UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Lékařská fakulta v Plzni

MUDr. Zdeněk Jankovec

Optimalizace léčby diabetu inzulínem - léčba inzulínovými pumpami

Autoreferát dizertační práce k získání akademického titulu Ph.D.

Vědní obor: vnitřní nemoci

Plzeň 2010

Dizertační práce byla vypracována v rámci studia v doktorském studijním programu vnitřní nemoci na I. Interní klinice Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni

Uchazeč: **MUDr. Zdeněk Jankovec**

I. interní klinika FN a LF UK v Plzni, Alej svobody 80, 304 60 Plzeň

Školitel: **Prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.**

I. interní klinika FN a LF UK v Plzni, Alej svobody 80, 304 60 Plzeň

Oponenti: **Prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc.**

Klinika diabetologie, IKEM, Praha

Prof. MUDr. Karel Vondra, DrSc.

Endokrinologický ústav, Praha

Doc. MUDr. Martin Prázdný, CSc., Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Autoreferát byl rozeslán dne: ……..

Obhajoba dizertační práce před komisí pro obhajobu dizertačních prací v oboru vnitřní nemoci se koná dne: …….

Místo obhajoby: …….

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, Plzeň.

Prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.
předseda komise pro obhajobu dizertačních prací v oboru vnitřní nemoci

Obsah

1. Úvod 4
2. Cíle práce 4
3. Registr inzulínových pump v České republice 4
3.1. Metodika 5
3.2. Výsledky 6
3.3. Diskuze 8
3.4. Závěry 9
4. Srovnání léčby inzulínovou pumpou u pacientů s diabetem 1. a 2. typu – zhodnocení dat z Registru inzulínových pump 10
4.1. Metodika 10
4.2. Výsledky 11
4.3. Diskuze 12
4.4. Závěry 13
5. Vliv léčby inzulínovou pumpou na inzulínovou rezistenci u pacientů s diabetem mellitem 2.typu 13
5.1. Metodika 14
5.2. Výsledky 14
5.3. Diskuze 15
5.4. Závěry 16
6. Vliv fyzické aktivity během zastavení dodávky inzulínu inzulínovou pumpou u pacientů s diabetem mellitem 1.typu 16
6.1. Metodika 17
6.2. Výsledky 18
6.3. Diskuze 19
6.4. Závěry 22
7. Souhrn závěrů prací 23
8. Literatura 24
9. Seznam publikační a přednáškové činnosti 29

1. Úvod

Léčba inzulínem tvoří významnou součást léčby diabetu mellitu. I vzhledem k existenci řady inzulínových preparátů, dávkovacích režimů i aplikačních možností nepanuje mezi odborníky shoda v této problematice. Velkou roli hraje i osobnost a motivace pacienta spolu s ostatními (zejména nefarmakologickými) způsoby léčby. Nesmíme zapomínat ani na význam komplexní a i během léčby pokračující edukace pacientů.

Zaměření našeho Diabetologického centra I. Interní kliniky FN v Plzni na inzulínovou léčbu a využití inzulínových pump je dlouhodobé. Současně je naše pracoviště pověřeno výborem České diabetologické společnosti správou národního Registru pacientů léčených inzulínovými pumpami.

I proto se má práce věnuje problematice optimalizace léčby inzulínem se zaměřením na léčbu inzulínovými pumpami u diabetu mellitu 1. a 2. typu.

2. Cíle práce

Ve své práci se zabývám několika okruhy zaměřenými na léčbu diabetu mellitu inzulínovými pumpami:

1. **Retrospektivní sledování efektivity léčby inzulínovou pumpou využívající výsledky sběru dat národního Registru pacientů léčených inzulínovými pumpami v České republice. Soustředili jsme se i na porovnání léčby u diabetu 1. typu a 2. typu.**

2. **Efekt léčby inzulínovou pumpou u výrazně inzulinorezistentních, obézních pacientů s diabetem mellitem 2.typu, neúspěšně léčených bolusovým intenzifikovaným inzulínovým režimem.**

3. **Vliv fyzické aktivity na metabolické parametry (zejména ketogenezi a acidobazickou rovnováhu) během přerušení aplikace inzulínu inzulínovou pumpou.**

3. Registr inzulínových pump v České republice

V České republice se léčba inzulínovou pumpou významněji rozšířila až v první polovině 90. let minulého století. Do té doby se jednalo spíše o výjimečný způsob léčby u zvláště motivovaných nebo komplikovaných pacientů. Výraznou roli zde sehrála i změna vnitropolitické a ekonomické situace, která umožnila lepší dostupnost moderních způsobů terapie (nejen v diabetologii). V současnosti předpokládáme v České republice více než 6000 pacientů léčených CSII (cca 800 tisíc pacientů s diabetem, cca 7% s diabetem 1.typu).

Abychom mohli prokázat účinnost a přínos léčby včetně její bezpečnosti na široké skupině pacientů (oproti více či méně přísně selektovaným skupinám z klinických studií), začali jsme v roce 1998 shromažďovat data o pacientech v českém Registru pacientů léčených CSII (dále jen Registr).

Získaná data jsou nejen efektivní zpětnou vazbou pro naši klinickou praxi a léčbu, ale i významným argumentem v prosazování tohoto způsobu léčby při jednání o úhradách ze systému zdravotního pojištění (i v České republice je léčba CSII výrazně nákladnější ve srovnání s ostatními režimy IIR). Za více než 10 let existence registru evidujeme data více než 3570 pacientů léčených CSII, kteří jsou sledovaní na 62 diabetologických pracovištích v České republice. Data jsou sledovaná průběžně (minimálně však 1x ročně) pomocí speciálního databázového programu nebo formou dotazníků a centrálně vyhodnocovaná.

Cílem níže uvedeného podrobného vyhodnocení dat a následných sdělení publikovaných v roce 2005 a 2006 bylo prezentovat data o aktuální situaci a výsledcích léčby CSII na široké, neselektované populaci v České republice. (11,12) Aktuální data z Registru jsou průběžně hodnocena a každoročně zveřejňována, i když ne v takto obšírné formě.

3.1. Metodika

Sledované parametry

U pacientů v registru sledujeme datum narození, vzniku diabetu a zavedení inzulínové pumpy, typ diabetu, důvod indikace léčby CSII (špatná kompenzace, hypoglykémie, diabetická neuropatie, ostatní pozdní komplikace, prekoncepční příprava, transplantace ledviny, inzulínová rezistence, dawn fenomén, brittle diabetes, přání pacienta, jiné), hmotnost, výšku, body mass index (BMI), glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) a způsob a dávkování terapie před CSII, dávku inzulínu po zahájení léčby CSII, typ CSII, inzulínu a kanyl. Průběžně sledujeme hmotnost, výšku, BMI, HbA_{1c}, reprezentativní glykemický profil, typ CSII, inzulínu a kanyl, aktuální dávkování inzulínu (celková dávka, bolusy, bazál), výskyt komplikací terapie (těžké hypoglykémie, ketoacidozy, lokální infekce, technické problémy). Sledované laboratorní parametry jsou stanovovány v lokálních laboratořích.

Soubor pacientů

Celkem jsme zhodnotili 1623 pacientů s diabetem mellitem sledovaných v Registru. Hodnocení pacienti byli starší 18 let, s kompletními daty, s délkou léčby CSII v době hodnocení minimálně 12 měsíců. Zhodnocení bylo provedeno s daty dostupnými k 31.12.2006.

Statistická analýza

Sledovali jsme jednak veličiny sledované v čase a jednak stanovené jednorázově před zahájením léčby. Některé veličiny byly měřeny v různých časových intervalech a různě často. Proto jsme rozdělili časovou osu na několik intervalů a v každém jsme stanovili průměrnou hodnotu dané veličiny. V první fázi jsme využili běžné statistické metody k určení, které veličiny se v čase měnily a zda tyto změny byly ovlivněny některými vstupními veličinami. Pro testování změn parametrů polohy jsme použili Wilcoxonův test (párový i nepárový). Pro test korelace dvou veličin jsme použili Spearmanův pořadový korelační koeficient, pro testování dvou veličin kvalitativního charakteru, resp. kvantitativního o několika hodnotách, kontingenční tabulky vyhodnocené testem χ^2 s následující možností komprimace kontingenčních tabulek. Ve finální fázi jsme provedli multifaktoriální zhodnocení závislosti výsledků léčby na několika faktorech vytipovaných v první fázi metodou kovarianční analýzy – úplný model včetně interakcí. Pro zhodnocení vztahu kvalitativních a kvantitativních

veličin jsme použili Kruskall Wallisův test. Výsledky prezentujeme jako průměr ± směrodatná odchylka (SD).

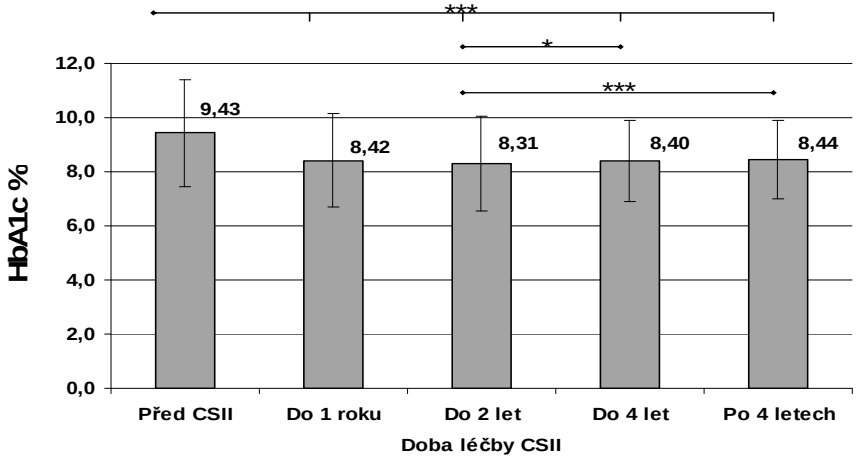
3.2. Výsledky

Ze všech sledovaných pacientů bylo zastoupení mužů 47,7% a žen 52,3%, diabetiků 1.typu 88,4% a 2.typu 8,1%. Průměrný věk pacientů byl 41,71±14,28 roku, věk při zahájení léčby CSII 36,7±14,48 roku, doba trvání diabetu mellitu při zahájení léčby CSII 14,0±9,45 roku a trvání léčby CSII v době hodnocení 3,87±3,231 roku. Před zahájením léčby CSII byl průměrný body mass index (BMI) 24,55±3,69 kg/m^2, HbA_{1c} 8,11±2,002% (kalibrace dle IFCC), dávka inzulínu před léčbou CSII 50,1±18,15 IU/24h resp. 0,68±0,28 IU/kg/24h.

Kompenzace

Po zahájení léčby inzulínovou pumpou došlo v průběhu 2 let k výraznému, statisticky významnému zlepšení kompenzace vyjádřené hodnotou HbA_{1c} ($p<0,001$). Od třetího roku terapie CSII dochází k mírnému, statisticky významnému zhoršení kompenzace ($p<0,01$). U pacientů léčených z indikace špatné kompenzace diabetu je ve srovnání s ostatními indikacemi ve všech časových intervalech trvání léčby CSII výraznější pokles hodnoty HbA_{1c} (0 – 1 rok -1,53 vs. -0,45; 1 – 2 roky -1,45 vs. -0,69; 2 – 4 roky -1,50 vs. -0,63; 4 roky a více -1,73 vs. -0,31 %, $p <0,001$). Pokles HbA_{1c} po 2 letech resp. 4 letech léčby CSII je nepřímo úměrný věku při zahájení léčby CSII (Spearmanova pořadová korelace, $p <0,001$ resp. $p <0,05$).

Graf 1. Vývoj glykovaného hemoglobinu (HbA1c %, kalibrace IFCC) v čase. Statistická významnost * p≤0,05 ** p<0,01 *** p<0,001.



Hmotnost

Od zahájení léčby CSII dochází k trvalému, mírnému nárůstu hmotnosti a BMI. U pacientů s diabetem 1.typu došlo po 4 letech od zavedení CSII k nárůstu BMI o 0,56 kg/m^2 , naopak u diabetu 2.typu došlo k poklesu BMI o 1,51 kg/m^2 ($p <0,05$). Ve všech časových intervalech od zavedení CSII platí, že čím je větší BMI při zahájení léčby CSII, tím nižší je hmotnostní přírůstek nebo naopak dochází k poklesu BMI (Spearmanova pořadová korelace, $p <0,001$). Viz Graf 2.

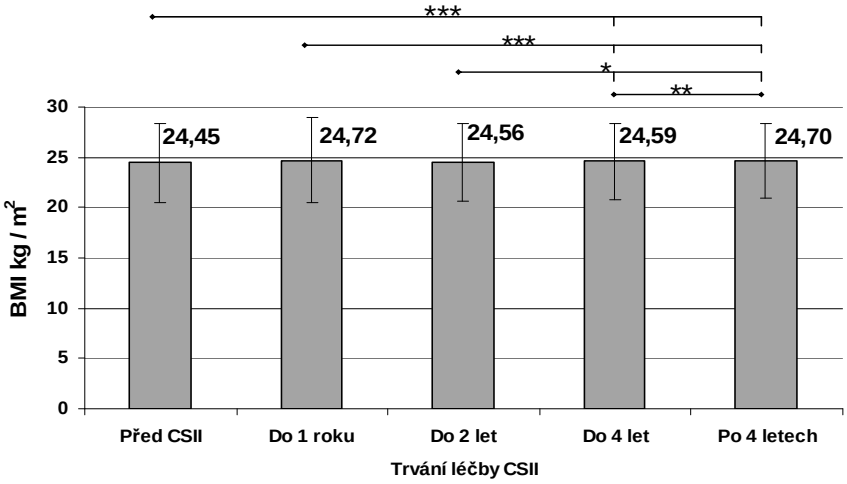
Dávka inzulínu

Po zahájení léčby CSII dochází k výraznému, statisticky významnému ($p <0,001$) poklesu celkové denní dávky inzulínu, která má v dalším průběhu terapie jen mírně vzestupnou tendenci. K nejmenšímu nárůstu dávky inzulínu při léčbě CSII

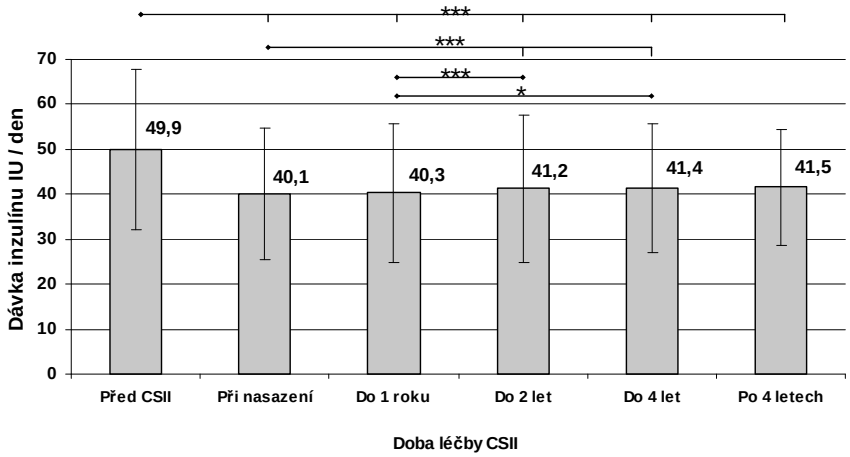
dochází u pacientů nasazených z indikace špatné kompenzace diabetu – po 1 roce léčby o 2,1 IU/24h méně než u ostatních indikací CSII (p <0,001). Viz graf 3.

Při srovnání denní dávky inzulínu na 1kg hmotnosti je pozvolný vzestup dávky inzulínu méně významný. U pacientů s diabetem 1.typu během terapie je celková dávka inzulínu na 1kg hmotnosti stacionární, naopak u diabetu 2.typu dochází k nárůstu (p <0,05).

Graf 2. Vývoj body-mass-indexu (BMI) v čase.
Statistická významnost * p≤0,05 ** p<0,01 *** p<0,001.



Graf 3. Vývoj dávky inzulínu (IU/den) v čase.
Statistická významnost * p≤0,05 ** p<0,01 *** p<0,001.



Indikace léčby CSII

Nejčastější indikací byla špatná kompenzace diabetu (63,2% všech pacientů léčených CSII), dále diabetická polyneuropatie (21,8%), hypoglykémie (17,8%), dawn fenomén (19,0%), přání pacienta (16,4%), a ostatní pozdní komplikace (retinopatie, nefropatie) (13,5%). Žádná z ostatních indikací nepřekračuje 10% pacientů.

Pohlaví

Kromě intervalu 1 – 2 roky od zahájení léčby inzulínovou pumpou, kdy u žen došlo k většímu poklesu HbA_{1c} (muži -1,01% vs. ženy -1,50%, p <0,05), jsme nezjistili významné statistické rozdíly mezi oběma pohlavími.

Typ diabetu

Kromě rozdílu v BMI a věku (viz předchozí) jsme nezjistili významné statistické rozdíly mezi diabetem 1. a 2. typu.

3.3. Diskuze

Naše výsledky ukazují dlouhodobý charakter zlepšení sledovaných parametrů při léčbě CSII, i když v některých parametrech od 2.-3. roku léčby s mírnou tendencí k horšení. Od zahájení léčby došlo k průměrnému poklesu HbA_{1c} o 1% a toto zlepšení zůstalo zachováno i po minimálně 4 letech terapie CSII. Ve srovnání se studií DCCT, která prokázala za 6,5 roku trvání zlepšení kompenzace pacientů léčených inzulínovou pumpou pokles HbA_{1c} o 0,2-0,4% proti pacientům léčeným IIR, nebo s metaanalýzou 12 kontrolovaných studií CSII versus IIR z roku 2002, která prokázala pokles průměrné glykémie o 0,9 mmol/l (95% CI 0,5-1,2), HbA_{1c} o 0,5% (0,2-0,7) a denní dávky inzulínu o 7,3 IU (4,1-10,6) u pacientů léčených CSII proti IIR, jde o vyšší pokles HbA_{1c}, který může být dán horší počáteční kompenzací - vyšší vstupní hodnota HbA_{1c} (9,43±1,975 %). (1,3) Z našich výsledků je též patrné, že kompenzace při léčbě CSII je přímo úměrná kompenzaci před léčbou a u pacientů se špatnou počáteční kompenzací je velmi obtížné dosáhnout normoglykémie a doporučených kritérií kompenzace. Alarmujícím faktem je, že pouze 23% léčených pacientů dosahuje uspokojivých hodnot kompenzace ($HbA_{1c} \leq 5,5\%$).

V kontextu těchto nelichotivých čísel je třeba připomenout, že většina (více než 61%) pacientů bylo k léčbě CSII indikováno z důvodu špatné kompenzace. Jedná se o pacienty opakovaně komplexně edukované, léčené různými typy intenzifikované inzulínové terapie, u kterých byly většinou vyčerpány jiné dostupné způsoby terapie. Proto každé zlepšení kompenzace, které léčbou CSII dosáhneme, je důležité v prevenci pozdních komplikací diabetu, jak prokázaly rozsáhlé studie DCCT a UKPDS. (1, 36) Nelze zapomenout ani na v řadě studií potvrzené zlepšení kvality života, které však na tak rozsáhlém a heterogenním souboru můžeme jen obtížně kvantifikovat. Léčba CSII často lépe odpovídá náročnějšímu dennímu režimu aktivních pacientů, který lze jen obtížně docílit IIR. V případě této terapie se ukazuje ještě více nutnost pravidelné edukace a trvalé snahy o zlepšení kompenzace našich pacientů.

Vzhledem k absenci registru pacientů léčených dalšími režimy IIR nemůžeme uvést data kontrolní skupiny a vycházíme pouze z dat pacientů před zahájením léčby CSII. Přesto však rozsáhlé a dlouhodobé výsledky dostatečně prokazují přínos léčby CSII, minimálně výrazné zlepšení pacientů léčených do zahájení CSII intenzifikovanými inzulínovými režimy IIR s nedostatečnými výsledky. Srovnání s ostatními pacienty léčenými IIR může též být mírně zavádějící. Pacienti léčení CSII tvoří specifickou skupinu: převážně více motivovanou (a léčba CSII může být dalším impulsem pro pacienta), schopnou efektivního selfmonitoringu a samostatné úpravy léčby, sledovanou zkušenými lékaři na větších a komplexnější péči poskytujících diabetologických centrech.

Ve shodě s literárními údaji i v našem souboru došlo ke statisticky významné redukci denní dávky inzulínu, která trvá i po minimálně 4 letech léčby CSII. (3,4)

Obecně léčba CSII oproti IIR vyžaduje významně nižší dávky inzulínu k dosažení podobné nebo lepší kompenzace diabetu.

Dosud provedené studie nejsou jednoznačné při hodnocení efektu léčby CSII na hmotnost, přesto dvě ze tří kontrolovaných paralelních studií prokázaly snížení hmotnosti ve srovnání s léčbou IIR. Naopak dalších 7 studií sledujících hmotnost ukázalo signifikantní nárůst hmotnosti po zahájení léčby CSII (68.24±0,27kg vs. 71,21±0,31kg p<0,001). (4) V našem souboru došlo jen k mírnému vzestupu hmotnosti se statistickou významností po druhém roce léčby CSII (BMI před CSII 24,48±3,872 vs. po CSII 24,8±4,05 p<0,001). Podrobnějším rozborem dat jsme zjistili nepřímou úměrnost mezi vstupním BMI a hmotnostním přírůstkem při léčbě CSII. Pozitivní bylo také zjištění, že u pacientů s vysokou hmotností nebo u pacientů s diabetem 2.typu byla terapie CSII naopak spojena s poklesem hmotnosti. (32)

Nejčastější indikací CSII byla v našem souboru špatná kompenzace diabetu, dále následovala diabetická neuropatie a opakované hypoglykémie. Při rozhodování o zahájení léčby CSII hraje rozhodující úlohu kompenzace diabetu. V případech, kdy zvyklou terapií IIR nejsme schopni zajistit dostatečnou metabolickou kompenzaci nebo eliminovat hypoglykemické stavy, zvažujeme i léčbu CSII. Menší skupinu tvoří pacienti s pozdními komplikacemi diabetu, zejména s těžkou polyneuropatií, kde má léčba CSII často efekt i při dosažení dobré kompenzace léčbou IIR.

U diabetu 2.typu se jedná často o starší pacienty, s vyšším BMI, s přítomnými pozdními komplikacemi diabetu mellitu a řadou dalších komorbidit. Liší se i v indikacích k zahájení léčby CSII, kdy u diabetiků 2.typu převažuje kromě špatné kompenzace indikace pozdních komplikací a inzulínové rezistence. Vzhledem k malému počtu pacientů s diabetem 2.typu však řada rozdílů není statisticky signifikantních. Obecně zahájení léčby CSII u starších pacientů s diabetem 2.typu vyžaduje často trpělivější přístup a edukaci, na druhou stranu výsledky terapie CSII jsou u těchto pacientů plně srovnatelné s diabetem 1.typu. (8)

Dosavadní zkušenosti s léčbou inzulínovými pumpami ukazují, že CSII ve srovnání s IIR dosahuje lepších výsledků v normalizaci glykémií a úpravě kompenzace diabetu, snižuje variabilitu glykémií, výskyt těžkých hypoglykémií a vede i ke snížení potřebné denní dávky inzulínu. Současně umožňuje flexibilnější životní styl a je spojena s vyšší spokojeností a psychosociální pohodou léčených pacientů. (37,38) Na druhou stranu je však nutné vést v patrnosti stále vysokou cenu a technickou náročnost terapie, riziko akutních komplikací i nutnost pečlivého výběru, edukace a zajištění kontinuální péče u pacientů léčených CSII.

Je nutné zdůraznit, že většina našich poznatků o léčbě CSII čerpáme z kontrolovaných klinických studií, kde jsou většinou podmínky zcela odlišné od běžné klinické praxe i života našich pacientů. Velmi zajímavé by bylo podrobnější srovnání údajů o léčbě pacientů léčených CSII v dalších zemích.

3.4. Závěry

Data získaná vyhodnocením údajů z národního registru pacientů léčených inzulínovými pumpami prokázala, že terapie CSII je výhodná a efektivní i z dlouhodobého hlediska. Léčba CSII výrazně upravuje dlouhodobou kompenzaci diabetu (HbA_{1c}), vede ke snížení celkové dávky inzulínu za den a minimálně ovlivňuje hmotnost.

4. Srovnání léčby inzulínovou pumpou u pacientů s diabetem 1. a 2. typu – zhodnocení dat z Registru inzulínových pump

Intenzifikovaná bolusová inzulínová léčba je široce rozšířená zejména z důvodu výrazně nižší finanční nákladnosti. (39,40) Nicméně inzulínová pumpa, díky ke kontinuálnímu podání inzulínu a možnosti úpravy bazální dávky inzulínu, lépe napodobí fyziologickou situaci a může být mnohem efektivnější než bolusová aplikace inzulínu, jak prokazuje řada publikací (17,19,37,41-45) a metaanalýz (3,4,46). Nicméně studie u pacientů s diabetem mellitem 2.typu léčenými CSII byly málokdy zařazeny do těchto analýz vzhledem k jejich malému počtu. (33-35) S odkazem na studii UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) dosažení optimální kompenzace diabetu 2.typu vede ke snížení výskytu komplikací diabetu, ale intenzifikovaná inzulínová léčba zde byla užita u malého procenta pacientů s diabetem 2.typu. Proto dosud nevíme mnoho o přínosu a možnostech léčby inzulínovými pumpami u diabetu 2.typu ve srovnání s diabetem 1.typu.

Český Registr pacientů léčených inzulínovými pumpami (dále Registr) je unikátní projekt, který více než 10 let sleduje průběh a výsledky léčby CSII u neselektované populace. (2,47) Dle našich poznatků nebyla dosud publikována data v takovém rozsahu a délce sledování. Určité srovnání nabízí nedávno publikované výsledky francouzského registru praktických diabetologů zahrnující 424 pacientů sledovaných v jejich ordinacích, kde pacienti s diabetem mellitem 2.typu tvoří 13,1%. (48) Dále studie dánských autorů charakterizuje léčbu CSII v 73 centrech (142 pacientů s diabetem 1.typu) na základě retrospektivní dotazníkové analýzy. Autoři zde uvádějí významné rozdíly mezi samotnými centry a obecně málo časté používání léčby inzulínovými pumpami u dánských pacientů (cca 0.5%) navzdory prokázanému pozitivnímu efektu CSII na kompenzace diabetu. (49) Finská retrospektivní studie u 167 pacientů s diabetem 1.typu léčených CSII ve 3 nemocnicích v roce 2003 ukázala, že léčba CSII vede k úpravě glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} (před CSII 9.1 ±1.8 vs. během CSII 8.1 ±1.1 %, kalibrace DCCT) a vzestup hmotnosti (70.6 ±12.5 vs. 74.1 ±13.3kg). Současně nalezli velké regionální rozdíly v užití inzulínových pump. (3.5050) Ostatní publikace hodnotí data získaná z mírně selektovaných souborů. (51)

Využitím Registru jsme analyzovali dlouhodobě získávaná data se zaměřením na srovnání pacientů s diabetem 1. a 2. typu, s cílem porovnat indikace a výsledky léčby CSII včetně nežádoucích komplikací léčby.

4.1. Metodika

Zhodnotili jsme data celkem 784 pacientů sledovaných na 52 diabetologických pracovištích v České republice v období 1995-2006. K analýze byli vybráni pouze pacienti s dostupných úplnými ročními daty nejméně 3 roky po sobě od zavedení CSII. Data byla od ošetřujících lékařů shromažďována postupně pomocí dotazníků nebo speciálního databázového programu v intervalech minimálně 1 roku. Sledovány v Registru byly následující parametry: pohlaví, rok narození, trvání diabetu a datum zahájení léčby CSII, typ diabetu, indikace léčby CSII (nedostatečná kompenzace, hypoglykémie, diabetická neuropatie, ostatní pozdní komplikace diabetu, prekoncepční péče, transplantace ledviny, inzulínová rezistence, dawn fenomén, brittle diabetes, přání pacienta, ostatní), hmotnost, výška, BMI, glykovaný hemoglobin HbA_{1c} (kalibrace DCCT/NGSP), způsob léčby před CSII, dávka inzulínu před a po zahájení léčby CSII, typ inzulínu a kanyl. Průběžně sledované parametry

byly hmotnost, výška, BMI, HbA_{1c}, reprezentativní glykemický profil, typ inzulínu a kanyl, dávka inzulínu (celková, bolusová a bazální) a výskyt komplikací. Sledované laboratorní parametry byly stanoveny v lokálních laboratořích.

Ke statistickému zhodnocení byly využity standardní parametry: minimum, maximum, median, průměr, směrodatná odchylka a tabulky četnosti. Pro kvantifikací trendů souboru byl použit Wilcoxonův test. T-test a U-test byly použity pro srovnání podskupin. Analýza kovariance byla použita pro testování opakovaných měření a analýzu rozptylu. Pro analýzu kovariance následující faktory byly použity jako nezávislá proměnná typ diabetu, rok (1, 2 3), korelace mezi rokem a typem a rokem "0". Nezávislé proměnné použité jako faktory pro analýzu variability byly typ diabetu, rok (0, 1, 2, 3) a korelace mezi rokem a typem. V obou analýzách byly stanoveny hodnoty váženého průměru s odpovídající standardní chybou průměr. Výsledky jsou prezentovány jako průměr ± směrodatná odchylka (SD), hodnoty $p<0,05$ byly považovány za statisticky významné. Výskyt komplikací léčby byl hodnocen kumulativně.

4.2. Výsledky

Celkem bylo zhodnoceno 784 pacientů s diabetem 1. typu (n=730) nebo 2. typu (n=54), s kompletními daty v průběhu nejméně 3 následujících roků. Skupiny pacientů (1. typ vs. 2. typ) se lišily ve věku při zahájení léčby CSII (34,3 vs. 56,7 roku), zatímco trvání diabetu před zahájením léčby CSII bylo téměř shodné (13,9 vs. 14,0 roku). Nalezli jsme významné rozdíly v hmotnosti (76,3 vs. 93,4 kg) a BMI (23,88 vs. 30,62 kg/m^2). Výchozí glykovaný hemoglobin HbA_{1c} byl téměř identický u obou skupin (9,65 vs. 9,66%) a denní dávka inzulínu na kg hmotnosti byla též velmi podobná (0,70 vs. 0,73 IU/kg/24h).

Tabulka 1. Základní charakteristiky souboru před zahájením léčby CSII (formát výsledků *n* nebo průměr ± směrodatná odchylka)

	Diabetes 1. typu n=730	**Diabetes 2. typu** n=54
Věk při zahájení CSII [roky]	34,3 ± 13,3	56,7 ± 10,1
Pohlaví [muži/ženy]	326/403	34/20
Trvání diabetu před CSII [roky]	13,9 ± 9,3	14,0 ± 8,6
Výška [cm] [muži/ženy]	178 ± 8 / 166 ± 7	178 ± 7 / 166 ± 6
Hmotnost [kg] [muži/ženy]	76,3±12,7 / 65,1±10,1	93,4±13,2 / 88,7±20,3
BMI [kg/m^2]	23,88 ± 3,34	30,62 ± 5,48
HbA_{1c} [%] (DCCT/NGSP)	9,65 ± 0,07	9,66 ± 0,25
Dávka inzulínu před CSII [IU/24h]	48,5 ± 16,2	66,3 ± 32,0
Dávka inzulínu před CSII [IU/kg/24h]	0,70 ± 0,23	0,73 ± 0,37

Pacienti s diabetem mellitem 2.typu měli signifikantně vyšší výskyt pozdních komplikací diabetu při zahájení léčby CSII.

Tabulka 2. Komplikace diabetu při zahájení léčby CSII (počet pacientů, zastoupení v celém podsouboru)

	Diabetes 1. typu	**Diabetes 2. typu**
Neuropatie	226 (31.0%)	39 (59.3%)
Retinopatie	154 (21.1%)	22 (40.7%)
Nefropatie	108 (14.8%)	15 (27.8%)
Syndrom diabetické nohy	3 (0.4%)	2 (3.7%)

Nejčastěji byla léčba CSII indikována z důvodu nedostatečné kompenzace diabetu. Skupiny se v tomto nelišili, ačkoli pozdní komplikace diabetu byly častější i u diabetu 2.typu. Na druhou stranu opakované hypoglykémie byly důvodem pro léčbu CSII hlavně u diabetu 1.typu (23,8% vs. 1,9%).

Tabulka 3. Indikace zahájení léčby CSII (počet, % pacientů z celého souboru)

	Diabetes 1. typu	**Diabetes 2. typu**
Nedostatečná kompenzace	509 (69,7%)	34 (63%)
Neuropatie	166 (22,7%)	27 (50%)
Hypoglykémie	174 (23,8%)	1 (1,9%)
Dawn fenomén	140 (19,2%)	4 (7,4%)
Ostatní komplikace diabetu	95 (13,0%)	17 (31,5%)
Přání pacienta	98 (13,4%)	2 (3,7%)
Inzulínová rezistence	48 (6,6%)	24 (44,4%)
Ostatní důvody	60 (8,2%)	3 (5,6%)
Brittle diabetes	46 (6,3%)	-
Prekoncepční péče	34 (4,7%)	-
Transplantace	9 (1,2%)	-

Abychom získali reprezentativní výsledky pro všechny sledované pacienty pokud jde o průběh glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}, užili jsme proceduru "mixed model". Podstatné snížení hodnoty HbA_{1c} jsme nalezli u obou skupin, nicméně snížení bylo výraznější u pacientů s diabetem 1.typu. Během sledování měli rozdíly mezi skupinami klesající tendenci. Po 3 letech léčby CSII jsme nenalezli významné rozdíly mezi oběma skupinami.

4.3. Diskuze

Cílem našeho hodnocení bylo porovnat indikace k léčbě, efektivitu a bezpečnost léčby inzulínovými pumpami u pacientů s diabetem 1. nebo 2. typu. Za účelem zvýšení kvality hodnocených dat byli zařazeni z Registru pouze pacienti s dostupnými daty o léčbě CSII nejméně 3 roky po sobě. V této podskupině 784 pacientů bylo 54 (6.9%) pacientů s diabetem 2.typu, což je v souladu s dříve publikovanými daty (13.1% až 5% ve výše uvedených publikacích). Charakteristiky pacientů odrážejí specifika jednotlivých typů diabetu, pacienti s diabetem 2.typu jsou starší, s vyšší hmotností a vyšší dávkou inzulínu. Výskyt specifických komplikací diabetu v době zavedení CSII byl vyšší u diabetu 2.typu navzdory podobné kompenzaci (HbA_{1c}) a délce trvání diabetu. Toto s největší pravděpodobností odráží rozdílnou patogenezi obou typů diabetu. Nedostatečná kompenzace byla hlavní indikací k léčbě CSII u obou typů diabetu. Dále se významně lišil výskyt pozdních komplikací diabetu (častější u pacientů s diabetem 2.typu) a opakované hypoglykémie (častější u pacientů s diabetem 1.typu).

Změna bolusové intenzifikované inzulínové léčby na CSII se ukázala jako dostatečně efektivní pro pacienty s diabetem 1. typu i 2. typu, s významným snížením glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} (kalibrace DCCT) z 9.65±0.07% u 1. typu a 9.66±0.05 % u 2. typu na 8.24±0.07 u 1. typu a 8.52±0.27 u 2. typu po 1 roce, 8.34±0.07% a 8.54±0.26% po 2 letech a 8.44±0.07% a 8.71±0.25% po 3 letech léčby CSII. Tyto rozdíly byly větší než výsledky řady metaanalýz, kde zlepšení

kompenzace diabetu měřené snížením HbA_{1c} bylo -0.51% (3), -0.95% (33) a -0.55% (46). Domníváme se, že velkou roli ve výsledcích našeho sledování hraje neselektovaná skupina pacientů léčená inzulínovou pumpou a sledovaná stejným týmem jako před zahájením CSII. Vstupní glykovaný hemoglobin HbA_{1c} byl relativně vysoký, ve shodě s hlavní indikací pro léčbu pumpou. Tyto výsledky mohou znamenat, že CSII je metoda volby v léčbě pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu a pacientů s diabetem 1. typu stejně jako 2. typu. (33,52,53)

Nejen na kompenzaci byla CSII efektivní u diabetu 2.typu, ale také přinesla méně nežádoucích komplikací léčby, zejména výskyt ketoacidozy a těžkých hypoglykémií, než u diabetu 1. typu.

Je však jen málo randomizovaných kontrolovaných studií srovnávající CSII a bolusový intenzifikovaný režim MDI u pacientů s diabetem 2.typu, které neprokazují zlepšení HbA_{1c} při léčbě CSII proti MDI. (33,34,35) Podstatné pro klinickou praxi je efekt, který můžeme očekávat při změně léčby pacienta z MDI na CSII, a my jsme demonstrovali jeho význam. Randomizované studie neodráží každodenní praxi, protože zařazení pacienti jsou výrazně selektovaní v řadě parametrů. V našem Registru je systematicky a objektivně dokumentována rutinní péče a proto jsou registry důležitým doplňkem randomizovaných studií v posuzování efektivity léčby.

4.4. Závěry

Naše analýza podskupin pacientů sledovaných v českém Registru inzulínových pump potvrdila efektivitu a bezpečnost léčby CSII u pacientů s diabetem 2.typu. Zatímco nedostatečná kompenzace diabetu zůstává dominantní indikací pro léčbu inzulínovou pumpou, pozdní specifické komplikace diabetu tvoří další důležitou indikaci pro tyto pacienty. Léčba CSII by proto mohla být u pacientů s diabetem mellitem 2. typu přínosnou a efektivní volbou zlepšení metabolické kompenzace.

5. Vliv léčby inzulínovou pumpou na inzulínovou rezistenci u pacientů s diabetem mellitem 2.typu

Výhody léčby inzulínovou pumpou jsou na základě řady studií a dlouhodobých zkušeností nezpochybnitelné. Protože studie byly provedeny převážně u pacientů s diabetem 1.typu, přednosti léčby CSII u diabetu 2.typu nejsou zcela jednoznačné a výsledky se mohou lišit dle spektra léčených pacientů (věk, hmotnost, trvání diabetu, rasa, ...). Dosud byly publikovány jen 2 velké randomizované kontrolované studie u diabetu 2.typu, které včetně jejich metaanalýzy prokazují podobný efekt na kompenzaci, hmotnost a dávku inzulínu ve srovnání s MDI (34,35,46). Výsledky dalších publikovaných studií, převážně s krátkým trváním, ukazují pozitivní efekt na kompenzaci diabetu, inzulínovou sekreci, fibrinolytický systém i endoteliální dysfunkci (25,32,33,54).

Cílem naší práce bylo zhodnotit vliv dlouhodobé léčby inzulínovou pumpou na parametry metabolického syndromu u výrazně inzulinorezistentních, špatně kompenzovaných, obézních pacientů s diabetem mellitem 2.typu.

5.1. Metodika

Do studie byli zařazeni pacienti s diabetem mellitem 2.typu, léčení nejméně 12 měsíců bolusovým intenzifikovaným inzulínovým režimem MDI, s potřebou vysokých dávek inzulínu (>0,8 IU/kg/den), s obezitou (BMI > 30kg/m^2). Celkem bylo zařazeno 13 pacientů (8 žen, 5 mužů), průměrný věk 58,8±9,06 roku, trvání diabetu 14,4±5,94 roku.

Před zahájením léčby CSII byli pacienti komplexně reedukováni v léčbě diabetu, byly stanoveny parametry kompenzace diabetu (glykémie, HbA_{1c}), koagulačního stavu a endoteliální dysfunkce: PAI-1aktivita (Stachrom PAI Stago, Asnieres, France), tPA (Coaliza tPA Chromogenix, Milano, Italy), faktor VII (FVII Defic. Substr. Plasma Helena BioSciences, Sunderland, UK), faktor VIII (FVIII Defic. Substr. Plasma Helena BioSciences, Sunderland, UK), vWF:RiCo aktivita (Ristocetin CoFactor Assay Helena BioSciences, Sunderland, UK), fibrinogen – FBG (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), trombomodulin antigen – TMAg (Imubind Thrombomodulin ELISA American Diagnostica), ultra-sensitivní uCRP (Orion Diagnostica, Espoo, Finland) a oxidačního stresu: redukovaný glutathion - GSH (Oxis, Portland, OR, USA) v erytrocytech, glutathion peroxidáza - GPx (EC 1.11.1.9, kit Ransel, Randox Laboratories, Crumlin, UK) v erytrocytech, superoxid dismutáza - SOD (EC 1.15.1.1, kit Ransod, Randox Laboratories, Crumlin, UK) v plné krvi, celková antioxidační kapacita plazmy - AOC (kit Total Antioxidant Status, Randox Laboratories, Crumlin, UK). Z parametrů lipidového metabolismu: celkový cholesterol TC (Human, Wiesbaden, Germany), HDL-cholesterol (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), apolipoproteiny A-I and B - apoA, apoB (Tina-quant, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), triglyceridy – TG (Human, Wiesbaden, Germany).

Pro odhad inzulínové senzitivity jsme použili hyperinzulínový euglykemický clamp (HEC) na hladině inzulinemie 250 IU/l a glykémii 5,0 mmol/l. (55) Vyšetření kožní mikrocirkulace bylo provedeno pomocí laser-dopplerometru (Periflux 5000, Perimed, Sweden). Vyšetření klidového energetického výdeje nepřímou kalorimetrií (V-Max Encore 29 N, Viasys, US).

Léčba inzulínovou pumpou (H-TRON V100, Roche Diagnostics, Basel, SU; Velosulin, Novo Nordisk, Bagsværd, Danmark) byla zahájena během hospitalizace, pacienti byli po celou dobu ambulantně sledováni. Po 6 měsících léčby byla veškerá vyšetření zopakována. Protokol byl schválen lokální Etickou komisí FN v Plzni a každý zařazený subjekt podepsal Informovaný souhlas se studií.

Ke statistickému zhodnocení byly použity neparametrické testy - Wilcoxonův párový test a Spearmanův koeficient pořadové korelace. Výsledky jsou prezentovány ve formátu medián (1. kvartil ; 3. kvartil).

5.2. Výsledky

Při léčbě CSII nedošlo u sledovaných pacientů ke statisticky významné změně dlouhodobé kompenzace diabetu HbA_{1c} před CSII 9,60 (8,95 ; 10,60) vs. po 6 měsících 9,80 (9,50 ; 10,20) %, hmotnosti - BMI 33,0 (32,1 ; 34,2) vs. 32,9 (32,0 ; 34,5) kg/m^2 ani celkové denní dávky inzulínu 69,0 (65,0 ; 94,0) vs. 68,0 (58,9 ; 92,4) IU/24h.

Léčba CSII vedla ke statisticky významnému zlepšení inzulínové rezistence - M hodnota 2,55 (1,92 ; 3,15) vs. 3,32 (2,23 ; 4,49) mg/kg/min ($p<0,01$) a poměr M hodnoty a inzulinemie M/I 0,014 (0,011 ; 0,019) vs. 0,022 (0,014 ; 0,028) ($p<0,01$).

Současně došlo ke zlepšení ukazatelů rizika rozvoje aterosklerozy (metabolismus lipidů, hemokoagulace a endoteliální dysfunkce) – Tabulka 4.

Tabulka 4. Vývoj sledovaných parametrů před a po 6 měsících léčby inzulínovou pumpou. Výsledky jsou ve formátu median (1. kvartil; 3. kvartil).

	Před léčbou CSII	Po 6M léčby CSII	Statistická významnost
Fibrinogen (g/l)	3,44 (3,13 ; 3,86)	3,24 (2,77 ; 3,38)	p<0,01
Faktor VII (%)	115 (101 ; 128)	109 (93 ; 119)	p<0,01
Faktor VIII (%)	230 (148 ; 260)	188 (126 ; 225)	p<0,01
vWF:RiCo (%)	162 (141 ; 193)	128 (100 ; 132)	p<0,01
PAI-1 (AU/ml)	39 (30 ; 44)	30 (25 ; 36)	p<0,01
TM Ag (ng/ml)	4,1 (3,7 ; 4,4)	3,7 (3,45 ; 4,05)	p<0,01
Cholesterol (mmol/l)	6,59 (4,27 ; 7,18)	5,55 (4,72 ; 6,04)	p<0,001
Triglyceridy (mmol/l)	2,49 (2,00 ; 3,22)	2,01 (1,71 ; 2,69)	p<0,001
HDL cholesterol (mmol/l)	1,06 (0,85 ; 1,19)	1,31 (1,17 ; 1,40)	p<0,001
LDL cholesterol (mmol/l)	4,10 (2,41 ; 4,49)	3,17 (2,96 ; 3,68)	p<0,001

Ve sledované skupině jsme nenalezli statisticky významné rozdíly v parametrech oxidačního stresu: GSH 1,68 (1,52 ; 1,89) vs. 1,65 (1,50 ; 1,93) μmol/l, GPx 56,2 (49,9 ; 67,75) vs. 55,0 (50,95 ; 65,20) U/g Hb, SOD 1119,0 (1023,0 ; 1244,0) vs. 1135,0 (1084,0 ; 1276,5) U/g Hb, AOC 1,48 (1,39 ; 1,51) vs. 1,39 (1,28 ; 1,46) mmol/l, MDA 2,04 (1,82 ; 2,27) vs. 1,89 (1,71 ; 1,93) mmol/l, volných mastných kyselin 0,52 (0,42 ; 0,78) vs. 0,51 (0,27 ; 0,59) mmol/l, ultrasensitivního CRP 4,53 (3,0 ; 5,4) vs. 5,78 (3,23 ; 7,87) mg/l. Nenalezli jsme žádné významné změny v kožní mikrocirkulaci nebo energetickém výdeji.

5.3. Diskuze

Některé publikované práce popisují příznivý efekt léčby CSII na kompenzaci, hmotnost i dávky inzulínu u inzulinorezistentních pacientů (HbA_{1c} 12,34±1,74 vs. 9,56±0,76%, hmotnost 95,9±13,2 vs. 93,4±12,7kg, inzulín 1,46±0,43 vs. 1,19±0,42 IU/kg/d). Ve srovnání s MDI léčba CSII významně snižuje HbA_{1c} a plochy pod křivkou (AUC) glykémie, bez významných změn hmotnosti a dávky inzulínu u obézních špatně kompenzovaných diabetiků 2.typu. (32,33) Další velké randomizované kontrolované studie nenašly významnější rozdíly v kompenzaci diabetu mezi léčbou CSII a MDI u pacientů s diabetem 2.typu. (35,34,46) Stejně tak u našich pacientů nedošlo po 6 měsících terapie CSII k významné změně kompenzace (HbA_{1c}), hmotnosti nebo dávky inzulínu.

Přestože nedošlo ke zlepšení těchto parametrů, nalezli jsme významné zlepšení inzulínové senzitivity vyjádřené M a M/I hodnotou během euglykemického hyperinzulínového clampu. Podobně došlo ke zlepšení senzitivity u výrazně inzulinorezistentních pacientů s diabetem 2.typu po 28 dnech i.v. aplikace inzulínu v souvislosti s významnou úpravou kompenzace nebo po 2 týdenní léčbě CSII při záchytu diabetu 2. typu. (26, 24)

Zároveň jsme zjistili významné zlepšení parametrů endoteliální dysfunkce, hemokoagulace a lipidového metabolismu. Z námi sledovaných parametrů je v literatuře popisována závislost plasminogen aktivátor inhibitoru (PAI-1) na inzulinémii a triglyceridech (TG). Zlepšení hladin PAI-1 aktivity a tPA antigenu bylo dáváno do souvislosti s úpravou inzulínové senzitivity při léčbě CSII (25).

Léčba CSII neovlivnila významně parametry oxidačního stresu, volných mastných kyselin nebo klidového energetického výdeje ve shodě s publikovanými výsledky. (31)

Náš specifický soubor pacientů s diabetem 2.typu v naší studii tvořili výrazně inzulinorezistentní, obézní jedinci, minimálně 1 rok léčení intenzifikovaným inzulínovým režimem. Přestože byli opakovaně a intenzivně reedukováni v dietě, režimových opatřeních a self-managementu terapie, nepodařilo se nám dosáhnout optimální kompenzace, redukce hmotnosti nebo dávky inzulínu. Léčbu CSII jsme chápali i jako poslední možnost ke zlepšení kompenzace diabetu.

5.4. Závěry

Přestože léčba CSII nevedla ke zlepšení kompenzace nebo redukci hmotnosti, nalezli jsme ve srovnání s předchozí léčbou (MDI) významné zlepšení známých rizikových parametrů aterosklerozy. Je možné, že léčba CSII kromě ovlivnění kompenzace diabetu měřeno pomocí HbA_{1c} nebo variabilitou glykémií přináší i nezávislé ovlivnění dalších významných parametrů. Zlepšení lipidového spektra a dalších rizikových faktorů aterogeneze (endoteliální dysfunkce a hemokoagulace) může být výsledkem úpravy inzulínové senzitivity a kontinuální aplikace malých dávek inzulínu bez ohledu na HbA_{1c}, hmotnost nebo dávku aplikovaného inzulínu. Vzhledem k tomu, že většina studií s léčbou CSII u diabetu 2.typu byla provedena v době záchytu, k navození dobré kompenzace před terapií perorálními antidiabetiky (PAD), na malém počtu pacientů, s nehomogenními skupinami pacientů nebo po krátkou dobu, bude třeba další pečlivé studium této problematiky.

Můžeme konstatovat, že léčba CSII u diabetu 2.typu je přínosná pro specifickou skupinu nemocných po zvážení možných nevýhod a větší ekonomické a personální náročnosti. 6-měsíční léčba CSII vedla ke snížení inzulínové rezistence a zlepšení parametrů hemokoagulace a endoteliální dysfunkce nezávisle na změně kompenzace nebo tělesné hmotnosti.

6. Vliv fyzické aktivity během zastavení dodávky inzulínu inzulínovou pumpou u pacientů s diabetem mellitem 1.typu

Závislost pacientů s diabetem 1.typu na léčbě inzulínem je nezpochybnitelná. Přes řadu výhod léčby inzulínovou pumpou (continuous subcutaneous insulin infusion - CSII) je právě riziko ketoacidozy u této terapie zvýšeno oproti bolusové aplikaci inzulínu (IIR). Je to způsobeno malým subkutánním depem inzulínu při jeho kontinuálním podávání a tím rychlejším nástupem symptomů plynoucích z jeho nedostatku, což dokumentují zejména práce z 80. a 90. let. Již po 2-3 hodinách přerušení aplikace inzulínu CSII může dojít k rozvoji závažné ketoacidozy, zejména v kombinaci s dalšími nepříznivými faktory – zejména stresem. (40,56) Naproti tomu studie z poslední doby nepopisují vyšší riziko ketoacidozy při léčbě CSII ve srovnání s IIR. (4,16,19,57) Snížení rizika ketoacidozy je dáno hlavně zlepšením technické úrovně inzulínových pump i většími zkušenosti zdravotnického personálu a zvýšené edukace pacientů. (58)

Rizika spojená s přerušením dodávky inzulínu teoreticky narůstají i s užitím krátce působících analog inzulínu. Při srovnání humánního inzulínu (Velosulin) a krátce působícího analoga (lispro) při 5h přerušení léčby dochází k rychlejšímu a většímu vzestupu hladin neesterifikovaných mastných kyselin (NEFA) a ketolátek u

inzulínu lispro. Naopak po obnovení léčby inzulínem dochází v této skupině k rychlejšímu návratu k normě. (59) Starší práce z roku 1998 však žádné rozdíly mezi humánním inzulínem a krátkým analogem lispro po 6h vysazení CSII nenalezla. (60)

Fyzická aktivita spolu s léčbou inzulínem vede k zvýšenému riziku hypoglykémie a redukce dávky inzulínu je doporučována. Práce z roku 1990 ukázala, že ani 60-minutové přerušení léčby CSII nevede ke klinicky významným metabolickým a hormonálním změnám (včetně hladin ketolátek) a redukce dávky inzulínu (před, během i po fyzické aktivitě v závislosti na intenzitě a trvání) příznivě ovlivňuje četnost hypoglykémií. (61) Obecně je doporučováno nepřerušovat dodávku inzulínu při léčbě CSII na déle než 2 hodiny. (58)

Existuje jen málo poznatků o vlivu fyzické aktivity na metabolický stav během déletrvajícího přerušení léčby pumpou. Dostupné studie posuzují obecně vliv fyzické aktivity (62-67), dopady přerušení dodávky inzulínu (40,59,60,68,69) nebo vliv různých úprav dávkování inzulínu na prevenci hypoglykémie během fyzické aktivity (61,70,71). Fyzická aktivita je na jedné straně faktor snižující hladinu glykémie (hypoglykemizující účinek), na druhé straně však přítomná hypoinzulinemie a aktivace kontraregulačních hormonůmůže urychlit rozvoj hyperglykémie a event. ketoacidozy. (63-65)

Cílem naší práce bylo stanovit vliv fyzické aktivity (aerobní zátěž střední intenzity) na glykémii, hladinu NEFA a ketolátek u pacientů s diabetem 1. typu a ověřit vhodnost zastavení bazální dodávky krátkodobě působícího inzulínového analoga inzulínovou pumpou při fyzické aktivitě.

6.1. Metodika

Protokol randomizované crossover studie byl schválen lokální Etickou komisí FN v Plzni a každý zařazený subjekt podepsal Informovaný souhlas se studií. Do studie bylo zařazeno 12 pacientů (muži) s diabetem 1.typu, léčených inzulínovou pumpou po dobu minimálně 12 měsíců.

3 pacienti byli léčeni inzulínem aspart (Novorapid, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Dánsko) a 9 inzulínem lispro (Humalog, Eli Lilly, Indianapolis IN). Žádný z pacientů neměl závažné makrovaskulární nebo mikrovaskulární komplikace diabetu, jiné onemocnění ani neužíval jiné léky než inzulín. Klinické charakteristiky pacientů jsou uvedeny v Tab 5.

Tabulka 5. Základní charakteristiky souboru
(formát výsledků *n* nebo průměr ± směrodatná odchylka)

počet pacientů (n)	12
věk (roky)	33,4±8,47
hmotnost (kg)	86,1±15,37
výška (cm)	182,3±7,59
BMI (kg/m^2)	25,8±3,67
trvání diabetu (roky)	16,4±8,57
trvání léčby CSII (roky)	6,5±4,50
HbA1c (%, DCCT/NGSP)	8,4±0,95
celková dávka inzulínu (IU/den)	50,4±12,36
bazální dávka inzulínu (IU/den)	30,6±6,49
klidová tepová frekvence (tep/min)	70,6±10,41
cílová tepová frekvence (tep/min)	140,1±5,37
bolus inzulínu ve 180. minutě (IU)	8,0±1,80

V den vyšetření byla pacientovi (lačný, bez aplikace ranního bolusu inzulínu, na zavedené bazální dávce) zavedena i.v. kanyla k odběru krevních vzorků. Vyšetření byla provedena při výchozí glykémii 4-10 mmol/l, v případě předcházející noční hypoglykémie nebyl test proveden. Test byl zahájen v 7:00 prvním odběrem (čas T_{-30}). Po 30 minutách (T_0) byla zastavena aplikace inzulínu pumpou na 180 minut, poté (T_{180}) byla obnovena aplikace inzulínu (zavedená bazální rychlost inzulínu) a podána standardní svačina (40g sacharidů, 32g tuků, 32g bílkovin, 585 kcal) spolu s aplikací bolusové dávky inzulínu (stanovena jako 4IU + množství nepodaného inzulínu za 3 hodiny zastavení CSII). Po dalších 120 minutách (T_{300}) byl test ukončen.

Každý pacient byl v náhodném pořadí v odstupu 2 týdnů vyšetřen s (EXE = exercise) a bez (CON = control) fyzické aktivity. V testu CON měl pacient klidový režim bez větší fyzické nebo duševní aktivity. V testu EXE podstoupil pacient 30 a 120 minut po zastavení CSII (T_{30} a T_{120}) 30-min zátěž na bicyklovém ergometru (Kettler X1, Heinz Kettler GmbH & Co. KG, Ense-Parsit, Germany). Cílová tepová frekvence odpovídající střední aerobní zátěži byla stanovena jako 60% tepové rezervy, tzn. (TF_{max} – TF_{rest}) x 0,6 + TF_{rest} (klidová tepová frekvence TF_{rest} ; maximální tepová frekvence TF_{max} ; TF_{max} = 220-věk)

Po dobu testu jsme ve 30-minutových intervalech monitorovali krevní tlak, tepovou frekvenci, glykémie, byly odebrány vzorky krve ke stanovení inzulinémie, β-hydroxybutyrátu (3-OHB), celkových ketolátek (KT) a NEFA. Acidobazická rovnováha z kapilární krve byla vyšetřena v čase T_0, T_{120}, T_{180} a T_{300}.

Stanovení žilní glykémie bylo provedeno glukozo-dehydrogenázovou metodou (HemoCue 201 – HemoCue, Ängelholm, Sweden), stanovení β-hydroxybutyrátu elektrochemickou metodou (Optium Xceed - Abbott, Abingdon, UK), stanovení inzulinémie chemiluminiscenční imunoanalýzou na mikročásticích (Architect Insulin, Abbott, Tokyo, Japan), celkových ketolátek cyklickou enzymatickou metodou (Autokit total ketone bodies, Wako Chemicals, Neuss, Germany), stanovení β-hydroxybutyrátu cyklickou enzymatickou metodou (Autokit 3-HB, Wako Chemicals, Neuss, Germany) a neesterifikovaných mastných kyselin enzymatickou kolorimetrickou metodou (NEFA-HR(2), Wako Chemicals, Neuss, Germany).

Ke statistickému hodnocení byly použity neparametrické testy: Wilcoxonův test a Spearmanův koeficient pořadové korelace. Charakteristiky souboru jsou uvedeny ve formě průměr ± směrodatná odchylka, ostatní výsledky ve formě median (1. kvartil; 3. kvartil).

6.2. Výsledky

Srovnání hodnot základních sledovaných parametrů mezi testem EXE a CON zobrazují Grafy 4 a 5.

Glykémie

Během testu s a bez fyzické aktivity jsme nalezli rozdíl pouze v glykémii v T_{270} EXE 13,9 (9,10;16,50) mmol/l vs. CON 15,2 (13,65;16,70) mmol/l, $p<0,05$. Dále hraničně nesignifikantní rozdíly byly přítomny ihned po skončení fyzické aktivity v T_{60} EXE 5,9 (4,20;8,63) mmol/l vs. CON 7,65 (6,58;9,00) mmol/l, $p=0,12$ a v T_{150} EXE 8,55 (5,70;11,53) mmol/l vs. CON 10,15 (8,98;12,18) mmol/l, $p=0,10$.

Inzulinemie

V průběhu inzulinémie po zastavení dodávky inzulínu i po jejím obnovení jsme nenalezli statisticky signifikantní rozdíly. Po 180. minutách zastavení CSII došlo

v testu EXE k poklesu z 16,2 (10,2;25,73) na 4,7 (2,88;10,68) μmol/l a v testu CON z 15,3 (12,5;21,48) na 4,7 (2,8;8,85) μmol/l. Po aplikaci bolusu inzulínu došlo k rychlému vzestupu inzulinemie již po 30 minutách EXE 27,7 (20,15;39,45) μmol/l vs. CON 30,0 (18,95;41,63) μmol/l, NS.

NEFA

Hladiny NEFA se signifikantně lišily v T_{60} EXE 0,97 (0,622;1,127) mmol/l vs. CON 0,67 (0,515;0,757) mmol/l, p=0,05, T_{150} EXE 1,80 (1,247;2,032) mmol/l vs. CON 0,76 (0,737;0,937) mmol/l, p<0,01, v T_{180} EXE 1,53 (1,280;2,200) mmol/l vs. CON 0,91 (0,800;1,125) mmol/l, p=0,05 a v T_{210} EXE 0,88 (0,795;1,525) mmol/l vs. CON 0,75 (0,625;0,827) mmol/l, p<0,05.

Ketolátky

Hladiny 3-OHB se signifikantně lišily mezi T_{180} a T_{300} s maximem vzestupu v T_{210} EXE 703,83 (562,90;871,73) μmol/l vs. CON 484,87 (344,01;579,68) μmol/l, p<0,01. Po 2 hodinách po obnovení aplikace inzulínu byly hladiny 3-OHB vyšší v testu EXE 241,62 (113,36;507,36) μmol/l vs. CON 107,34 (63,44;155,69) μmol/l, p<0,05.

Stejně jako u 3-OHB jsme nalezli signifikantní rozdíly mezi T_{180} a T_{300} i u hladiny celkových ketolátek s maximem vzestupu v T_{210} EXE 859,94 (715,30;1123,34) μmol/l vs. CON 603,28 (440,49;681,67) μmol/l, p<0,01. Po 2 hodinách po obnovení aplikace inzulínu byly hladiny KT vyšší ve skupině EXE 337,44 (173,15;662,43) μmol/l vs. CON 171,895 (97,317;226,145) μmol/l, p<0,01.

Ostatní parametry

Nenalezli jsme žádné signifikantní rozdíly v parametrech acidobazické rovnováhy. Hodnoty kapilární pH v T_0, T_{120}, T_{180}, T_{300}: EXE 7,43 (7,41;7,44), 7,40 (7,39;7,43), 7,40 (7,39;7,43) and 7,41 (7,40;7,42) vs. CON 7,42 (7,41;7,43), 7,40 (7,39;7,42), 7,39 (7,38;7,42) and 7,43 (7,42;7,43), NS. Hodnoty base excess (BE) v T_0, T_{120}, T_{180}, T_{300}: EXE 1,3 (0,8;2,8), 0,4 (-0,9;1,6), -0,7 (-1,2;1,3) and 1,1 (-0,7;1,8) mmol/l vs. CON 0,9 (0,4;1,2), 0,7 (0,2;1,4), 0,1 (-0,9;0,9) and 1,5 (0,4;2,3) mmol/l, NS.

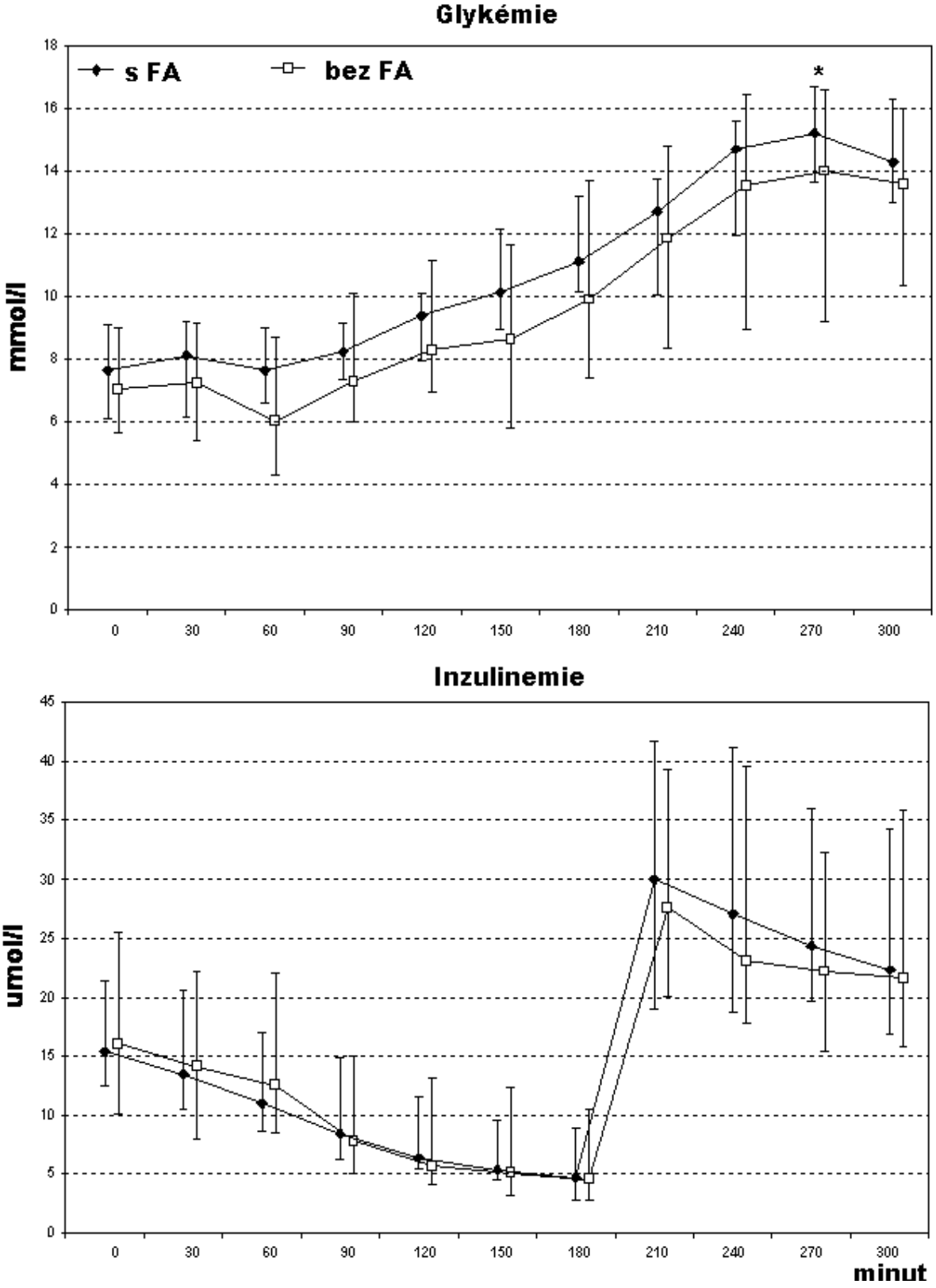
Nenalezli jsme dále žádnou korelaci mezi vzestupem ketolátek a dávkou inzulínu, složením těla nebo dalšími metabolickými parametry.

6.3. Diskuze

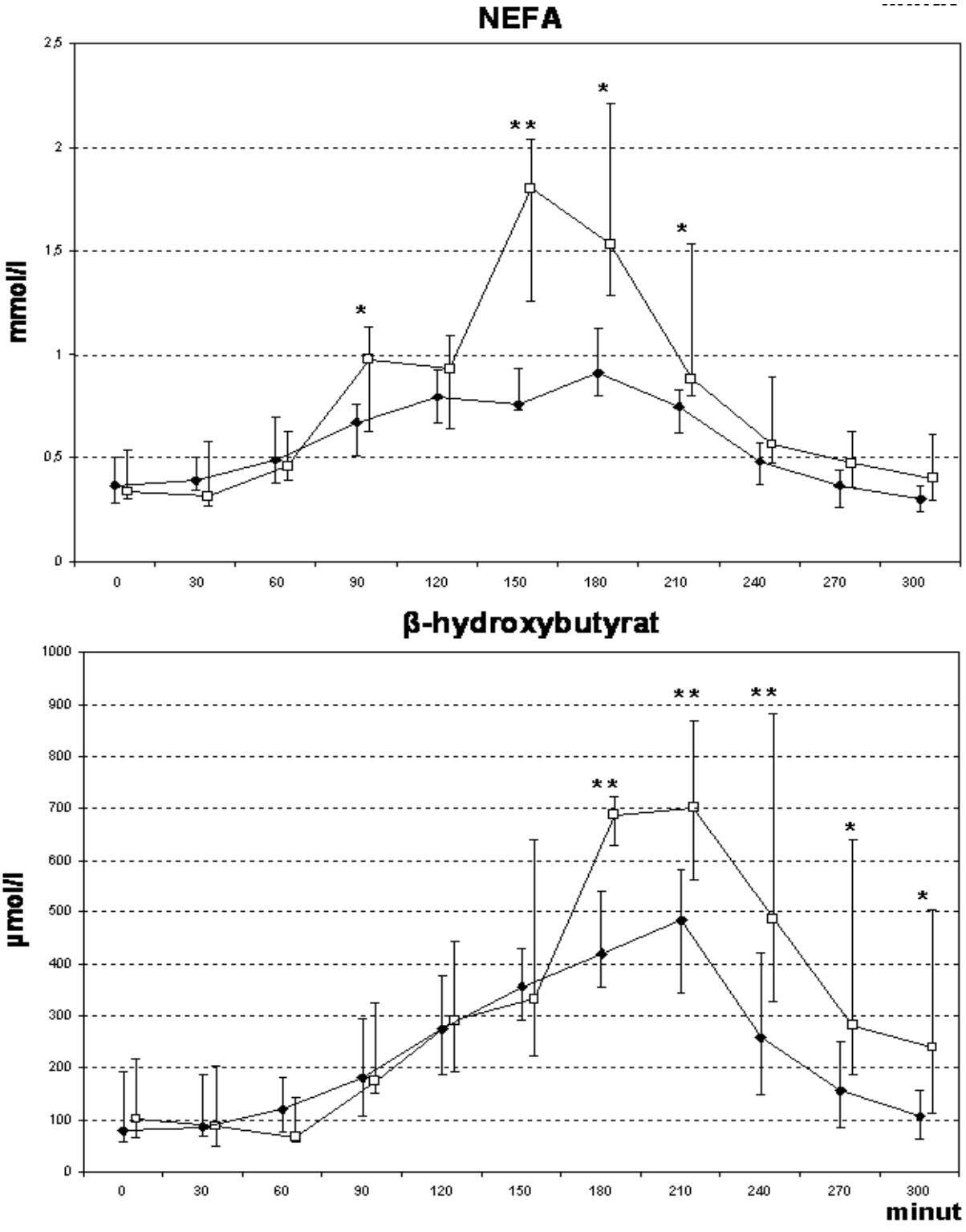
Přerušení dodávky inzulínu inzulínovou pumpou vedlo u obou testů k vzestupu glykémie, NEFA, hladiny ketolátek (celkových ketolátek a β-hydroxybutyrátu) a k poklesu inzulinemie. Po obnovení dodávky inzulínu došlo během 2 hodin k návratu k výchozím hodnotám. Vliv fyzické aktivity během 3-hodinového zastavení inzulínové pumpy byl patrný zejména na větším vzestupu hladin neesterifikovaných mastných kyselin a ketolátek.

Již dříve publikovaná práce s inzulínem glargine nenalezla vliv intenzivní fyzické aktivity na rychlost vstřebání inzulínu. (72) Podobně v naší studii fyzická aktivita nijak neovlivnila vstřebávání krátce působícího inzulínu. Po zastavení inzulínové pumpy přetrvávala po dobu dalších 90 minut inzulinémie na minimálně 50% výchozí hodnoty u obou testů. Vzhledem k tomu, že jsme testy prováděli v ranních hodinách, nalačno, bez podání bolusu, nelze ani předpokládat větší podkožní depo inzulínu, jehož vstřebání by mohlo být fyzickou aktivitou ovlivněno. Po aplikaci bolusu ve 180. minutě došlo u obou testů rychle k vzestupu inzulinemie, ve shodě s publikovanými studiemi. (40,59,60,62)

Graf 4. Změny glykémie, inzulinémie během testu. Zastavení dodávky inzulínu CSII 0 – 180. min, fyzická aktivita (FA) během 30. – 60. min a 120. – 150. min. Výsledky jsou ve formátu median (1. kvartil; 3. kvartil).
Statistická významnost * p≤0,05 ** p<0,01.



Graf 5. Změny neesterifikovaných mastných kyselin (NEFA) a β-hydroxybutyrátu během testu. Zastavení dodávky inzulínu CSII 0 – 180. min, fyzická aktivita (FA) během 30. – 60. min a 120. – 150. min. Výsledky jsou ve formátu median (1. kvartil; 3. kvartil).
Statistická významnost * p≤0,05 ** p<0,01.



Přestože jsme předpokládali výraznější rozdíly v glykémiích a nižší hodnoty v testu s fyzickou aktivitou, oba testy se vzájemně nelišily. Zjistili jsme pouze signifikantně nižší maximální glykémii (v 270. minutě) po fyzické aktivitě. Po aplikaci bolusu inzulínu začala glykémie klesat až po dalších 120 minutách. V případě zvolení vyšší korekční dávky inzulínu ale předpokládáme rychlejší a větší pokles. Hodnoty glykémií po skončení fyzické aktivity (v 60. a 150. minutě) vykazovaly tendenci k poklesu, ale bez statistické významnosti (může být ovlivněno malým počtem hodnocených pacientů). Během studie jsme nezaznamenali žádnou hypoglykémii, jeden test musel být odložen pro předcházející noční hypoglykémii. Výsledky však nejsou v rozporu s podobnými publikovanými pracemi, které prokázaly významně nižší sklon k hypoglykémiím a vedou k doporučením o redukci (event. úplném zastavení) aplikované dávky inzulínu. (4,57,61,70,71) V našem případě probíhala fyzická aktivita v ranních hodinách, nalačno, tedy v době relativně nižší počáteční inzulinemie. Zejména v situacích po aplikaci bolusu inzulínu a vyšší inzulinemie roste riziko hypoglykémie během nebo po fyzické aktivitě.

Vzestup hladin neesterifikovaných mastných kyselin je u obou testů v souladu s patofyziologií diabetu 1.typu. Po aplikaci inzulínu došlo k poklesu k výchozím hodnotám, v testu s fyzickou aktivitou začaly hladiny NEFA klesat již po ukončení 2. periody cvičení. Pokles inzulinemie vede k uvolnění lipolýzy a zvýšení hladin NEFA, v případě fyzické aktivity se přidává i efekt zvýšených hladin kontraregulačních hormonů. (59,61,63,69,70) To vše je spojeno se vzestupem hladin ketolátek.

U obou testů po aplikaci bolusu inzulínu došlo postupně (se zpožděním proti poklesu NEFA) k normalizaci hladin ketolátek. Podobné výsledky byly publikovány i jinými autory ve studiích hodnotících vliv zastavení CSII bez fyzické aktivity. (59,60,68,69)

U všech vyšetřovaných pacientů ale nedošlo ke vzestupu hladin ketolátek nad „bezpečnou“ mez (maximální hodnota 3-OHB 1583 μmol/l) a parametry acidobazické rovnováhy se udržely ve fyziologických mezích.

6.4. Závěry

3-hodinové přerušení aplikace inzulínu inzulínovou pumpou vede k časnému vzestupu glykémií, NEFA a hladin ketolátek. Tento vzestup je dále potencován fyzickou aktivitou (aerobní, střední intenzity). Po aplikaci korekčního bolusu dochází k rychlé normalizaci metabolických parametrů, s výjimkou pomalého poklesu glykémií.

Přestože nedošlo během 3-hodinového zastavení CSII k ovlivnění acidobazické rovnováhy a hodnoty ketolátek se pohybovaly v „bezpečných“ mezích, nelze úplné zastavení během fyzické aktivity paušálně doporučovat pacientům s diabetem 1.typu. Zejména při vyšších počátečních glykémiích a větší fyzické námaze může být zvýšeno riziko rozvoje ketoacidozy.

Je vždy na individuálním posouzení stavu pacienta a reakce na fyzickou aktivitu (s ohledem na intenzitu a délku trvání), jaké úpravy dávkování inzulínu zvolíme během fyzické aktivity.

7. Souhrn závěrů prací

1. Data získaná vyhodnocením údajů z národního Registru pacientů léčených inzulínovými pumpami prokázala, že terapie CSII je výhodná a efektivní i z dlouhodobého hlediska. Léčba CSII výrazně upravuje dlouhodobou kompenzaci diabetu (HbA_{1c}), vede ke snížení celkové dávky inzulínu za den a minimálně ovlivňuje hmotnost.

Naše analýza podskupin pacientů potvrdila efektivitu a bezpečnost léčby CSII u pacientů s diabetem 2.typu. Zatímco nedostatečná kompenzace diabetu zůstává dominantní indikací pro léčbu inzulínovou pumpou, pozdní specifické komplikace diabetu tvoří další důležitou indikaci pro tyto pacienty. Léčba CSII by proto mohla být u pacientů s diabetem mellitem 2. typu přínosnou a efektivní volbou zlepšení metabolické kompenzace.

2. Můžeme konstatovat, že léčba CSII u diabetu 2.typu je přínosná pro specifickou skupinu nemocných po zvážení možných nevýhod a větší ekonomické a personální náročnosti. 6-měsíční léčba CSII vedla ke snížení inzulínové rezistence a zlepšení parametrů hemokoagulace a endoteliální dysfunkce nezávisle na změně kompenzace nebo tělesné hmotnosti.

3. 3-hodinové přerušení aplikace inzulínu inzulínovou pumpou vede k časnému vzestupu glykémií, NEFA a hladin ketolátek. Tento vzestup je dále potencován fyzickou aktivitou (aerobní, střední intenzity). Po aplikaci korekčního bolusu dochází k rychlé normalizaci metabolických parametrů, s výjimkou pomalého poklesu glykémií.

8. Literatura

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977–986
2. Jankovec Z., Čechurová D, Krčma M., Lacigová S., Žourek M., Rušavý Z.: National Register of patients with insulin pump treatment in the Czech Republic. Diabetes Research and Clinical Practice 2006; 74 (Suppl 2): S135-S139
3. Pickup J, Mattock M, Kerry A. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injection in patients with type 1 diabetes: metaanalysis of randomised controlled trials. BMJ 2002; 324: 1-6
4. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy. A meta-analysis. Diabetes Care 2003; 26: 1079-1087
5. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Taji E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of double-blind Gross-over study. Diabetes 1997; 46: 440-3
6. Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, Boivin S, Guerci B, Hanaire-Broutin H, et al. Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patiens treated with Lispro insulin analog in external pumps. Diabetes Care 1998; 21: 977-82
7. Renner R, Pfutzner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R. Use of insulin lispro in continuous suncutaneous insulin infusion treatment. Diabetes Care 1999; 22: 784-8
8. DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. A randomized trial of continuous cubcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. Diabetes Care 2002; 25: 2074-80
9. Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessieres-Lacombe S, Tauber JP. Comparison of CSII and MDI regimen using insulin Lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. Diabetes Care 2000; 23: 1232-5
10. Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro: A randomized trial of continuous subcutaneuous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. Diabetes Care 2001; 24: 1722-27
11. Bolli GB, Capani F, Home PD, Kerr D, Thomas R, Torlone E et al. Comparison of multiple daily injection daily with once-daily insulin glargine basal insulin and mealtime lispro, to continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, openm parallel study. Diabetes 2004; 53 (Suppl 2): A107-A108
12. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JH, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. Diabetes Care 2004; 27: 1554-8
13. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, Santiago OM, Kolaczynski JW. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. Diabetes Care 2005; 28: 533-8
14. Pickup JC, Renard E. Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care 2008; 31 (Suppl 2): S140-145
15. Hanaire H, Lassmenn-Vague V, Jeandidier N, Renard E, Tubiana-Rufi N, Vambergue A et al. Treatment of diabetes mellitus using an external insulin pump: the state of art. Diabetes & Metabolism 2008; 34: 401-423

16. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabet Med 1997; 14: 919-928
17. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. Diabetes Care 2004; 27: 2590–2596
18. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term cintinuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. Diabetes Care 1996; 19: 324-7
19. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP et al. Comparison of the effect of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin infusion (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. Diabet Med 2006; 23: 141-147
20. Sherr J, Tamborlane WV. Past, present and future if insulin pump therapy: a better shot at diabetes control. Mt Sinai J Med 2008; 75(4): 352-361
21. Della Casa L, del Rio G, Glaser B, Cerasi E: Effect of 6 months´ gliclazide treatment on insulin release and sensitivity to endogenous insulin in NIDDM: role if initial CSII-induced normoglycemia. Diabetes Res Clin Pract 1991; 14 (Suppl 2): S69-78
22. Glaser BM, Leibovich G, Nesher R, Hartling S, Binder C, Cerasi E: Improved beta-cell function after intensive insulin treatment in severe non-insulin-dependent diabetes. Acta Endocrinol 1988; 118: 365-373
23. Valensi P, Moura I, LeMagoarou M, Paries J, Perret G, Attali JR: Short-term effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment on insulin secretion in non-insulin-dependent overweight patients with poor glycaemic control despite maximal oral anti-diabetic treatment. Diabetes Metab 1997; 23: 51-57
24. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, Hu G, Weng J: Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of β-cell function. Diabetes Care 2004; 27: 2597-2602
25. Lormeau B, Aurousseau MH, Valensi P, Paries J, Attali JR: Hyperinsulinemia and hyperfibrinolysis: efekts od short-term optimized glycemic control with continuous insulin infusion in type II diabetic patients. Metabolism 1997; 46: 1074-1079
26. Pouwels MJ, Tack CJ, Hermus AR, Lutterman JA: Treatment with intravenous insulin followed by continuous subcutaneous insulin infusion improves glycaemic control in severely resistant type 2 diabetic patients. Diabetic Medicine 2003; 20: 76-79
27. Ryan EA, Imes S, Wallace C: Short-term intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 1028-1032
28. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, Bagriacik N, Cerasi E: Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intesive insulin treatment. Diabetes Care 1997; 20: 1353-1356
29. Jennings AM, Lewis KS, Murdoch S, Talbot JF, Bradley C, Ward JD: Randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion and conventional insulin therapy in type II diabetic patients poorly controlled with sulfonylureas. Diabetes Care 1991; 14: 738-744
30. Albertiny JP, Valensi P, Lormeau B, Aurousseau MH, Ferriere F, Attali JR: Elevated concentrations of soluble E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in NIDDM. Diabetes Care 1998; 21:1008-1013

31. Park S, Choi SB: Effects of α-tocopherol supplementation and continuous subcutaneous insulin infusion on oxidative stress in Korean patients with type 2 diabetes. Am J Clin Nutr 2002; 75: 728-733
32. Wainstein J, Metzger M, Wexler ID, Cohen J, Raz I: The use of continuous insulin delivery system in severely insulin-resistant patients. Diabetes Care 2001; 24: 1299
33. Wainstein J, Metzger M, Boaz M, Minuchin O, Cohen Y, Yaffe A, Yerushalmy Y, Raz I, Harman-Boehm I: Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese type 2 diabetic patients. Diabetic Medicine 2005; 22: 1037-1046
34. Raskin P, Bode BW, Marks JB, Hirsch IB, Weinstein RL, McGill JB, Peterson GE, Mudaliar SR, Reinhardt RR: Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 2598-2603
35. Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, Martin CL, Sinding J, Harthi AA, Plunkett CD, LaPorte FB, Burke R, Brown MB, Halter JB, Raskin P: A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 1568-1573
36. 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). Lancet 1998; 352: 837-53
37. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. Diabetes Care 2002; 25(3): 593-598
38. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M. Less hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. Diabetic Medicíne 2002; 19: 746-751
39. Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. Health Technology Assessment 2004; 8(43)
40. Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost effectiveness. Diabetes Metab Res Rev 2004; 20: 178-188
41. Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. Insulin pump therapy in the 21st century. Postgraduate Medicine 2002; 111(5): 69-77
42. Sulli N, Shashaj B. Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescent with diabetes mellitus: decreased HbA_{1C} with low risk of hypoglycemia. Journal of pediatric Endocrinology & Metabolism 2003; 16: 393-399
43. Hissa MN, Hissa AS, Bruin VM, Fredrickson LP. Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple insulin injection therapy in type 1 diabetes mellitus: 18-month follow-up. Endocr Pract 2002; 8: 411-416
44. Bode BW, Sabbah HT, Gross TM, Fredrickson LP, Davidson PC. Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18 (Suppl 1): 14-20
45. Renard E. Intensive insulin therapy today: “basal-bolus” using multiple daily injections or CSII. Diabetes Metab 2005; 31(4): 40-44
46. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzer TW, Neeser K, Pieber TR et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections

in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetologia 2008; 51: 941-51
47. Pfützner A, Berger S, Spinas G. Aktueller Stellenwert der kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion (CSII) mit Insulinpumpen in der Therapie des Diabetes mellitus. Schweiz Med Wochenschr 2000; 130: 1854–61
48. Riveline JP, Jolloisb FX, Messaoudia N, Franca S, Lagardec F, Lormeau B et al. Insulin-pump use in everyday practice: Data from an exhaustive regional registry in France. Diabetes & Metabolism 2008; 34: 132–139
49. Norgaard K. A nationwide study of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in Denmark. Diabetes Medicine 2003; 20: 307-311
50. Tulokas T, Sane T, Niskanen L, Heikilla P, Nikkanen P, Huttunen M. Long term outcome of continuous subcutaneous insulin infusion on average of 8 years. Diabetes Metab 2003; 29(4): 233
51. Hammond P, Liebl A, Grunder S. International survey of insulin pump users: Impact of continuous subcutaneous insulin infusion therapy on glucose control and quality of life. Prim Care Diabetes 2007; 1(3): 143-6
52. Kapellen TM, Heidtmann B, Bachmann J, Ziegler R, Grabert M, Holl RW et al. Indications for insulin pump therapy in different age groups-an analysis of 1567 children and adolescents. Diabetic Medicine 2007; 24: 836-842
53. Reda E, Von Reitzenstein A, Dunn P. Metabolic control with insulin pump therapy: the Waikato experience. NZMJ 2007; 120(1248): 1-12
54. Attali JR: CSII in type 2 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract 2006; 74 (Suppl 2): S116-118
55. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quintifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979; 237: 214-223
56. Newton ChA, Raskin P: Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clinical and biochemical differences. Arch Intern Med 2004; 164: 1925-1931
57. Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. Pediatric Diabetes 2006; 7 (Suppl. 4): 32–38
58. Guilhem I, Leguerrier AM, Lecordier F, Poirier JY, Maugendere D: Technical risk with subcutaneous insulin infusion. Diabetes Metab 2006; 32: 279-284
59. Guerci B, Meyer L, Salle A, et al: Comparison of metabolic deterioration between insulin analog and regular insulin after a 5-hour interuption of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetic patients. JCE&M 1999; 84: 2673-2678
60. Attia N, Jones TW, Holcombe J, Tamborlane WV: Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and in the treatment of acutely decompensated IDDM. Diabetes Care 1998; 21: 817-821
61. Sonnenberg GE, Kemmer FW, Berger M: Exercise in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetologia 1990; 33: 696-703
62. Guelfi JK, Jones TW, Fournier PA: The decline in blood glucose levels is less with intermitent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 1289-1294
63. Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, Fournier PA: The 10-s maximal sprint. A novel approach to counter an exercise-mediated fall in glycemia in individuals with type 1 diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 601-606

64. Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, Fournier PA: A 10-s sprint performed prior to moderate-intensity exercise prevents early post- exercise fall in glycaemia in individuals with type 1 diabetes. Diabetologia 2007; 50: 1815-1818
65. The Diabetes Research in Children Network (DirectNet) Study Group: The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 20-25
66. Hermer AR, Chisholm DJ, McKenna MJ, Morfia NR, Thom JM, Bennett G, Flack JR: High-intensity training improves plasma glucose and acid-base regulation during intermitent maxima exercise in type 1 diabetes. Diabetes Care 2007; 30: 1269-1271
67. Robitaille M, Dubé MC, Weisnagel SJ, Prudhome D, Massicotte D, Péronnet F, Lavore C: Substrate source utilization during moderate intensity exercise with glucose ingestion in type 1 diabetic patiens. J Appl Physiol 2007; 103: 119-124
68. Guerci B, Benichou M, Floriot P, Fougnot S, Franck P, Drolin P: Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick simplex during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 2003; 26: 1137–1141
69. Pfützner J, Forst T, Butzer R, Forst S, Weber MM, Pfützner AH, Pfützner A: Performance of the continuous glucose monitoring systém (CGMS) during development of ketosis in patiens on insulin pump therapy. Diabet Med 2006; 23: 1124-1129
70. Armén Gil, Weinstein Yitzhak, Falk Beraket, Weintrob Naomi, Menzaquen Hadassa, Ofan Ragina, Fayman Gila, et al.: Exercise with and without an insulin pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Pediatrics 2005; 116: 348-355
71. The Diabetes Research in Children Network (DirectNet) Study Group: Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. Diabetes Care 2006; 29: 2200-2204
72. Peter R, Luzio SD, Dunseath G, Miles A, Hare B, Backx K, Pauvaday V, Owens DR: Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in patiens with type 1 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 560-565

9. Seznam publikační a přednáškové činnosti

Originální práce

1. **Jankovec Z.**, Krcma M., Lacigova S., Zourek M., Rusavy Z.: National Registry of Patients Treated with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) in the Czech Republic: Long-term results. Infusystem International 2005; 3: 21-24.
2. **Jankovec Z.**, Čechurová D, Krčma M., Lacigová S., Žourek M., Rušavý Z.: National Register of patients with insulin pump treatment in the Czech Republic. Diabetes Res Clin Pract. 2006; 74: S135-S139. IF 1,888
3. **Jankovec Z**, Čechurová D, Haladová I, Krčma M, Lacigová S, Víšek J, Žourek M, Rušavý Z. Národní Registr pacientů léčených inzulínovou pumpou v České republice. DMEV 2008; 11(2): 80-84.
4. **Jankovec Z.**, Cechurova D., Krcma M., Lacigova S., Zourek M., Rusavy Z. The influence of insulin pump treatment on metabolit syndrome parameters in type 2 diabetes mellitus. Wien Klin Wochenschr 2009; 121(13-14): 459-63. IF 0,857
5. **Jankovec Z.**, Hahn M., Grunder S., Lacigova S., Cechurova D., Krcma M., Zourek M., Haladova I., Rusavy Z. Analysis of continuous patient data from the Czech National Register of patients with type 1 and type 2 diabetes using insulin pump therapy. Diabetes Res Clin Pract. 2009; 87(2): 219-23. IF 1,888
6. **Jankovec Z.**, Lacigova S. Change in glucometer settings as a cause of sudden deterioration of glycemic control in a type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2009; 11(7): 469-470. IF 2,127
7. Čechurová D, Rušavý Z, Lacigová S, Růžička J, Novák M., **Jankovec Z.** Transkutánní tlak kyslíku v hyperbarii jako prediktor ischémie u nehojících se diabetických vředu. Vnitř lék 2002; 48, 971-975.
8. Krcma M, Cechurova D, **Jankovec Z**, Lacigova, Zourek M, Rusavy Z. Effect of mild increase of physical activity on microvascular reactivity in obese subjects with diabetes mellitus type 2. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008; 116: 1-3. IF 1,8
9. Lacigová S, Rušavý Z, Kárová R, **Jankovec Z**, Záhlava J: Vztah kardiovaskulární a gastrointestinální neuropatie u diabetiků. Čas Lék Čes 2000; 139: 79-83.
10. Lacigová S, Rušavý Z, Žolková P, **Jankovec Z**, Kárová R. Krátkodobý a dlouhodobý účinek metforminu u diabetiků 1. typu. Vnitř Lék 2001; 47: 81-86.
11. Lacigová S, Rušavý Z, Žolková P, **Jankovec Z**, Kárová R. Metformin v léčbě diabetiků 1. typu- placebem kontrolovaná studie. Čas. Lék. Čes. 2001; 140: 302-306.
12. Lacigová S, Šafránek P, Čechurová D, Krčma M, Víšek J, **Jankovec Z**, Žourek M, Haladová I, Rušavý Z. Could we predict asymptomatic cardiovascular autonomic neuropaty in type 1 diabetic patiens attending out-patients clinics? Wiener Klinische Wochenschrift 2007; 119 (9-10): 303-308. IF 0,857
13. Rušavý Z., Lacigová S., **Jankovec Z.**, Žourek M., Krčma M.: Metabolismus glukózy a účinky inzulínu v sepsi. Vnitř Lék 2006; 52: 429 – 432
14. S. Lacigová, R. Kárová, Z. Roubalová, D. Čechurová, **Jankovec Z.**, M. Žourek, Z. Rušavý. Krátkodobý a dlouhodobý efekt Cerebrolysinu na bolestivou diabetickou neuropatii. Čes. a slov. Neurol. Neurochir. 2003; 66/99: 349-354.

15. Žourek M, Kyselová P, Mudra J, Krčma M, **Jankovec Z**, Lacigová S, Víšek J, Rušavý Z. The relationship between glycemia, insulin and oxidative stress in hereditary hypertriglyceridemic rat. Physiol Res. 2008; 57(4):531-8. IF 2,1

Přehledné práce

1. **Jankovec Z.**, Rušavý Z., Těšínský P., Lacigová S.: Povšechná amyloidoza s postižením ledvin. Čas.Lék.čes. 138, 1999; 22: 699-700.
2. **Jankovec Z.**, Těšínský P., Rušavý Z. : Syndrom krátkého střeva - popis případu. Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 1999; 1: 22-23.
3. **Jankovec Z.**, Z. Rušavý, D. Čechurová, S. Lacigová, M.Žourek: Stanovení sekrece inzulínu: využití 7-bodového orálního glukózového tolerančního testu. Plzeň. lék. Sborn. 2001; 68: 57-62.
4. **Jankovec Z.**: Inzulinoterapie v léčbě diabetes mellitus 2.typu. Praktický Lékař 2003; 83: 26-29.
5. **Jankovec Z.**, Lacigová S., Čechurová D., Rušavý Z.: Léčba inzulínem u pacientů s diabetes mellitus 2.typu. Sociální péče 2003; Suppl 9: 6-10.
6. **Jankovec Z.**: Národní registr pacientů léčených inzulínovou pumpou v České republice. Sestra v diabetologii 2007; 3(3): 10-13.
7. **Jankovec Z.**: Edukace v diabetologii. Sestra v diabetologii 2007; 3(1): 9-11.
8. **Jankovec Z.**, Kokošková M, Kobrová I: Náhlé zhoršení kompenzace u pacientky s diabetes mellitus 2.typu. Kazuistiky v diabetologii 2008; 2: 4-5.
9. **Jankovec Z.**, Rusavy Z.: Insulin Pump Treatment in Type 2 Diabetes. Infusystem International 2008; 7(3): 17-20.
10. **Jankovec Z.**, Rusavy Z.: Insulin Pump Treatment in Type 2 Diabetes. Infusystem USA 2008; 5(4): 29-32.
11. **Jankovec Z.**: Národní Registr pacientů léčených inzulinovou pumpou v ČR. Medical Tribune 2008; 15: C6.
12. Čechurová D, Ambler Z, Lacigová S, **Jankovec Z**, Kárová R, Rušavý Z. Proximální diabetická neuropatie dolních končetin. DMEV 2001; 4: 266- 269.
13. Čechurová D, Lacigová S, **Jankovec Z**, Haladová I, Žourek M, Krčma M, Rušavý Z. Těhotenství a diabetes mellitus 1. a 2. typu. DMEV 2007; 10(3), 137-142.
14. Čechurová D., Lacigová S., **Jankovec Z.**, Haladová I., Žourek M., Krčma M., Rušavý Z., Turek J. Insulin Glargine dutiny an Unplanned Pregnancy. Wiener klinische wochenschrift 2006; 118: 619- 620.
15. Čechurová D., Lacigová S., Rušavý Z., **Jankovec Z.**, Kárová R.: Diabetická amyotrofie – jedna z indikací léčby inzulínovou pumpou. In: Kazuistiky z diabetologických ordinací 2000. Praha: Galén, 2000; 17-19.
16. D. Čechurová, S. Lacigová, Z. Rušavý, N. Horáková, **Jankovec Z.**, M. Žourek. Ekonomický pohled na syndrom diabetické nohy. Vnitřní lékařství 2003, 49; 453-456.
17. Kokošková M., Jandová M., Kobrová I., **Jankovec Z.**: Rekondiční pobyty pro pacienty s diabetes mellitus. Sestra v diabetologii 2008; 4(1): 9-11.

18. Kůsová H., Jandová M., **Jankovec Z.**: Edukace v diabetologii – Edukace v plzeňském diabetologickém centru. Sestra v diabetologii 2007; 3(2): 9-12.

19. Lacigová S, Zemanová J, Čechurová D, Haladová I, **Jankovec Z**, Rušavý Z. Doporučená a reálná léčba v diabetologických ambulancích v České republice aneb lze léčit pacienty s diabetem dle standardů odborné společnosti? Revize po 4 letech. DMEV 2008; 11: 32-36.

20. Lacigová S, Čechurová D, Brož P, Gruberová J, **Jankovec Z**, Žourek M, Haladová I, Krčma M, Víšek J, Rušavý Z. Glykovaný hemoglobin. Je ohroženo jeho výsostné postavení v diabetologii? . Glycated haemoglobin-is it its exclusive position in diabetology under threat. Vnitř Lék 2008; 54: 251-256.

21. Lacigová S, Rušavý Z, Čechurová D, **Jankovec Z**, Kárová R. Diabetická neuropatie indukovaná inzulínem. Kazuistiky z diabetologických ordinací 2000: 44-46.

22. Lacigová S, Rušavý Z, Čechurová D, **Jankovec Z**, Kárová R. Formy akutní bolestivé diabetické neuropatie- kazuistiky. DMEV 2001; 4: 6-11.

23. Lacigová S, Rušavý Z, Čechurová D, **Jankovec Z.** Diabetická noha – diagnostika. Postgraduální medicína 2002; 4: 355-360.

24. Lacigová S, Rušavý Z, Čechurová D, **Jankovec Z.** Diabetická noha- léčba. Postgraduální medicina 2002; 5: 403- 408.

25. Lacigová S., Čechurová D., Rušavý Z., **Jankovec Z.**: Diabetická noha - diagnostika. Sociální péče 2003; Suppl 9, 10-15.

26. Lacigová S., E. Kohlenbergerová, D. Čechurová, **Jankovec Z.**, M. Krčma, A. Vítová, Z. Rušavý. Autonomní neuropatie u diabetiků. Lékařské listy 2003; 37: 31-34.

27. Lacigová S., **Jankovec Z.**, A. Vítová, D. Čechurová, M. Žourek, Z. Rušavý. Prediction of cardiovascular neuropathy in Type 1 diabetic patients. Diabetes Metab 2003; 29: 4S277-4S278.

28. Lacigová S., **Jankovec Z.**, D. Čechurová, Z. Rušavý. Prediction of cardiovascular neuropathy in Type 1 diabetic patients. Journal of the Peripheral Nervous System 2003; 8: 194.

29. Lacigová S., Z. Rušavý, J. Zemanová, **Jankovec Z.**, M. Žourek, M. Krčma, D. Čechurová. Doporučená a reálná léčba v diabetologických ambulancích v České republice aneb lze léčit diabetiky dle standardů odborné společnosti? DMVE 2004; 4: 169-177.

30. Mudra J., Rušavý Z., Lacigová S., Čechurová D, **Jankovec Z.**: Léčba metabolického syndromu antiobezitiky. Lékařské listy 2003; 37: 25 – 26.

31. Rušavý Z, Lacigová S, **Jankovec Z**, Čechurová D, Žourek M. Diagnostika a léčba malnutrice. Sipping. Postgraduální medicína 2007; 9(2): 124-127.

32. Rušavý Z., Čechurová D., Lacigová S., Haladová I., **Jankovec Z.**, Žourek M., Krčma M.: Inzulin glargin (Lantus) u diabetičky 1. typu během neplánované gravidity, Kasuistiky v diabetologii 2005; 6 (Suppl 1): 11 – 13.

33. Rušavý Z., D. Čechurová, L. Holubec, S. Lacigová, **Jankovec Z.**, V. Třeška. Léčba diabetického defektu neuropatické etiologie na chirurgické klinice a v centru diabetické nohy. Vnitřní lékařství 2002; 48: 285-289.

34. Rušavý Z., **Jankovec Z.**, Lacigová S., Čechurová D.: Dietní léčba diabetu. Sociální péče 2003, Suppl 9 (3), 6-10.
35. Rušavý Z., Lacigová S., **Jankovec Z.** Čechurová D.: Umělá výživa u diabetiků. Sociální péče 2003; 4: 4–5.
36. Rušavý Z., S.Lacigová, D. Čechurová, **Jankovec Z.**, P. Těšínský, M. Emmerová, V. Třeška: Komplexní léčba diabetické nohy. Praktický Lékař 2002; 82: 106-108.
37. Žourek M., Lacigová S., Krčma M., Mudra J., **Jankovec Z.**, Rušavý Z. Přehled metabolismu železa s ohledem na klinickou praxi. DMEV 2007; 10(2): 100-105.

Postery publikované ve sbornících

1. **Jankovec Z**., Barnáš D., Rajdl D., Rušavý Z.: Modifikovaný 7-bodový orální glukózový toleranční test v léčbě nemocných s diabetem mellitem 2.typu. XXXV. diabetologické dny v Luhačovicích, 15. - 17. 4. 1999, Abstrakta s. 26.
2. **Jankovec Z**., Barnáš A., Rajdl D., Lacigová S., Kárová R., Rušavý Z.: Modification of oral glucose tolerance test in treatment of patients with diabetes mellitus type 2. The Fourth Toronto-Stockholm Symposium on Perspective in Diabetes Research. Stockholm, Sweden, July 4 -7, 1999, Abstract book p. 80.
3. **Jankovec Z**., Lacigová S., Rušavý Z., Čechurová D., Kárová R., Těšínský P.: Metformin a parametry fibrinolýzy u nemocných s diabetem mellitem 1.typu. Ateroskleróza-Hypertenze-Prevence. III.kongres České společnosti pro aterosklerózu, Špindlerův Mlýn 14. - 16. 10. 1999, Abstrakta s. 78.
4. **Jankovec Z**., Jandová M., Rušavý Z., Kárová R., Těšínský P.: Postprandiální lipemie u nemocných s diabetem mellitem 2.typu. Tuky ve výživě. III.metabolické dny SPEVIMP. Třešť u Jihlavy 11. – 13. 5. 2000. Sborník prací s. 14 – 15.
5. **Jankovec Z**, A.Šmahelová, S.Lacigová, Z.Rušavý: Registr pacientů léčených inzulinovou pumpou v České republice. XXXVII. Diabetologické dny, Luhačovice ,19.-21.4.2001, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa. 2001; Suppl 1: s.22.
6. **Jankovec Z**, M. Jandová, Z. Rušavý, P. Těšínský: Postprandial Lipaemia in Diabetics Type 2. 72nd Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS), Glasgow, 20 - 23 May, 2001, Atherosclerosis (supplements), Vol.2 No 2., May 2001, p. 55-56
7. **Jankovec Z**., Čechurová D., Lacigová S., Žourek M., Rušavý Z: Registr pacientů léčených inzulínovou pumpou v České republice 1998-2002. XXXVIII. Diabetologické dny, Luhačovice, 18.-20.4.2002, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 5. 2002; Suppl 1: s.21-22.
8. **Jankovec Z**, D.Cechurova, S.Lacigova, M.Zourek, Z.Rusavy: The National Insulin Pump Register in Czech republic. 2nd Diabetes Technology Meeting. Atlanta, 31.10.-2.11.2002. Diabetes Technology Therapeutics Vol. 4 No 2.
9. **Jankovec Z**., Čechurová D., Lacigová S., Rušavý Z: Registr pacientů léčených inzulínovou pumpou v České republice. XXXIX. Diabetologické dny, Luhačovice, 24.-26.4.2003, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 6. 2003; Suppl 1: s.30.

10. **Jankovec Z**., S. Lacigová, A. Vítová, Z. Rušavý: The national insulin pump register. 18th International Diabetes Federation Congress. Paris, 24-29 August 2003. Diabetes Metab 2003, 29, 4S235.

11. **Jankovec Z**., Krčma M., Lacigová S., Vítová A., Žourek M., Rušavý Z: Registr pacientů léčených inzulínovou pumpou v České republice. XL. Diabetologické dny, Luhačovice, 22.-24.4.2004, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 7. 2004; Suppl 1: s.22.

12. **Jankovec Z**., Lacigová S., Vítová A., Žourek M., Krčma M., Rušavý M.: National Register of patients treated by insulin pump in the Czech Republic. Diabetes 2004, 53, Suppl. 2: A466-7.

13. **Jankovec Z**., Lacigova S., Zourek M., Krcma M., Rusavy Z.: Long - Term Results of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Treatment in the Czech Republic. Diabetes 2005, 54, Suppl. 1: A494.

14. **Jankovec Z**., Žourek M., Krčma M., Lacigová S., Rušavý Z., Vliv léčby inzulinovou pumpou na parametry metabolického syndromu u inzulinorezistentních pacientů s diabetem mellitem 2.typu. IX.kongres o ateroskleroze, Špindlerův Mlýn, 1.-3.12.2005. Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 8. 2005; Suppl 3: s.35.

15. **Jankovec Z**., Lacigova S., Zourek M., Krcma M., Rusavy Z.: National Register of Patients Treated by Insulin Pump in the Czech Republic.24th workshop of the AIDPIT study group, Igls, Austria, 23-25 January 2005. Abstracts p. 4.

16. **Jankovec Z**., Čechurová D., Krčma M., Lacigová S., Žourek M., Rušavý Z: Dlouhodobý efekt léčby inzulínovou pumpou (CSII) – výsledky Registru pacientů léčených CSII v České republice. XLII. Diabetologické dny, Luhačovice, 20.-22.4.2006, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 9. 2006; Suppl 2: s.26.

17. **Jankovec Z**., Čechurová D., Krčma M., Lacigová S., Žourek M., Rušavý Z: Léčba inzulínovou pumpou u pacientů s diabetes mellitus 2.typu – vliv na parametry metabolického syndromu. XLII. Diabetologické dny, Luhačovice, 20.-22.4.2006, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 9. 2006; Suppl 2: s.26-27.

18. **Jankovec Z**., Čechurová D., Krčma M., Lacigová S., Žourek M., Rušavý Z: Poruchy kostního metabolismu u pacientů s diabetes mellitus 1.typu. XLII. Diabetologické dny, Luhačovice, 20.-22.4.2006, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 9. 2006; Suppl 2: s.27.

19. **Jankovec Z**., Cechurova D., Krcma M., Lacigova S., Zourek M., Rusavy Z.: The Influence of Insulin Pump Treatment on metabolic Syndrome Parameters in type 2 Diabetic Patients. Diabetes 2006, 55, Suppl. 1: A142-143.

20. **Jankovec Z**., Čechurová D., Lacigová S., Žourek M., Rušavý Z.: National register of patients treated by Insulin Pump in the Czech Republic. 6th annual Diabetes Technology Meeting. Atlanta 2.-4.11.2006, Abstract A71.

21. **Jankovec Z**., Krčma M., Lacigová S., Víšek J., Rušavý Z.: Registr pacientů léčených inzulínovou pumpou (CSII) v České republice - aktuální výsledky. XLIII. Diabetologické dny, Luhačovice, 19.-21.4.2007, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 10. 2007; Suppl 1: s.44.

22. **Jankovec Z**., Cechurova D., Krcma M., Lacigova S., Zourek M., Rusavy Z.: Long-term results of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) treatment – National register in the Czech republic. Diabetologia 2007, 50, Suppl. 1: S392.
23. **Jankovec Z**., Kusova H., Cechurova D., Krcma M., Lacigova S., Visek J., Zourek M., Rusavy Z. Frequency of available insulin pump functions use by patients with diabetes mellitus. 1st International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Prague, 27.2.-1.3.2008. Abstract book: p. 88.
24. **Jankovec Z**., Čechurová D., Haladová I., Krčma M., Lacigová S., Rušavý Z. registr pacientů léčených inzulínovou pumpou (CSII) – výsledky za období 1998-2008. XLIV. Diabetologické dny, Luhačovice, 17.-19.4.2008, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 11. 2008; Suppl 1: s.43.
25. **Jankovec Z**, D., Cechurova D, Lacigová S, Zourek M, Rušavý Z. Long-term results of insulin pump treatment – National register in the Czech republic 1998-2008. Diabetes 2008, 57, Suppl. 1: A560.
26. **Jankovec Z**, D., Gruberova J, Lacigová S, Zourek M, Rusavy Z. Insulin pump treatment in patiens with Type 1 and Type 2 diabetes – Analysis of National register in the Czech republic. Diabetes 2008, 58, Suppl. 1: A511.
27. **Jankovec Z**, Cechurova D, Gruberova J, Lacigova S, Zourek M, Rusavy Z. Long-term Results of Insulin Pump Treatment - National Register in the Czech Republic (1998-2008). Abstract book. (2nd International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, February 25-28, Athens)
28. **Jankovec Z**, Gruberova J, Lacigová S, Zourek M, Rusavy Z. Insulin pump treatment in patiens with Type 1 and Type 2 diabetes – Analysis of National register in the Czech republic. Diabetes 2008, 58, Suppl. 1: A511. (68th scientific session of American Diabetes Association, June 5-9, 2009, New Orleans)

Přednášky publikované ve sbornících

1. **Jankovec Z**, Dvořák J, Rušavý Z, Lacigová S, Těšínský P, Kárová R, Drncová I : Metformin a parametry fibrinolýzy u diabetu mellitu I. typu. Plzeňské lékařské dny - MEDI 98, Abstrakta s. 16.
2. **Jankovec Z**.: Funkční testy v diabetologii. Sympozium Laboratorní diagnostika v diabetologii, ateroskleróza, diagnostické standardy, Praha 25. 2. 1999, Sborník referátů s. 2-3.
3. **Jankovec Z**., Z.Rušavý: Registr pacientů léčených inzulinovou pumpou v České republice. Seminář CSII v širším kontextu, Jihlava, 9.-10.11.2001, Abstrakta s.2.
4. **Jankovec Z**., Čechurová D., Lacigová S., Rušavý Z. Celostátní registr pacientů léčených inzulínovou pumpou v České republice. Postgraduální lékařské dny Plzeň 2003. Plzeň, 13.-14.2.2003. Abstrakta s. 10.
5. **Jankovec Z**.: National Register of Patients Treated by Insulin Pump in the Czech republic. Symposium ISGIID New Technologies for Insulin Replacement. Assisi, Itálie, 28.4.-1.5.2005.
6. **Jankovec Z**., Čechurová D., Krčma M., Lacigová S., Žourek M., Rušavý Z: Poruchy kostního metabolismu u pacientů s diabetes mellitus 1.typu. XLII. Diabetologické dny, Luhačovice, 20.-22.4.2006, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 9. 2006; Suppl 2: s.27.

7. **Jankovec Z**., Kůsová H., Jandová M., Korolová M., Kobrová I., Rušavý Z. Využití dostupných funkcí inzulínových pump u pacientů s diabetem mellitem. XLIV. Diabetologické dny, Luhačovice, 17.-19.4.2008, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 11. 2008; Suppl 1: s.33-34.
8. **Jankovec Z**., Krčma M., Čechurová D., Lacigová S., Žourek M., Rušavý Z. Vliv fyzické aktivity na rozvoj ketoacidozy po přerušení léčby inzulínovou pumpou (CSII) u pacientů s diabetem mellitem 1. typu. XLV. Diabetologické dny, Luhačovice, 23.-25.4.2009, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 12. 2009; Suppl 1: s.33-34.