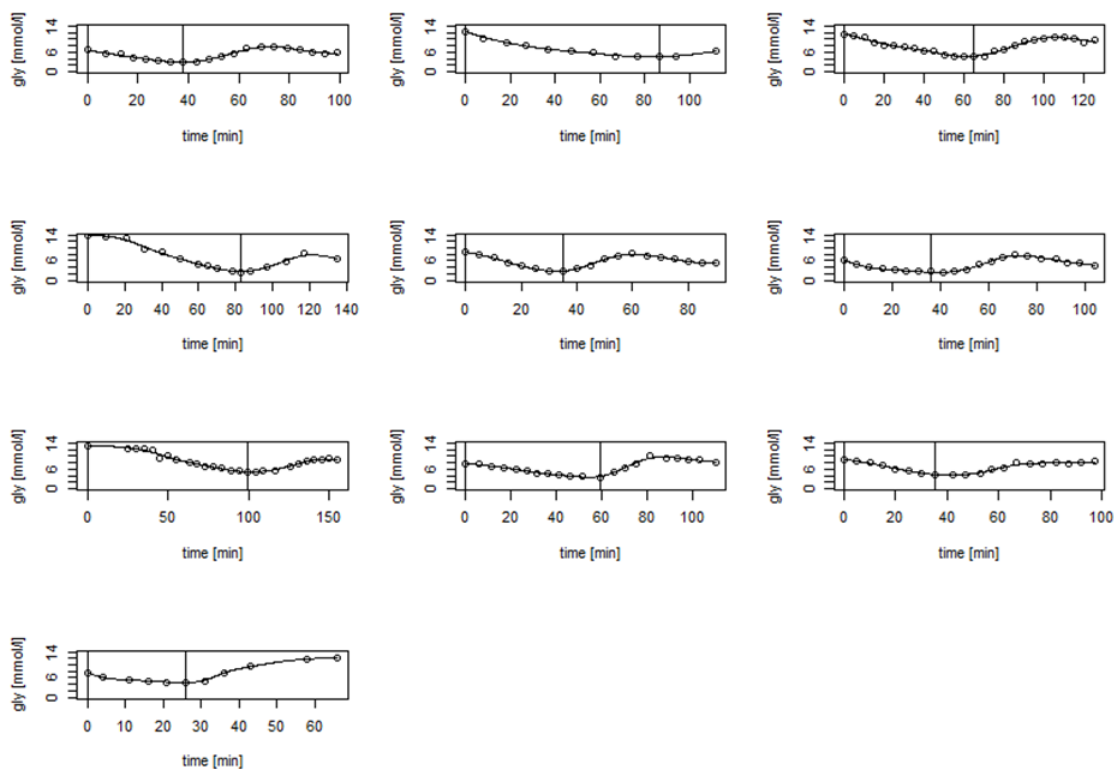
Tab. 14 Klinické charakteristiky participantů

Číslo pacienta	Věk (roky)	Trvání diabetu (roky)	BMI	Dávka inzulínu (j)	HbA _{1c} (mmol/mol)	Cílová tepová frekvence (úderů/ min)
1	45	8	24,6	42,4	58	125
2	40	7	24,3	43,2	53	130
3	36	9	22,5	39,8	62	137
4	35	9	22,7	45,7	51	120
5	38	5	24,1	35,4	60	124
6	40	7	22,1	36,7	61	127
7	39	8	22,8	38,7	56	124
8	38	6	23,6	32,7	49	132
9	42	11	23,4	44,1	63	126
10	31	7	23,9	35,9	57	127

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. 15.

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 \pm SD $4,56 \pm 0,36$, rozmezí: 4,1 až 5,11 mmol/l). Křivky exkurzů glykemie jednotlivých pacientů získané v průběhu studie jsou zobrazeny na Obr. 9 a ve větším rozlišení v na obrázcích S1.



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.

Obř. 9 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. 15 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;

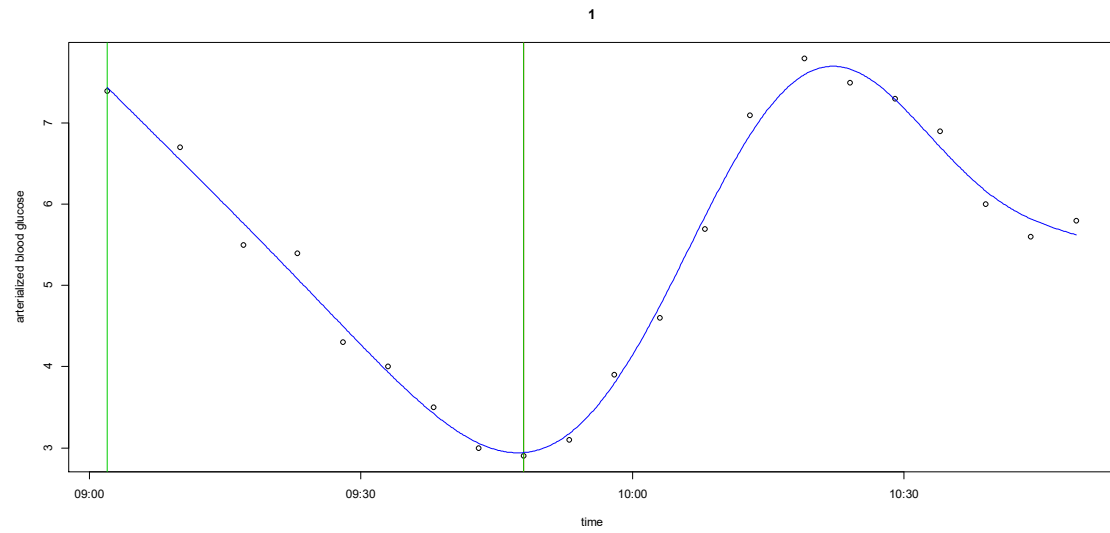
* Pacient dokončil pouze 28 minut z 60 minutového odpočinkového období;

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

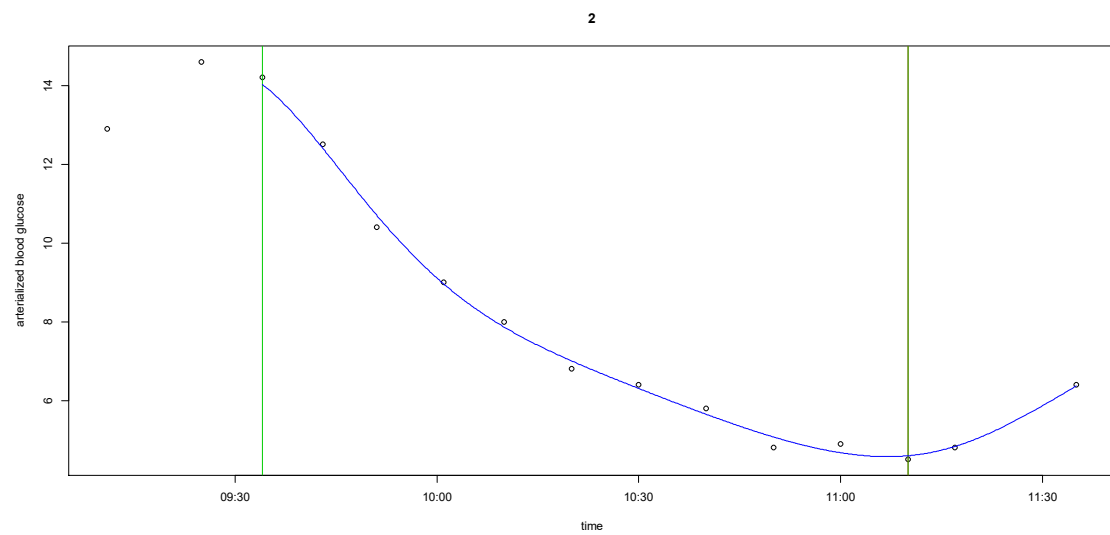
*** Data pacientů 2 a 10, kteří nedokončili odpočinkové období, nebyla do výpočtu zahrnuta.

Grafické znázornění změny ABG u jednotlivých subjektů v reálném čase

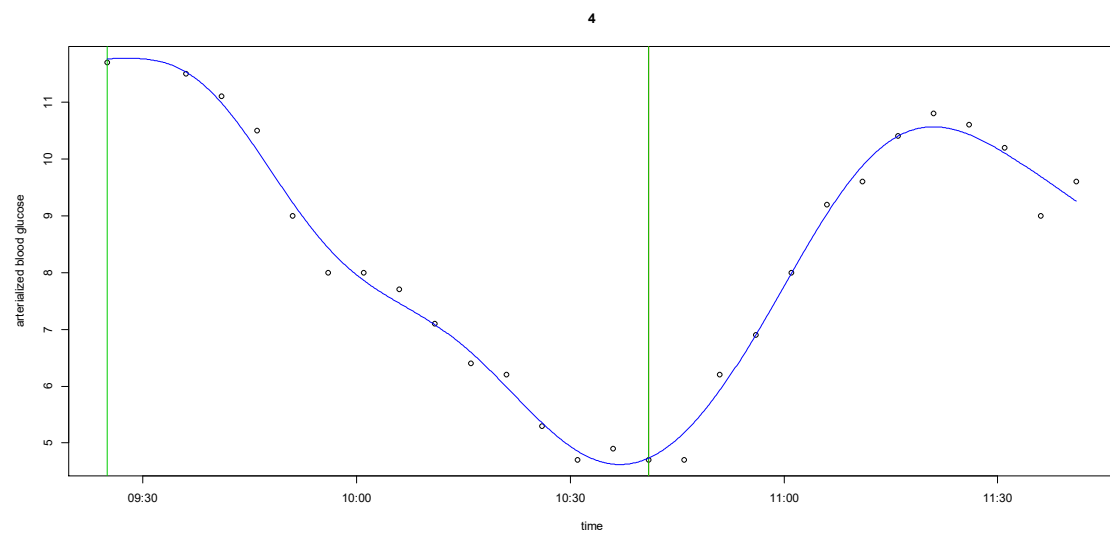
Pacient 1



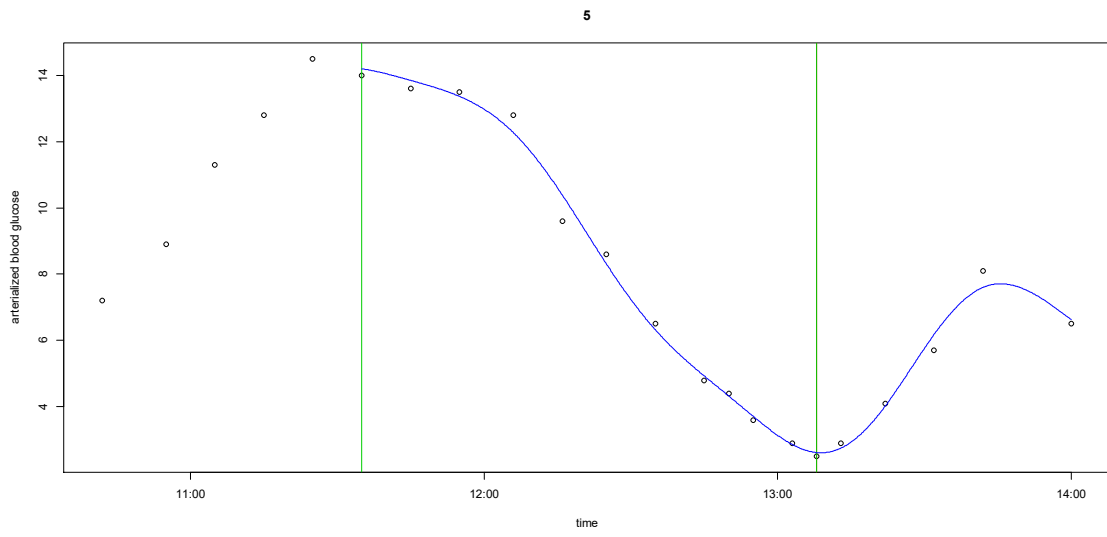
Pacient 2



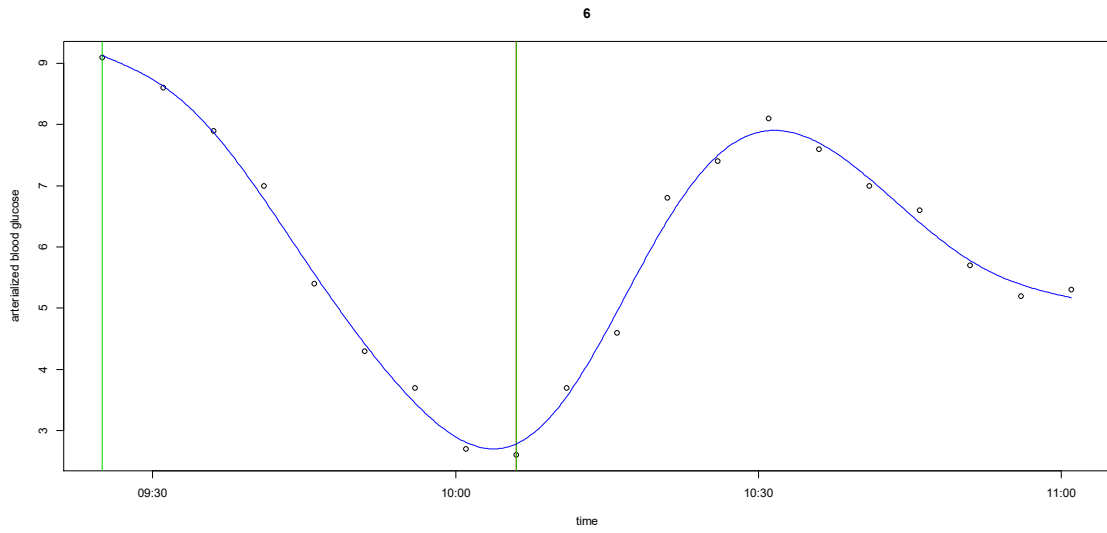
Pacient 3



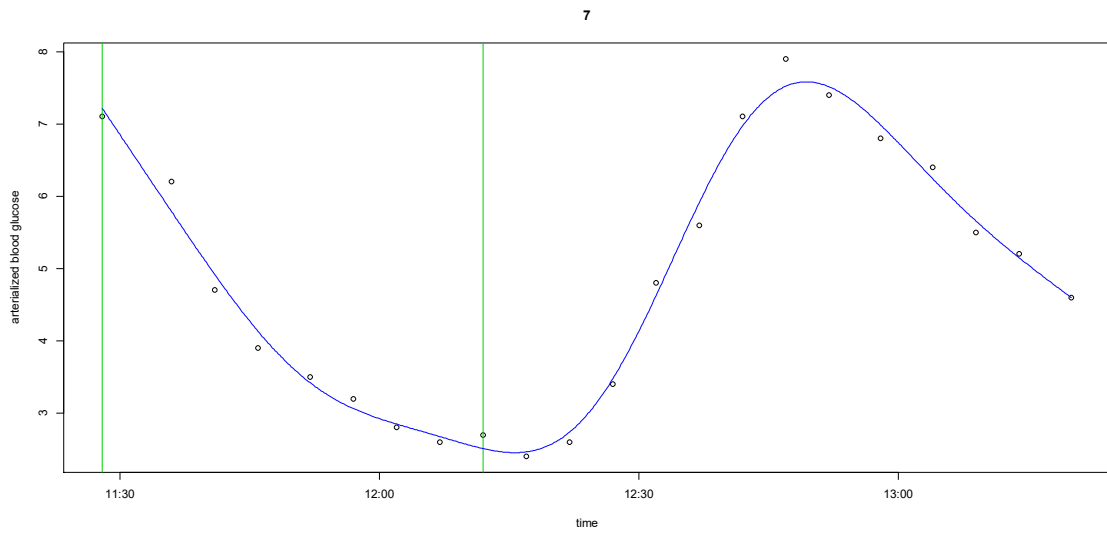
Patient 4



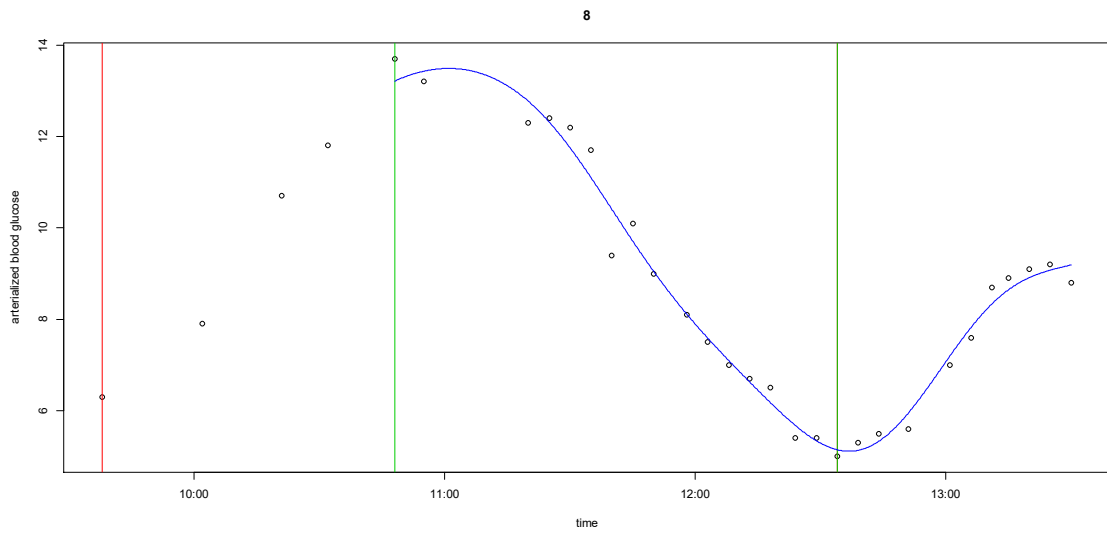
Patient 5



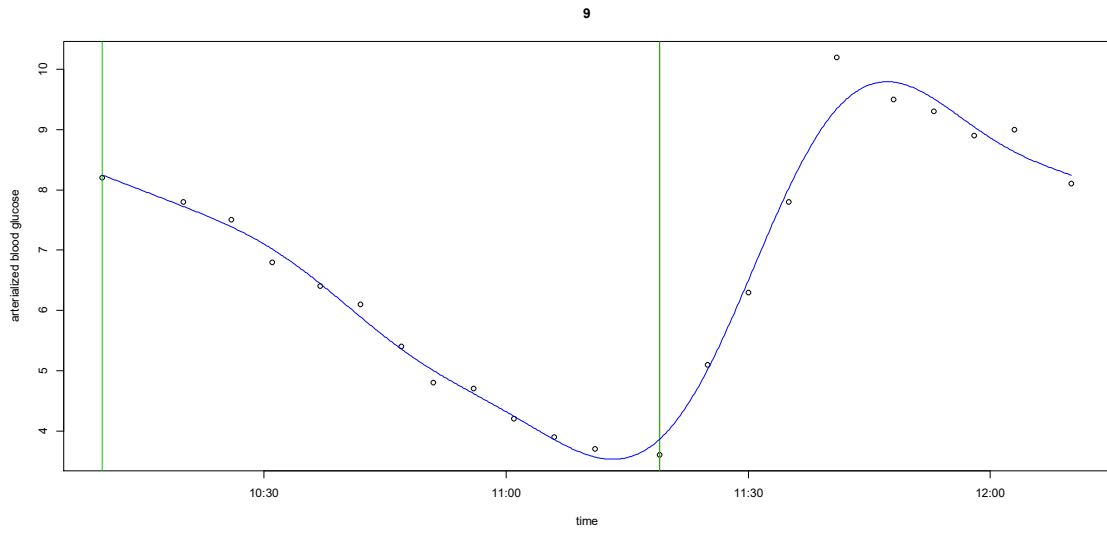
Patient 6



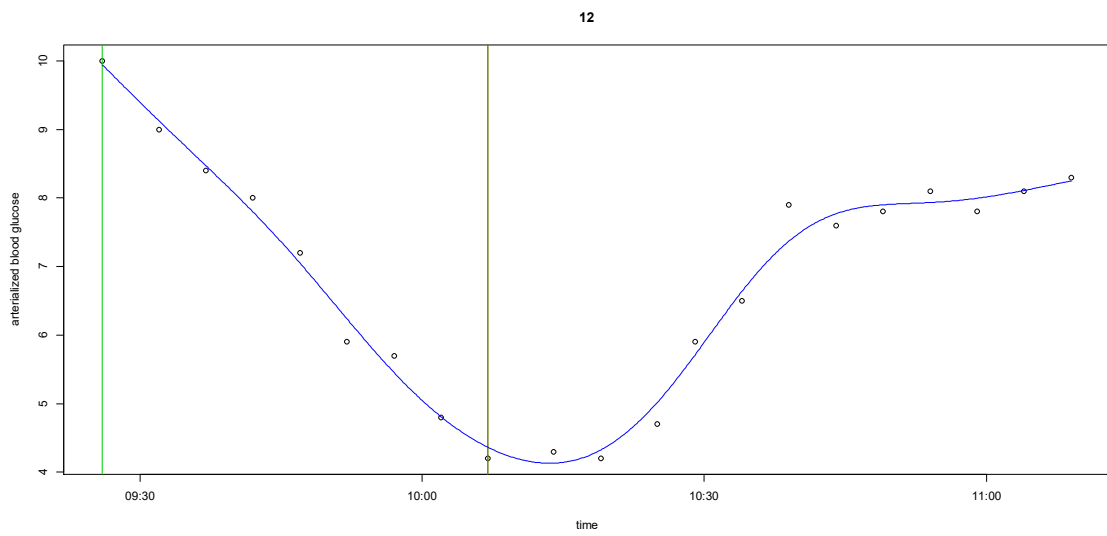
Patient 7



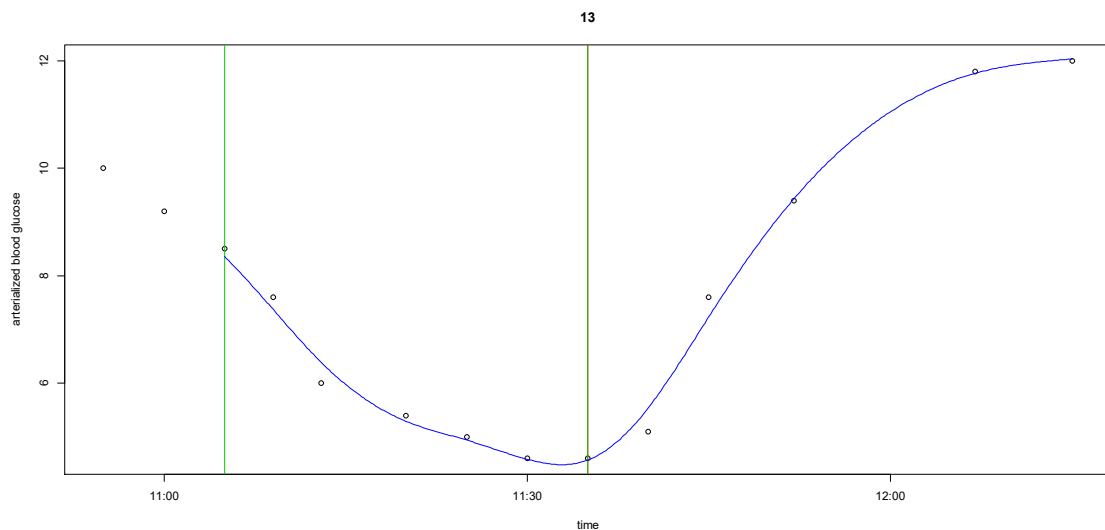
Patient 8



Patient 9



Pacient 10



Poznámka: První vertikální linie představuje začátek cvičení a druhá konec cvičení a požití roztoku 20 g glukózy. Na ose x je zobrazen reálný čas pokusu (hodiny: minuty), na ose y hodnoty ABG (mmol/l).

Obr. 10 Změny ABG během studie u jednotlivých subjektů v reálném čase

3.1.3 Diskuse

Pochopení dynamické povahy změn koncentrace glukózy během i po fyzické aktivitě je pro správné nastavení léčby v těchto situacích u pacientů s DM1T důležité. Stejně tak je důležitá znalost rizika hypoglykemie, jež je spojená s fyzickou aktivitou, a dynamika koncentrace glukózy po zaléčení hypoglykemie, pokud k ní při fyzické aktivitě dojde.

Cílem této studie proto bylo zhodnotit rychlost glykemických exkurzí během definované úrovně fyzické aktivity vedoucí k hypoglykemii 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 $0,11 \pm 0,028 \text{ mmol/l.min}^{-1}$ 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 $\sim 3,3\text{--}7,5$ 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

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).

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 hypoglykemií 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.

Regresní modely vztahující dobu trvání vzestupu ABG od požití glukózy do maximální hodnoty glykemie, dobu trvání vzestupu ABG na první 1 mol/l od požití glukózy a rychlost vzestupu BG od požití glukózy do maximální hodnoty ABG k věku, BMI a hmotnosti nebyly významné. Je důležité poznamenat, že ačkoli tyto proměnné nebyly v této studii detekovány jako důležití aktéři, při pokusu o skutečné vyvrácení jejich vlivu na modifikaci studovaných charakteristik by byla zapotřebí s ohledem na počet pacientů mnohem rozsáhlejší studie.

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 glykemii 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).

Silné stránky studie

Silnou stránkou studie je, že se podle našich nejlepších znalostí jedná o jedinou studii u pacientů s diabetem, jejímž cílem bylo speciálně odhalit rychlost změny glykemie během cvičení definované úrovně vedoucí k hypoglykemii a zároveň analyzovat kinetiku koncentrace glukózy po léčbě takto vzniklé hypoglykemie. Interval mezi jednotlivými body odběru vzorků glukózy v krvi jsou krátké a umožnily vytvořit detailní obraz změn koncentrace glukózy. Byla pozorována výrazná heterogenita v glykemických reakcích jak na cvičení, tak po léčbě hypoglykemie. To naznačuje, že individuální hodnocení glykemických změn během cvičení by mohlo být potřebné u každého pacienta, který chce cvičit proto, aby preventivní úprava inzulinoterapie zohledňovala jeho individuální charakteristiky a fyzická aktivita a období po ní bylo s ohledem na riziko hypoglykemie pro něj bezpečnější.

Limitace studie

Omezením studie je, že podle protokolu studie kvůli výrazným příznakům hypoglykemie 5 pacientů ukončilo cvičení s ohledem na hodnotu glykemie blízko, ale přesto nad formálními hodnotami hypoglykemie.

Naše studie byla bohužel omezena napjatým rozpočtem, který znemožnil jednak sběr dat od většího počtu účastníků, jednak analýzu krevních vzorků na kortizol, růstový hormon, adrenalin a zejména inzulin, což by poskytlo robustnější výsledky a pomohlo detailněji analyzovat a vysvětlit pozorované výsledky.

Pokud jde o počet účastníků, je třeba poznamenat, že tyto typy studií často zahrnují poměrně nízký počet subjektů. Například v hojně citovaných (Campbell et al., 2014; Campbell et al., 2015) bylo zapojeno 10, resp. 8 subjektů, zatímco výše zmíněné studie Soo et al. (1996) se zúčastnilo pouze 9 subjektů.

Je vhodné také zmínit, že účastníci naší studie projevili velkou odvahu při „jždě na kole do hypoglykemie“, protože se jedná o nepříjemnou a potenciálně i nebezpečnou aktivitu. Uvědomění si této skutečnosti, vedle požadavků povahy samotného cvičení, může přispívat k poměrně malému počtu participantů, který je pro tento typ studie doposud obecně typický.

Výchozí hodnoty ABG se u jednotlivých účastníků lišily, protože pro pacienty je obtížné dosáhnout hodnot glykemie specifického cíle bez podání další dávky inzulinu nebo sacharidové svačiny (a to by ovlivnilo výsledky studie). Tyto rozdíly vedly k různě dlouhým dobám fyzické aktivity (od 27,8 do 108,8 min). Pro zjištění metabolické podstaty těchto rozdílů by bylo nutné sledovat glykemii po delší časové období před i po fyzické aktivitě (~ až 24 hodin) a použít přístroj pro nepřímou kalorimetrii v průběhu fyzické zátěže. To však nebylo cílem studie.

Dalším úskalím je definice hypoglykemie. Použita byla shodná, již použili autoři ve studii (Al Khalifah et al., 2016), která umožňovala pacientům ukončit jízdu na kole z důvodu příznaků hypoglykemie před dosažením glykemie 3,5 mmol/l. Zvažována byla definice založená striktně na hladinách glykemie, která by byla pro cíle studie vhodnější, ale v rámci usnadnění studie pro pacienty byla zvolena ta aktuální. Vzal jsem přitom také v úvahu, že hypoglykemie je nepříjemný a potenciálně i život ohrožující stav.

Závěrem lze shrnout, že studie je jedinečná svým zaměřením na léčbu hypoglykemie spojenou s fyzickou námahou. Bez ohledu na svá výše popsání omezení přináší cenné

údaje ukazující „reálné“ glykemické exkurze během fyzické aktivity vedoucí k hypoglykemii 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 hypoglykemii a její léčbu.

3.1.4 Závěr

Výsledky prokázaly, že standardizovaný pohyb střední intenzity bez předem zajištěných preventivních kroků (snížení dávkování inzulínu a přidavná porce sacharidů) 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.

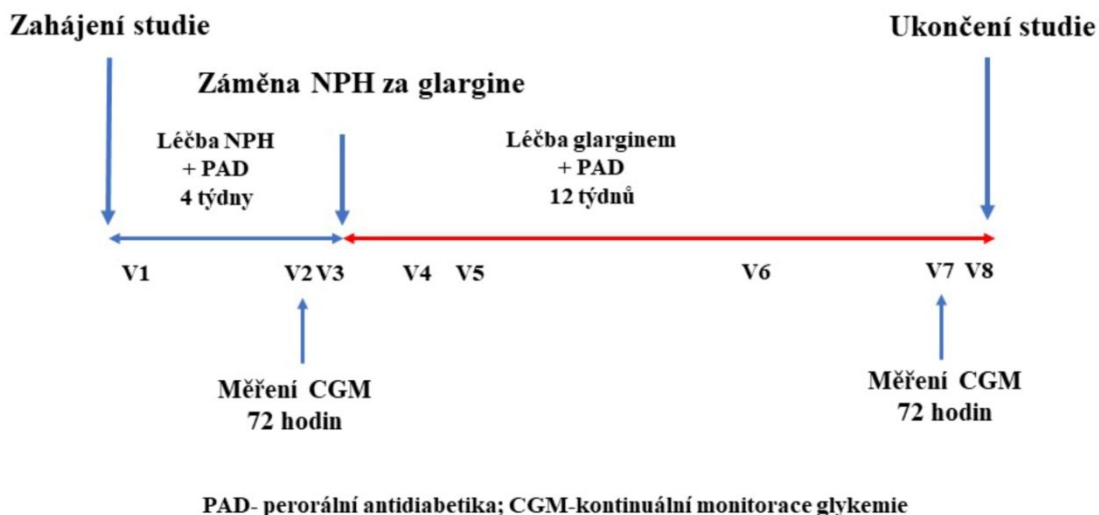
Podané množství glukózy vedlo k zotavení z hypoglykemie spojené s fyzickou zátěží u všech účastníků studie a udrželo glykemii nad touto hodnotou během následující klidové periody v období 60 min od požití glukózy.

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. 11.



Obr. 11 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 inzulínu, 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 měření 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 inzulínem NPH s hodnotami naměřenými při léčbě inzulínem 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

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

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 diference 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. 16. 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. 16 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 ± 8,6 vs. 62 ± 11 mmol/mol, při léčbě inzulinem glargin došlo k významnému poklesu o 3,0 ± 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. 17).

Tab. 17. 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	p-hodnota
	N	Průměr ± SD	N	Průměr ± SD	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. 18.

Tab. 18. 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 hypoglykemii je zobrazen v Tab. 19. 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. 19. 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 inzuliny NPH a glargin je zobrazen v Tab. 20.

Tab. 20. 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 inzuliny 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.

Limitací je rozdíl ve způsobu titrace mezi oběma částmi studie. Při léčbě NPH nebyl inzulín titrován, předpokládalo se, že byl vytitrován dle aktuálních doporučení během předchozí standardní léčby. Je ovšem možné, že tomu tak nebylo a že při obdobném titračním algoritmu by i s inzulínem NPH dosáhli pacienti lepších výsledků stran HbA_{1c} při nezvýšení frekvence hypoglykemií. Případný cross-over design studie by tuto možnost též mohl osvětlit. Nicméně pozitivní vliv na snížení frekvence hypoglykemií při léčbě inzulínem glargin ve srovnání s NPH potvrdily i jiné studie (Rosenstock et al., 2001; Massi-Benedetti et al., 2003).

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 ZÁVĚR

Hypoglykemie u onemocnění diabetes mellitus jsou definovány 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 hypoglykémii 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.

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 přidavná 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.

SUMMARY

Hypoglycaemia in diabetes mellitus is defined as a condition that is associated with abnormally low blood glucose levels that put the body at potential risk. A glucose level of ≤ 3.9 mmol/l has been defined as the level that should alert the patient to incipient hypoglycaemia and lead to preventive action; hypoglycaemia is considered clinically significant if the glucose level ≤ 3.0 mmol/l.

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 exercise without precautionary steps (reduced insulin dosage and additional carbohydrate servings) led to hypoglycemia 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 carbohydrate, the rate of increase in ABG ranged from 0.6 mmol/ to 1.9 mmol/ per 10 min. The administered amount of glucose led to recovery from exercise-related hypoglycemia in all study participants and maintained glycemia above this value during the subsequent resting period within 60 min of glucose ingestion.

The second part of the study was devoted to the comparison of the characteristics of treatment outcomes in an identical group of patients with type 2 diabetes mellitus during the period of treatment with a combination of NPH insulin and oral antidiabetic agents and the subsequent period in which NPH insulin was replaced with 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, while there was no significant increase in the frequency of hypoglycaemia. Furthermore, treatment with insulin glargine resulted in a decrease in the area under the glycaemic curve (difference 26.79 ± 55.74 mmol/l/h, $p < 0.0001$), but no significant improvement in variability by MAGE, CV and SD was demonstrated.

5 LITERATURA

- ADA. Standards of Care. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes —2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl.1):S15-S33.
- ADA. Standards of Care. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021 American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl.1):S73-S84.
- ADOLFSSON, P, MATTSSON, S, JENDLE, J. Evaluation of glucose control when a new strategy of increased carbohydrate supply is implemented during prolonged physical exercise in type 1 diabetes. *Eur. J. Appl. Physiol* 2015;115:2599–2607.
- 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.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes—2021 American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl.1),S73-S84.
- AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. Division of Drugs and Toxicology. Drug evaluations annual 1994. American Medical Association: Chicago 1993. ISBN 089970602997.
- AMIEL, SA. The consequences of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2021; 64:963–970.
- ANDERLOVÁ, K, KREJČÍ, H, KLUSÁČKOVÁ, P, MORAVCOVÁ, M, BENÁKOVÁ, H, KREJČÍ, V, PAŘÍZEK, M, HALUZÍK, M. Alarmující výskyt gestačního diabetes mellitus při použití stávajících i nových mezinárodních diagnostických kritérií. *Čes. Gynek* 2014;79(3):213–218.
- BALLY, L, ZUEGER, T, BUEHLER, T, DOKUMACI, AS, SPECK, C, PASI, N, CILLER, C, PAGANINI, D, FELLER, K, LOHER, H et al. Metabolic and hormonal response to intermittent high-intensity and continuous moderate intensity exercise in individuals with type 1 diabetes: A randomised crossover study. *Diabetologia* 2016;59:776–784.
- BEATO-VIBORA, P, YEOH, E, ROGERS, H et al. Sustained benefit of continuous subcutaneous insulin infusion on glycaemic control and hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2015;32(11):1453–1459.

- BERGENSTAL, RM, KLONOFF, DC, GARG, SK et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369(3):224–232.
- BRAZEAU, AS, RABASA-LHORET, R, STRYCHAR, I, MIRCESCU, H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008 Nov; 31(11):2108–2109.
- BRODOWS, RG, WILLIAMS, C, AMATRUDA, JM. Treatment of Insulin Reactions in Diabetics. *JAMA* 1984;252:3378–3381.
- BROŽ, J, CAMPBELL, MD, URBANOVÁ, J, NUNES, MA, BRUNEROVÁ, L, RAHELIĆ, D, JANÍČKOVÁ 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, 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 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.
- 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, BRUNEROVÁ, L, URBANOVÁ, J. Glukagon v léčbě hypoglykemie – novinky. *Vnitr Lek* 2021;67(2):103–108.
- 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 study. *Diabetes Res Clin Pract*. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;170:108470.
- 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.
- BULLARD, KM, COWIE, CC, LESSEM, SE, SAYDAH, SH, MENKE, A, GEISS, LS, ORCHARD, TJ, ROLKA, DB. *Imperatore G MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018 Mar 30;67(12):359–361119.
- BURKE, LM et al. Effect of coingestion of fat and protein with carbohydrate -feedings on muscle glycogen storage. *J Appl Physiol* 1995;78(6):2187–2192.
- CAMACHO, RC, GALASSETTI, P, DAVIS, SN, WASSERMAN, DH. Glucoregulation during and after exercise in health and insulin-dependent diabetes. *Exerc. Sport Sci. Rev* 2005; 33:17–23.
- CAMPBELL, MD, WALKER, M, TRENELL, MI, JAKOVLJEVIC, DG, STEVENSON, EJ, BRACKEN, RM, BAIN, SC, WEST, DJ. Large Pre-and Postexercise Rapid-Acting Insulin Reductions Preserves Glycemia and Prevents Early-but Not Late-Onset Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:2217–2224.
- CAMPBELL, MD, WALKER, M, TRENELL, MI, LUZIO, SC, DUNSEATH, G, TURNER, 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.
- CAMPBELL, MD, WALKER, M, TRENELL, MI, STEVENSON, EJ, TURNER, D, BRACKEN, RM, SHAW, JA, WEST, DJ. A low glycemic index meal and bedtime snack prevents

- postprandial hyperglycemia and associated rises in inflammatory markers, providing protection from early but not late nocturnal hypoglycemia following evening exercise in type 1 diabetes patients. *Diabetes Care* 2014; 37:1845–1853.
- CERIELLO, A, MONNIER, L, OWENS, D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(3):221–230.
- CERRETELLI, P. Energy resources for muscular exercise. *Int J Sports Medicine* 1992;13(Suppl 1):S106-110.
- COSTILL, DL, SALTIN, B. Factors limiting gastric emptying during rest and exercise. *Appl. Physiol* 1974;7:679–683.
- CZUPRYNIAK, L, BARKAI, L, BOLGARSKA, S, BRONISZ, A, BROZ, J, CYPRYK, K, HONKA, M, JANEZ, A, KRNIC, M, LALIC, N, MARTINKA, E, RAHELIC, D, ROMAN, G, TANKOVA, T, VÁRKONYI, T, WOLNIK, B, ZHERDOVA, N. Self-monitoring of blood glucose in diabetes: from evidence to clinical reality in Central and Eastern Europe—recommendations from the international Central-Eastern European expert group. *Diabetes Technol Ther* 2014;16(7):460–475.
- ČESKÁ DIABETOLOGICKÁ SPOLEČNOST. Doporučení pro léčbu diabetu, 2020. Dostupné z <https://www.diab.cz/standardy>. Navštíveno 22. 2. 2022.
- DAVIS, EA, KEATING, B, BYRNE, GC et al. Hypoglycemia: Incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:22–25.
- DAVIS, TM, BROWN, SG, JACOBS, IG et al. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(5):2240–2247.
- DE GALAN, BE, ZOUNGAS, S, CHALMERS, J et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 2009;52:2328–2336.
- DIABETES CANADA CLINICAL PRACTICE GUIDELINES EXPERT COMMITTEE. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S1-S325.

- DONOVAN, CM, WATTS, AG. Peripheral and central glucose sensing in hypoglycemic detection. *Physiol. BethesdaMd* 2014;29:314–324.
- EGGER, M, DAVEY SMITH, G, STETTLER, C et al. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabet Med* 1997;14:919–928.
- EILERS, PHC, MARX, B. Flexible smoothing with B-splines and penalties. *Stat. Sci* 1996,11,89–121.
- ELLIOTT, L, FIDLER, C, DITCHFIELD, A et al. Hypoglycemia event rates:a comparison between real-world data and randomized controlled trial populations in insulin-treated diabetes. *Diabetes Ther* 2016;7(1):45–60.
- FORDTRAN, JS, SALTIN, B. Gastric emptying and intestinal absorption during prolonged severe exercise. *J. Appl. Physiol* 1967;23:331–335.
- FRANCO, RS. The measurement and importance of red cell survival.*Am J Hematol* 2009;84(2):109.
- FRANK, S, BAILY, A, HINSHAW, L, BASU, R, BASU, A, SZERI, AJ. Modeling the acute effects of exercise on insulin kinetics in type 1 diabetes. *J. Pharm. Pharm* 2018; 45:829–845.
- FRIER, BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(12):711–722.
- GARCÍA-GARCÍA, F, KUMARESWARAN, K, HOVORKA, R, HERNANDO, ME. Quantifying the acute changes in glucose with exercise in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2015; 45:587–599.
- GINGRAS, V, DESJARDINS, K, SMAOUI, MR et al. Treatment of mild-to-moderate hypoglycemia in patients with type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: are current recommendations effective? *Acta Diabetol* 2018;55:227–231.
- GOLD, AE, MACLEOD, KM, FRIER, BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994;17:697–703.
- GRASSI, B, ONETTO, MT, ZAPATA, Y, JOFRÉ, P, ECHEVERRÍA, G. Lower versus standard sucrose dose for treating hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus in

- therapy with predictive low glucose suspend (PLGS) augmented insulin pumps: A randomized crossover trial in Santiago, Chile. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15(3):695–701.
- GREEN, JB, BETHEL, MA, ARMSTRONG, PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(3):232–242.
- GÜEMES, M, RAHMAN, SA, HUSSAIN, K. What is a normal blood glucose? *Archives of Disease in Childhood* 2016;101:569–574.
- GURURAJSETTY, S, CRASTO, W, JARVIS, J et al. New insulins and newer insulin regimens: a review of their role in improving glycaemic control in patients with diabetes. *Postgrad Med J* 2016;92(1085):152–164.
- HALL-BOYER, K, ZALOGA, GP, CHERNOW, B. Glucagon: hormone or therapeutic agent? *Crit Care Med* 1974;12(7):584–589.
- HAWDON, JM, WARD-PLATT, MP, AYNLEY-GREEN, A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child* 1992;67:357–365.
- HEINEMANN, L, LINKESCHOVA, R, RAVE, K, HOMPESCH, 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.
- HINZMANN, R, SCHLAEGER, C, TRAN, CT. What do we need beyond hemoglobin A1c to get the complete picture of glycemia in people with diabetes? *Int J Med Sci* 2012;9(8):665–681.
- HOLST, JJ, HOLLAND, W, GROMADA, J, LEE, Y, UNGER, RH, YAN, H, SLOOP, KW, KIEFFER, TJ, DAMOND, N, HERRERA, PL. Insulin and Glucagon: Partners for Life. *Endocrinology* 2017;158:696–701.

- HORTON, ES, TERJUNG, RL. Exercise, Nutrition and Energy Metabolism. 2nd ed. New York: Macmillan, 1994.
- HORVATH, K, JEITLER, K, BERGHOLD, A et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007;(2):CD 005613.
- HOSETH, E, JOERGENSEN, A, EBBESEN, F et al. Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000;83:F117-F119.
- HUSBAND, AC, CRAWFORD, S, MCCOY, LA et al. The effectiveness of glucose, sucrose, and fructose in treating hypoglycaemia in children with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2009;11(3):154–158.
- CHAN, O, SHERWIN, R. Influence of VMH fuel sensing on hypoglycemic responses. Trends Endocrinol. Metab. Tem 2013;24,616–624.
- CHASIOTIS, D. Role of cyclic AMP and inorganic phosphate in the regulation of muscle glycogenolysis during exercise. Med Sci Sport Exercise 1988;20:545–550.
- CHOUDHARY P, AMIEL S. Hypoglycaemia in type 1 diabetes: technological treatments, their limitations and the place of psychology. Diabetologia 2018;61(4):761–769.
- IDF. Diabetes Atlas 9th Edition 2019. Dostupné z: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>. Navštíveno 22. 2. 2022.
- 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.
- JANÍČKOVÁ ŽĎÁRSKÁ, DJ, HILL, M, KVAPIL, M et al. Analysis of Postprandial Glycemia in Relation to Metabolic Compensation and Other Observed Parameters of Outpatients with Type 2 Diabetes Mellitus in the Czech Republic. Diabetes Ther 2018;9(2):665–672.
- JANSON, E, KAIJSER, L. Substrate utilization and enzymes in skeletal muscle of extremely endurance-trained men. J Appl Physiol 1987;62(3):999–1005.

- JÉQUIER, E. Carbohydrates as a source of energy. *Am J Clin Nutr* 1994 Mar;59(3Suppl):682S-685S.
- JOINT BRITISH DIABETES SOCIETIES – INPATIENT CARE GROUP (JBDS-IP). The Hospital Management of Hypoglycaemia in Adults with Diabetes Mellitus. 3rd ed. Revised April 2018. <https://abcd.care/joint-british-diabetes-societies-jbds-inpatient-care-group> nebo www.diabetes.org.uk/joint-british-diabetes-society. Navštíveno 22. 2. 2022.
- 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.
- KIEFER, MV, GENE Hern, H, ALTER, HJ et al. Dextrose 10% in the treatment of out-of-hospital hypoglycemia. *Prehosp Disaster Med* 2014;29(4):190–194.
- KITTAR, O. Řízení metabolických pochodů v organismu. In *Lékařská fyziologie 2020* Praha. ISBN 978-80-271-1429-0 (pdf).
- KLEIN-SCHWARTZ, W, STASSINOS, GL, ISBISTER, GK. Treatment of sulfonylurea and insulin overdose. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81(3):496–504.
- KREBS, JD, WEATHERALL, M, CORLEY, B et al. Optimizing the management of hypoglycaemia in individuals with type 2 diabetes: A randomized crossover comparison of a weight-based protocol compared with two fixed-dose glucose regimens. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:1256–1261.
- KURIŠČÁK, E. Fyziologie svalstva. In: Kittnar O. *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada, 2011:91–117.
- KVAPIL, M. Počet diabetiků v České republice. *VVV* 2019; Supplementum, S34.
- LARSEN, T, BANCK-PETERSEN, P, DUE-ANDERSEN, R et al. Effect of carbohydrate treatment on mild symptomatic hypoglycaemia, assessed by continuous glucose monitoring. *European Diabetes Nursing* 2006; 3:143–146.
- LEE, H, HOSEIN, EA. Chronic alcohol feeding and its withdrawal on the structure and function of the rat liver plasma membrane: a study with 125I-labelled glucagon binding as a metabolic probe. *Can J Physiol Pharmacol* 1982;60(9):1171–1176.
- LEMON, P. Effects of exercise on protein metabolism. In: Maughan RJ, *Nutrition in Sport*. Oxford: Blackwell Science, 2000:133–152.

- LIN, YK, GROAT, D, CHAN, O, HUNG, M, SHARMA, A, VARNER, MW, GOURIPEDDI, R, FACELLI, JC, FISHER, SJ. Alarm Settings of Continuous Glucose Monitoring Systems and Associations to Glucose Outcomes in Type 1 Diabetes. *J Endocr Soc* 2019;4(1):bvz005.
- LIPSKA, KJ, WARTON, EM, HUANG, ES et al. HbA1c and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. *Diabetes Care* 2013;36(11):3535–3542.
- LY TT, HEWITT J, DAVEY RJ, LIM EM, DAVIS EA, JONES TW. Improving epinephrine responses in hypoglycemia unawareness with real-time continuous glucose monitoring in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(1): 50–52.
- LY, TT, NICHOLAS, JA, RETTERATH, A et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(12):1240–1247.
- MALINOVSKÁ, J, URBANOVÁ, J, LUSTIGOVÁ, M, KUČERA, K, BROŽ, J. Diabetes mellitus a nelegální drogy. *Vnitr Lek* 2020;66(5):e16–19.
- MALMUD, LS, FISHER, RS, KNIGHT, LC, ROCK, E. Scintigraphic evaluation of gastric emptying. *Semin Nucl Med* 1982;12:116–125.
- MARLISS, EB, VRANIC, M. Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucoregulation: Implications for diabetes. *Diabetes* 2002;51:S27-S283.
- MARSO, SP, BAIN, SC, CONSOLI, A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834–1844.
- MARSO, SP, DANIELS, GH, BROWN-FRANDSEN, K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311–322.
- 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):189–196.

- MAURICIO, D, HRAMIAK, I. Second-Generation Insulin Analogues –a Review of Recent Real-World Data and Forthcoming Head-to-Head Comparisons. *Eur Endocrinol* 2018;14(Suppl 1):2–9.
- MCAULAY, V, DEARY, IJ, FRIER, BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet. Med* 2001;18:690–705.
- MCCOY, RG, LIPSKA, KJ, YAO, X et al. Intensive treatment and severe hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus: a population-based study. *JAMA Intern Med* 2016;176(7):969–978.
- MCTAVISH, L, CORLEY, B, WEATHERALL, M et al. Weight-based carbohydrate treatment of hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes using insulin pump therapy: a randomized crossover clinical trial. *Diabet Med* 2018;35:339–346.
- MCTAVISH, L, KREBS, JD, WEATHERALL, M et al. Weight-based hypoglycaemia treatment protocol for adults with Type 1 diabetes: a randomized crossover clinical trial. *Diabet Med* 2015;32:1143–1148.
- MEYER, C, GROSSMANN, R, MITRAKOU, A et al. Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;21:1960–1966.
- MILLER, ME, BONDS, DE, GERSTEIN, HC et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: Post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b5444.
- MISRA-HEBERT, AD, PANTALONE, KM, JI, X et al. Patient characteristics associated with severe hypoglycemia in a type 2 diabetes cohort in a large, integrated health care system from 2006 to 2015. *Diabetes Care* 2018;41(6):1164–1171.
- MITCHELL, TH, ABRAHAM, G, SCHIFFRIN, A, LEITER LA, MARLISS, EB. Hyperglycemia after intense exercise in IDDM subjects during continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1988;11:311–317.
- MOKAN, M, MITRAKOU, A, VENEMAN, T et al. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care* 1994;17:1397–403.

- MONAMI, M, MARCHIONNI, N, MANNUCCI, E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81(2):184–189.
- MOORE, C, WOOLLARD, M. Dextrose 10% or 50% in the treatment of hypoglycaemia out of hospital? A randomised controlled trial. *Emerg Med J* 2005;22(7):512–515.
- MÜHLHAUSER, I, OVERMANN, H, BENDER, R et al. Risk factors of severe hypoglycaemia in adult patients with type I diabetes—a prospective population based study. *Diabetologia* 1998;41:1274–1282.
- MULLINS, P, SHARPLIN, P, YKI-JARVINEN, H et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007;29(8):1607–1619.
- NATHAN, DM, GENUTH, S, LACHIN, J et al. [Diabetes Control and Complications Trial Research Group]. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977–986.
- NEAL, B, PERKOVIC, V, MAHAFFEY, KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644–657.
- ORIGIN TRIAL INVESTIGATORS. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care* 2015;38(1):22–28.
- PASTOR A, CONN J, TENG J, et al. Alcohol and recreational drug use in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;130:186–195.
- PEDERSEN-BJERGAARD, U, AGERHOLM-LARSEN, B, PRAMMING, S et al. Prediction of severe hypoglycaemia by angiotensin-converting enzyme activity and genotype in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2003;46(1):89–96.
- PEDERSEN-BJERGAARD, U, PRAMMING, S, HELLER, SR et al. Severe hypoglycaemia in 1,076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20(6):479–486.

- PELIKÁNOVÁ, T, BARTOŠ, V. Praktická diabetologie. 6. vydání, Praha 2018, Maxdorf, ISBN 978-80-7345-559-0.
- PINSKER, JE, BARTEE, A, KATZ, M et al. Carbohydrate Supplementation to Rescue Hypoglycemia: Need to Revisit Current Hypoglycemia Treatment Guidelines. *Diabetes Technol Ther* 2021; epub ahead of print <http://doi.org/10.1089/dia.2020.0619>.
- PUHR, S, DERDZINSKI, M, PARKER, AS et al. Real-World Hypoglycemia Avoidance With a Predictive Low Glucose Alert Does Not Depend on Frequent Screen Views. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14(1):83–86.
- PUHR, S, DERDZINSKI, M, WELSH, JB et al. Real-World Hypoglycemia Avoidance with a Continuous Glucose Monitoring System's Predictive Low Glucose Alert. *Diabetes Technol Ther* 2019;21(4):155–158.
- QUILLIAM, BJ, SIMEONE, JC, OZBAY, AB. Risk factors for hypoglycemia--related hospitalization in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Clin Ther* 2011;33(11):1781–1791.
- QUIROS, C, GIMENEZ, M, RIOS, P et al. Long-term outcome of insulin pump therapy: reduction of hypoglycaemia and impact on glycaemic control. *Diabet Med* 2016;33(10):1422–1426.
- RAO, PN, SHASHIDHAR, A, ASHOK, C. In utero fuel homeostasis: lessons for a clinician. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:60–68.
- REPOSE STUDY GROUP. Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). *BMJ* 2017;356:j1285.
- RIDDELL, MC, GALLEN, IW, SMART, CE, TAPLIN, CE, ADOLFSSON, P, LUMB, AN, KOWALSKI, A, RABASA-LHORET, R, MCCRIMMON, RJ, HUME, C, ANNAN, F, FOURNIER, PA, GRAHAM, C, BODE, B, GALASSETTI, P, JONES, TW, MILLÁN, IS, HEISE, T, PETERS, AL, PETZ, A, LAFFEL, LM. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 May;5(5):377–390.
- RITZEL, R, ROUSSEL, R, BOLLI, GB et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300

- U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(9):859–867.
- RITZEL, R, ROUSSEL, R, GIACCARI, A et al. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(3):541–548.
- 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.
- ROUSSEL, R, RITZEL, R, BOËLLE-LE, CORFEC, E et al. Clinical perspectives from the BEGIN and EDITION programmes: Trial-level meta-analyses outcomes with either degludec or glargine 300 U/ml vs glargine 100 U/ml in T2DM. *Diabetes Metab* 2018; 44(5):402–409.
- SARKAR, U, KARTER, AJ, LIU, JY et al. Hypoglycemia is more common among type 2 diabetes patients with limited health literacy: The Diabetes Study of Northern California (DISTANCE). *J Gen Intern Med* 2010;25:962–968.
- SCIRICA, BM, BHATT, DL, BRAUNWALD, E et al. Saxagliptin and cardiovascular Roarch PJ. Glycogen and its metabolism. *Curr Mol Med* 2002;2(2):101–20.50.
- SCIRICA, BM, BHATT, DL, BRAUNWALD, E, STEG, PG, DAVIDSON, J, HIRSHBERG, B, OHMAN, P, FREDERICH, R, WIVIOTT, SD, HOFFMAN, EB, CAVENDER, MA, UDELL, JA, DESAI, NR, MOSENZON, O, MCGUIRE, DK, RAY, KK, LEITER, LA, RAZ, I. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013 Oct 3;369(14):1317–1326.
- SCOTT, S, KEMPF, P, BALLY, L, STETTLER, C. Carbohydrate Intake in the Context of Exercise in People with Type 1 Diabetes. *Nutrients* 2019;11:3017.
- SEAQUIST, ER, ANDERSON, J, CHILDS, B et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384–1395.
- SELIGMAN, HK, DAVIS, TC, SCHILLINGER, D et al. Food insecurity is associated with hypoglycemia and poor diabetes self-management in a low-income sample with diabetes. *J Health Care Poor Underserved* 2010;21:1227–1233.

- SHAH, VN, DUBOSE, SN, LI, Z, BECK, RW, PETERS, AL, WEINSTOCK, RS, KRUGER, D, TANSEY, M, SPARLING, D, WOERNER, S, VENDRAME, F, BERGENSTAL, R, TAMBORLANE, WV, WATSON, SE, SHERR, J. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Nondiabetic Participants: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 Oct 1;104(10):4356–4364.
- SCHLATTNER, U, TOKARSKA-SCHLATTNER, M, WALLIMANN, T. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762(2):164–180.
- SILBERT, R, SALCIDO-MONTENEGRO, A, RODRIGUEZ-GUTIERREZ, R et al. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Curr Diab Rep* 2018;18(8):53.
- SINGH, SR, AHMAD, F, LAL, A et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(4):385–397.
- 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.
- STUMVOLL, M, MEYER, C, MITRAKOU, A, NADKARNI, V, GERICH, JE. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia* 1997;40:749–757.
- ŠKRHA, J Jr. Hypoglycemia in non-diabetic patients. *Vnitr Lek* 2020 Fall;66(7):447–448.
- ŠKRHA, J. Hypoglykémie – důležitý fenomén moderní léčby diabetu mellitu. *Remedia* 2008;18(Suppl 1):S34-S41.
- ŠOUPAL, J, ŠKRHA, J Jr., FAJMON, M, HOROVÁ, E, MRÁZ, M, ŠKRHA, J, PRÁZNÝ, M. Glycemic Variability Is Higher in Type 1 Diabetes Patients with Microvascular Complications Irrespective of Glycemic Control. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2014 April;16(4):198–203.
- TAPPY, L, CHIOLÉRO, R, BERGER, M. Autoregulation of glucose production in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999 Mar;2(2):161–164.

- TER BRAAK, EW, APPELMAN, AM, VANDE LAAK, M et al. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2000; 23(10):1467–1471.
- THE DCCT RESEARCH GROUP. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1995;18:1415–1427.
- THE DCCT RESEARCH GROUP. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994;125:177–188.
- THE DCCT RESEARCH GROUP. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Med* 1991;90(4):450–459.
- THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997;46(2):271–286.
- TUHÁČKOVÁ, M, URBANOVÁ, J, BRUNEROVÁ, L, PIŤHOVÁ, P, KVAPIL, M, BROŽ, J. Etanol a riziko hypoglykemie u pacientů s diabetes mellitus 1. typu: stručný přehled pro klinickou praxi. *Vnitr Lek* 2019;65(4):303–306.
- UK HYPOGLYCAEMIA STUDY GROUP. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50(6):1140–1147.
- UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837–853. Erratum in *Lancet* 1999;354(9178):602.
- 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. Nový parametr hodnocení kompenzace diabetes mellitus: Čas v cílovém rozmezí (time-in-range)]. *Prakticky Lekar* 2021;101(1):3–7.

- VAGUE, P, SELAM, JL, SKEIE, S et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003;26(3):590–596.
- 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.
- VAN LOON, LJ, GREENHAFF, PL, CONSTANTIN-TEODOSIU, D, SARIS, WH, WAGENMAKERS, AJ. The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilisation in humans. *J. Physiol* 2001;536:295–304.
- VINDEDZIS, S, MARSH, B, SHERRIFF, J et al. Dietary treatment of hypoglycaemia: should the Australian recommendation be increased? *Intern Med J* 2012;42:830–833.
- VRANIC, M, ROSS, G, DOI, K, LICKLEY, L. The role of glucagon-insulin interactions in control of glucose turnover and its significance in diabetes. *Metabolism – Clinical and Experimental* 1976;25:1375–1380.
- WEISS, R, GARG, SK, BODE, BW et al. Hypoglycemia Reduction and Changes in Hemoglobin A1c in the ASPIRE In-Home Study. *Diabetes Technol Ther* 2015;17(8):542–547.
- WEYKAMP, C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med* 2013;33(6):393–400.
- WHITE, WB, CANNON, CP, HELLER, SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(14):1327–1335.
- WIETHOP, BV, CRYER, PE. Alanine and Terbutaline in Treatment of Hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1993;16(8):1131–1136.
- WOOD, SN. *Generalized Additive Models: An Introduction with R* (2nd ed). 2017 Chapman & Hall/CRC.
- WRIGHT, AD, CULL, CA, MACLEOD, KM et al. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin,

- or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complicat* 2006;20(6):395–401.
- XERIS PHARMACEUTICALS. GVOKE US Prescribing Information. 2019. Dostupné z https://www.accessda-ta.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212097s000lbl.pdf. Navštíveno 22. 2. 2022.
- YALE, JF, DULUDE, H, EGETH, M et al. Faster use and fewer failures with needle-free nasal glucagon versus injectable glucagon in severe hypoglycemia rescue: a simulation study. *Diabetes Technol Ther* 2017;19(7):423–432.
- YEH, HC, BROWN, TT, MARUTHUR, N et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2012;157(5):336–347.
- YOUNK, LM, MIKELADZE, M, TATE, D, DAVIS, SN. Exercise-related hypoglycemia in diabetes mellitus. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011;6(1):93–108.
- ZINKER, BA, MOHR, T, KELLY, P, NAMDARAN, K, BRACY, DP, WASSERMAN, DH. Exercise-induced fall in insulin: Mechanism of action at the liver and effects on muscle glucose metabolism. *Am. J. Physiol.* 1994; 266:E683-E689.
- ZINMAN, B, PHILIS-TSIMIKAS, A, CARIOU, B et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012;35(12):2464–2471.
- ZINMAN, B, WANNER, C, LACHIN, JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117–2128.

6 SEZNAM PUBLIKOVANÝCH ČLÁNKŮ SE VZTAHEM K TÉMATU DISERTACE

6.1 Publikace v zahraničních časopisech

Originální články

BROŽ, J, CAMPBELL, MD, URBANOVÁ, J, NUNES, MA, BRUNEROVÁ, L, RAHELIC, D, JANÍČKOVÁ ŽĎÁRSKÁ, D, TANIWALL, A, BRABEC M, BERKA, V, MICHALEC, J, POLÁK, J. Characterization of individualized glycemc 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)**

JANÍČKOVÁ 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**

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 Engineering* 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**

6.2 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, RAHELIĆ, D. Selfmonitoring glykemií u pacientů s diabetes mellitus 2. typu léčených inzulínem-poznámkou 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. Hypoglykémie 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 ŽDÁRSKÁ, 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, PIŤHOVÁ, 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.

7 SEZNAM PUBLIKOVANÝCH ČLÁNKŮ BEZ VZTAHU K TÉMATU DISERTACE

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

BROŽ, J, BRABEC, M, JANÍČKOVÁ ŽĎÁRSKÁ, D, FEDÁKOVÁ, Z, POSPÍŠILOVÁ, L, YOU, JY, 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, PÍTHOVÁ, 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, RAHELIC, 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**