

Kontinuálne monitorovanie tkanivovej glukózy

M. Bendžala, I. Očadlík, B. Krahulec

II. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FNsP Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC

Súhrn: Kontinuálne monitorovanie glykémie predstavuje podobnú technologickú revolúciu v diabetológii ako holterovské monitorovanie v kardiológii. Pri celi terapie diabetu dosiahnuť takmer normálne hodnoty koncentrácie glukózy v krvi, monitorovanie hladín glykémie môže pomôcť pri minimalizácii rizík hypoglykémie. Kontinuálne monitorovanie glykémie poskytuje aktuálne hodnoty glykémie longitudinálne po celý deň, s možnosťou vyhodnocovať spätný záznam hodnôt a signalizácie pri prekročení stanovených hraníc glykémie. Umožňuje okamžitú reakciu diabetika úpravou liečby, príjmu stravy alebo fyzickou aktivitou, ale tiež analýzu spätných záznamov. Následne je možné takto usmerniť dlhodobú liečbu. Mimoriadny význam kontinuálneho monitorovania glukózy spočíva v odhalení nepoznaných hypoglykémii, najmä počas spánku.

Kľúčové slová: diabetes mellitus – diagnostika – monitorovanie glykémie

Continuous monitoring of tissue glucose

Summary: Continuous glucose monitoring is technology revolution in diabetology similar to holter ECG monitoring in cardiology. With goal of the diabetes treatment to achieve almost normal glucose concentration in blood, continuous glucose monitoring can help in hypoglycemia risk reduction. Continuous glucose monitoring offers actual value of glycemia longitudinal whole day, with possibility of analyzing records and signalization when programmed thresholds are exceeded. It offers immediate patients reaction by modification of insulin treatment, food intake or physical activity, and also retrospective analysis of records. Subsequently it is possible to improve long-term treatment. Special contribution of continuous glucose monitoring is in recognizing undetectable hypoglycemias, especially during sleep.

Key words: diabetes mellitus – diagnosis – glycaemia monitoring

História a význam monitorovania glykémii

Vzhľadom na technické možnosti boli počas prvých 50 rokov liečby inzulínom diabetici odkázaní na vyšetovanie odobratých vzoriek v biochemických laboratóriách. Pri liečbe inzulínom a množstve ďalších faktorov ovplyvňujúcich hladinu glykémie je pritom nemožné udržať hodnotu glykémie v úzkom rozmedzí bez jej monitorovania. Až v priebehu 80. a 90. rokov minulého storočia sa stalo používanie glukomerov súčasťou bežnej praxe [7,41].

Selfmonitoring glykémii

Základnou úlohou selfmonitoringu glykémii je overenie adekvátnosti liečby inzulínom, prípadne u pacientov s diabetom 2. typu pri perorálnej alebo diétnej liečbe tiež overenie efektu prijatej potravy, stanovenie glykemického indexu neznámych potravín a overenie glykemického stavu počas atypických situácií, napríklad choroba, šport, cestovanie, subjektívne pocity [41,42].

Aj výborne kompenzovaný diabetik by mal mať vyšetrený tzv. veľký glykemický profil minimálne raz za 14 dní, pričom pri zhoršujúcej sa kompenzáci sa frekvencia vyšetrení zvyšuje spolu s následnou konzultáciou u diabetológa. Veľký glykemický profil mapuje trendovosť glykémii a celodenný stav. Ide o meranie 7–8 glykémii pred hlavnými jedlami a minimálne 1,5 hodiny po nich, pred spánkom a v noci [1,41,42].

Kontinuálne monitorovanie glykémii

Kontinuálne monitorovanie glykémie predstavuje podobnú technologickú revolúciu v diabetológii ako holterovské monitorovanie v kardiológii. Do roku 2000, kedy bol predstavený prvý kontinuálny glukózový monitor, bolo možné podrobnejšie informácie o stave glykémie získavať len frekventnejším meraním glykémie pomocou glukomerov [7,32].

Štúdie DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) a UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes study)

dokázali, že účinná liečba s dosiahnutím hodnôt takmer fyziologických glykémii znižuje riziko komplikácií diabetu, ktoré vedú k vážnym následkom ako renálne zlyhanie, strata zraku a amputácie [71]. Pri tomto celi terapie diabetu, dosiahnuť takmer normoglykemické hodnoty koncentrácie glukózy, s minimalizáciou rizika hypoglykémie, je monitoring hladín glykémie nevyhnutný. Hypoglykémia je častá komplikácia pri inzulínovej liečbe a často je najväčšou prekážkou lepšej glykemickkej kontroly [2,18]. Jednotná definícia hypoglykémie neexistuje, podľa American Diabetes Association (ADA) je hypoglykémia definovaná ako každá epizóda abnormálne nízkej hladiny plazmatickej glukózy, ktorá vystavuje pacienta potencionálnemu riziku. Nie je možné stanoviť jednu hranicu glykémie, ktorá by definovala hypoglykémiu, pretože glykemické prahy sú dynamické [9]. ADA odporúča považovať u diabetikov liečených inzulínom za hranicu glykémie, od ktorej hrozí riziko hypogly-

kémie, 3,9 mmol/l [2]. Táto hranica je vyššia ako glykémia nevyhnutná na vznik symptómov hypoglykémie u ne-diabetikov (približne 2,8–3,1 mmol/l) a podstatne vyššia ako u dobre kompenzovaných diabetikov liečených inzulínom, naopak u diabetikov so zle kontrolovaným diabetom sa niekedy môžu vyskytnúť symptómy aj pri vyššej glykémii [57].

Kontinuálne monitorovanie glykémie poskytuje aktuálne hodnoty glykémie kontinuálne po celý deň, v každej situácii, s možnosťou vyhodnocovať spätný záznam hodnôt, alarmu pri prekročení stanovenej spodnej hranice pre hypoglykémiu a vrchnej pre hyperglykémiu. Umožňuje okamžitú reakciu diabetika úpravou liečby, stravy alebo fyzickou aktivitou, ale tiež analýzu spätných záznamov a dlhodobú úpravu liečby aj podľa hodnôt glykémii ťažko získateľných selfmonitoringom glukomerom, ktorý poskytuje len niekoľko hodnôt denne, za špecifických okolností [7,14,46].

CGMS, CGMS Gold (Medtronic MiniMed, USA)

Prvý predstavený prístroj poskytujúci neinvazívne kontinuálne monitorovanie hladiny glykémie bol CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) a následne CGMS Gold vyrobený spoločnosťou Medtronic MiniMed v USA. Oproti dnešnej generácii prístrojov bolo jeho použitie a funkcie obmedzené, napríklad tomu znamenal revolúciu v sledovaní glykémii. Poskytoval dáta iba retrospektívne, v 5-minútových intervaloch po dobu 3 dní, nezobrazoval glykémiu pre pacienta [32,65].

Prístroj sa skladá zo senzora, monitora a komunikačnej stanice na sťahovanie dát a ich vyhodnotenie. Senzor sa zavádza do podkožia, najčastejšie v oblasti brucha. Monitor je prepojený so senzorom káblom a zaznamenáva hodnoty koncentrácie glukózy v intersticiálnej tekutine v rozpätí od 2,2 do 22,2 mmol/l. Ak nedochádza k rýchlym a prudkým zmenám glykémie, rozdiel medzi intersticiálnou koncentrá-

ciou glukózy a glykémiou je minimálny. Kvôli presnosti merania je nevyhnutná kalibrácia prístroja minimálne 4-krát denne hodnotami glykémii z kapilárnej krvi stanovených glukomerom alebo laboratórne [65].

Senzor je miniatúrna elektróda s oxidázou vložená do podkožia. Intersticiálna glukóza je enzýmom oxidázou v elektróde konvertovaná na peroxid vodíka a ten následne na tok elektrónov. Tok elektrónov je úmerný koncentrácii glukózy v interstíciu. Senzor je semiinvazívny – narúša kožnú bariéru, ale nenarúša žiadne krvné cievy [32,65].

Vyhodnotenie je možné len spätne na osobnom počítači pomocou špeciálneho programu. Pri analýze dát je prospešné, ak si pacient zaznamenáva do prístroja podanie inzulínu, príjem jedla, pohyb, stres a iné neobvyklé situácie. Program vytvára zo získaných hodnôt glykémie časové krivky, z ktorých možno určiť glykémiu v ktoromkoľvek čase, jej smerovanie, vyhodnotiť amplitúdu, trvanie hypo- alebo hyperglykemickej epizódy. Podľa podrobných záznamov pacienta v prístroji je možné určiť vplyv dávky inzulínu, stresu, pohybovej aktivity a konkrétneho druhu jedla na priebeh glykemickej krivky spôsobom, aký klasický selfmonitoring s niekoľkými vzorkami denne nikdy nemôže poskytnúť [7,32,65].

Mimoriadny význam kontinuálneho monitorovania glukózy spočíva v odhalení nepoznaných hypoglykémii, najmä počas spánku. Približne 60% hypoglykemických stavov zostáva nerozpoznaných počas štandardného monitorovania glykémii glukomerom a navyše 53% ťažkých hypoglykémii sa vyskytuje v noci počas spánku. Možno je tiež analyzovať príčinu hypoglykémie na základe priebehu a trendu glykemickej krivky tiež posúdiť adekvátnosť liečebného zásahu pri hypoglykémii [23,55,60].

Početné štúdie preukázali zlepšenie metabolickej kompenzácie diabetika pri kontinuálnom monitorovaní glykémie v porovnaní so sledovaním klasickým selfmonitoringom. Kontinuálne monitorovanie viedlo k signifikant-

nému poklesu glykovaného hemoglobínu, pri súčasnom znížení počtu hypoglykemických epizód [28].

Nevýhodou, ktorú odstraňujú novšie generácie prístrojov, je nezobrazovanie aktuálnej hodnoty koncentrácie glukózy, prípadne ďalších parametrov, pre pacienta v reálnom čase.

Guardian RT (Medtronic)

Guardian RT je 3. generáciou kontinuálnych glukomerov vyrábaných spoločnosťou Medtronic. Umožňuje, na rozdiel od predošlých prístrojov, aktuálne zobrazenie glykémie. Vďaka zvukovým alebo vibračným alarmom pri poklese glykémie pod stanovenú hodnotu alebo vzostupe nad stanovenú hodnotu umožňuje účinne predchádzať a aktívne zasiahnuť v prípade hypo- a hyperglykémii, nie len retrospektívne vyhodnocovať glykemicke krivky. Monitor Guardianu RT komunikuje so senzorom bezdrôtovo, čo je ďalšou praktickou vo flexibilitu používania výhodou oproti CGMS. Na kalibráciu prístroja sú potrebné najmenej 2 kalibračné glykémie, raz za 12 hod [65].

Paradigm RT 722/522 (Medtronic)

Inzulínová pumpa so zabudovaným monitorom, spolu so senzorom a transmišerom zjednodušuje kontinuálne monitorovanie glykémie u pacientov s inzulínovou pumpou, spojením dvoch prístrojov do jedného. Ide aj o významné priblíženie sa k tzv. „closed loop“ systému, uzatvorenému okruhu, ktorý by meral hodnotu glykémie, analyzoval ju, vyhodnotil potrebnú dávku inzulínu a podal inzulín automaticky, i bez zásahu pacienta [7,24].

V súčasnosti je na trhu viacero poloinvazívnych, invazívnych aj neinvazívnych kontinuálnych glukomerov od rôznych výrobcov. Novinkou je implantovateľný CGMS od spoločnosti DexCom, ktorý sa implantuje subkutánne do brušnej steny na obdobie jedného roka. Tendencia vo vývoji kontinuálnych glukomerov smeruje k vyššej presnosti, minimálnej invazívnosti, skráteniu inicializácie, re-

dukcií nevyhnutnej kalibrácie, bezdrôtovej komunikácii, dlhšej kapacity batérií.

Klinické využitie kontinuálneho monitorovania

Kontinuálna dostupnosť informácie o koncentrácii glukózy a jej spätný záznam po celý deň v každej situácii poskytuje cenné informácie, ktoré sú len ťažko získateľné selfmonitoringom glukomerom, potrebné pre úpravu glykemickkej kontroly diabetika a dosiahnutie už všeobecne akceptovaného cieľa liečby diabetu – takmer normoglykémie. Patria sem napr. postprandiálne výkyvy glykémie, nočné hypoglykémie alebo hyperglykémie, bezprostredná glykemická reakcia na fyzickú aktivitu [25]. Kvalitu života diabetikov tiež zvyšuje nie len samotné zníženie výskytu hypoglykémii, ale aj zníženie strachu z nepoznanej hypoglykémie [37].

V súčasnosti dostupné prístroje poskytujú informáciu o aktuálnej hladine glykémie, jej smerovaní a vývoji a predpokladanú magnitúdu, poskytujú alarm pri prekročení nastavených dolných a horných hraniciach glykémie, aj podľa predpokladaného vývoja [4,65].

Štúdiá porovnávajúce detekciu hypoglykémii klasickým selfmonitoringom glukomerom a kontinuálnym monitorom Freestyle Navigator CGMS [40] preukázala, že aj veľmi časté testovanie kapilárnej krvi glukomerom zachytí hypoglykémiu v porovnaní s kontinuálnym monitorovaním len veľmi zriedkavo. V prípade selfmonitoringu pomocou glukomera bola hypoglykémia zaznamenaná len v 27,5% prípadov, pri kontinuálnom monitorovaní s nastaveným alarmom bolo zachytených 90,6% hypoglykemických epizód, pričom len 22% alarmov bolo falošných [40]. Rovnako štúdie porovnávajúce záchyt hypoglykémii v nemocničnom prostredí u diabetikov liečených inzulínom preukázali benefit v kontinuálnom monitorovaní glykémie v skoršom a senzitivnejšom záchyte hypoglykémii, ťažké hypoglykémie bolo možné predpokladať kontinuálnym monitorovaním hodiny pred vznikom bezvedomia,

ktorému sa opakovane nepredišlo pri klasickom meraní glykémie z kapilárnej krvi a zaslepení k výsledkom kontinuálneho monitorovania [55].

Limitácie v súčasnosti dostupných prístrojov na kontinuálne monitorovanie glykémie vyplýva z technologických a fyziologických aspektov merania [11]. Fyziologické zaostávanie vyrovnania koncentrácie glukózy medzi intersticiálnou tekutinou a krvou je najväčším nedostatkom v súčasnosti dostupných zariadení na kontinuálne monitorovanie glykémie. Dôležité je preto kalibrovať zariadenie pri ustálenej glykémii. V prípade prudkého poklesu alebo vzostupu glykémie môže kontinuálny monitor reagovať oneskorene až 10–15 min. Vo všeobecnosti je v súčasnosti dostupné kontinuálne meranie menej presné ako meranie glukomerom z kapilárnej krvi, nutné sú preto kalibrácie niekoľkokrát denne [37,70].

Nočné hypoglykémie a srdcové arytmie

Náhla smrť u diabetikov je často spájaná s predĺžením QT intervalu na EKG v dôsledku kardiálnej autonómnej neuropatie a s následnou komorovou tachyarytmiou v dôsledku nočnej hypoglykémie [61]. Hypoglykémia u diabetikov 1. typu je spojená s predĺžovaním QT intervalu na EKG [52], a tiež hypoglykémia vedie k zvýšeniu plazmatických hladín katecholamínov a zníženiu koncentrácie draslíka, ktoré obe môžu zosilniť arytmogénny efekt predĺženého QT intervalu. Gill [21] skúmal súvislosť medzi nočnými hypoglykémiami a predĺžovaním QT intervalu a komorovými tachyarytmiami na EKG pomocou kontinuálneho monitorovania glykémie a EKG holterového vyšetrenia. V skupine 25 pacientov s diabetom 1. typu monitorovaných EKG holterom a kontinuálnym monitorom glykémie bolo zachytených 13 epizód (v 26% záznamov) nočných hypoglykémii, 8 z nich pod 2,2 mmol/l. Korigovaný QT interval (QTc) na EKG bol predĺžený v priebehu nočnej hypoglykémie v porovnaní s normoglykemickými obdobiami. Poruchy rytmu boli

zachytené (bez sínusovej tachykardie) v 8 z 13 nočných hypoglykémii (62%). Najčastejšie boli sínusová bradykardia, ventrikulárne extrasystoly, predsieňové extrasystoly a abnormality P vlny [21,64].

Literatúra

1. American Diabetes Association. Summary of Revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2009; 32: S3–S5.
2. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia: Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1245–1249.
3. Bartoš V, Pelikánová T et al. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf Jessenius 2003.
4. Battelino T, Bolinder J. Clinical use of real-time continuous glucose monitoring. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4: 218–222.
5. Bouček P. Diabetická neuropatie. In: Tošenovský P, Edmonds ME et al (eds). Moderní léčba syndromu diabetické nohy. Praha: Galén 2004: 63–76.
6. Brez S, Berard LRN, Blumer I. Monitoring Glycemic Control. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee 2008: S32–S36.
7. Čiljaková M. Kontinuálne glukóзовé monitorovanie. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al (eds). Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: Vydavateľstvo P+M 2008: 335–345.
8. Clarke BF, Ewing DJ, Campbell IW. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1979; 17: 195–212.
9. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia* 2009; 52: 35–37.
10. Dassau E, Buckingham BA, Bequette BW et al. Detection of a meal using continuous glucose monitoring – implications for an artificial beta-cell. *Diabetes Care* 2008; 31: 295–300.
11. De Block C, Vertommen J, Manuel-y-Keenoy B et al. Minimal-invasive and non-invasive continuous glucose monitoring systems: indications, advantages, limitations and clinical aspects. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4: 159–168.
12. Diabetes Research in Children Network (DirectNet) Study Group: Continuous Glucose Monitoring in Children with Type 1 Diabetes. *J Pediatr* 2007; 151: 388–393.
13. Di Carli MF, Bianco-Batlles D, Landa ME et al. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999; 100: 813–819.

14. Doničová V, Donič V. Odkrytie výkyvov glykémiei kontinuálnym monitorovaním prináša nový pohľad na liečbu diabetika. *Diabetes a Obezita* 2003; 3: 59–68.
15. Edelsberger T. Diabetická neuropatie. Praha: Maxdorf 2008.
16. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM et al. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 182–185.
17. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Ed. USA: McGraw-Hill Medical 2008.
18. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia* 2009; 52: 31–34.
19. Fritschi C, Quinn L, Penckofer S et al. Continuous glucose monitoring: the experience of women with type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2010; 36: 250–257.
20. Galajda P, Šuratík Ľ. Etiopatogenetické aspekty chronických komplikácií diabetes mellitus. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al (eds). *Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia*. Martin: Vydavateľstvo P+M 2008: 541–551.
21. Gill GV, Woodward A, Casson IF et al. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes – the “dead in bed” syndrome revisited. *Diabetologia* 2009; 52: 42–45.
22. Golicki DT, Golicka D, Groele L et al. Continuous Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51: 233–240.
23. Guillo L, Comte-Perret S, Monbaron D et al. Nocturnal hypoglycaemias in type 1 diabetic patients: what can we learn with continuous glucose monitoring? *Diabetes Metab* 2007; 33: 360–365.
24. Hanaire H. Continuous glucose monitoring and external insulin pump: towards a subcutaneous closed loop. *Diabetes Metab* 2006; 32: 534–538.
25. Harman-Boehm I. Continuous glucose monitoring in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82 (Suppl 2): S118–S121.
26. Jameson JL. *Harrison's Endocrinology*. Chicago: McGraw-Hill Medical Publication Division 2006.
27. Jeitler K, Horvath K, Berghold A et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51: 941–951.
28. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 17–22.
29. Karam JH, Forsham PH. Pankreatické hormóny a diabetes mellitus. In: Greenspan FS, Baxter JD et al (eds). *Základní a klinická endokrinologie*. Praha: Nakladatelství H&H 2003: 627–695.
30. Kaye JM, Corral RJ, Lightman SL. New test for autonomic cardiovascular and neuroendocrine responses in diabetes mellitus: evidence for early vagal dysfunction. *Diabetologia* 2005; 48: 180–186.
31. Kempf K, Neukirchen W, Martin S et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: a new look at published trials. *Diabetologia* 2008; 51: 686–688.
32. Klonoff D. Continuous Glucose Monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care* 2005; 28: 1231–1239.
33. Krahulec B. Diabetická neuropatia. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al (eds). *Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia*. Martin: Vydavateľstvo P+M 2008: 588–608.
34. Krahulec B, Žúži M, Vozár J et al. Diabetická polyneuropatia. Súčasné diagnostické a terapeutické možnosti. Bratislava: Lufema 1999.
35. Krahulec B. Možnosti využitia kardiovaskulárnych reflexov v diagnostike porúch autonómneho nervového systému u nediabetikov. *Nonivas Cardiol* 1995; 4: 165–173.
36. Kučera P. Elektrofyziologická diagnostika diabetickej neuropatie. In: Krahulec B et al (eds). *Diabetická polyneuropatia, Súčasné diagnostické a liečebné možnosti*. Bratislava: Lufema 1999: 54–72.
37. Leinung M, Thompson S, Nardacci E. Benefits of Continuous Glucose Monitor Use in Clinical Practice. *Endocr Pract* 2009; 26: 1–14.
38. Mahgoub MA, Abd-Elfattah AS. Diabetes mellitus and cardiac function. *Mol Cell Biochem* 1998; 180: 59–64.
39. Mazárová V, Bouček P. Diabetická neuropatie. In: Bartoš V, Pelikánová T et al (eds). *Praktická diabetologie*. Praha: MaxdorfJessenius 2003: 256–269.
40. McGarraugh G, Bergenstal R. Detection of hypoglycemia with continuous interstitial and traditional blood glucose monitoring using FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 145–150.
41. Michálek J. Selfmonitoring glykémie. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al (eds). *Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia*. Martin: Vydavateľstvo P+M 2008: 323–335.
42. Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: Vydavateľstvo P+M 2008.
43. Monnier L, Colette C, Boegner C et al. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: Why? When? Whom? *Diabetes Metab* 2007; 33: 247–252.
44. Moravcová E, Bednařík J. Diabetická neuropatie. *Neurol pre Prax* 2006; 2: 105–110.
45. Nathan DM, Holman RH, Buse JB et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* 2008; 31: 11.
46. Nielsen JK, Christiansen JS. Self-Monitoring of Blood Glucose – Epidemiological and Practical Aspects. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10 (Suppl 1): S35–S42.
47. Orchard TJ, Kretowski A, Costacou T et al. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2006; 29: 2528–2532.
48. Pontůch P, Strmeň P, Krahulec B et al. Diabetická nefropatia, retinopatia, neuropatia. Martin: Osveta 1993: 93–127.
49. Pourmoghaddas A, Hekmatnia A. The relationship between QTc interval and cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem* 2003; 249: 125–128.
50. Powers AC. Diabetes mellitus. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition. USA: McGraw-Hill Medical 2008: 2275–2304.
51. Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M et al. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2008; 51: 1046–1050.
52. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH et al. Changes in cardiac repolarization during clinical episodes of nocturnal hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 312–315.
53. Rodbard D, Jovanovic L, Garg SK. Responses to continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily injections. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 757–765.
54. Rothenbuhler A, Bibal CP, Le Fur S et al. Effects of controlled hypoglycaemia test on QTc in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 1483–1485.
55. Ryan MT, Savarese VW, Hipszler B et al. Continuous glucose monitor shows potential for early hypoglycemia detection in hospitalized patients. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 745–747.
56. Said G. Diabetic neuropathy – a review. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 331–340.
57. Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD et al. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than threshold for symptoms. *J Clin Invest* 1987; 79: 777–781.
58. Stracke H. Patogenetická terapia diabetickej neuropatie. Nové chápanie možností

benfotiamínu a alfa-lipoovej kyseliny. *Súč Klin Pr* 2008; 2: 8–11.

59. Suwa T, Ohta A, Matsui T et al. Relationship between clinical markers of glycemia and glucose excursion evaluated by continuous glucose monitoring (CGM). *Endocr J* 2010; 57: 135–140.

60. Swinnen SG, Mullins P, Miller M et al. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2009; 52: 37–41.

61. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained death of type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991; 8: 49–58.

62. Tkáč I. Optimálna glykemická kompenzácia a prevencia diabetickej neuropatie. *Súč Klin Pr* 2008; 2: 13–16.

63. Tošenovský P, Edmonds ME et al. Moderní léčba syndromu diabetické nohy. Praha: Galén 2004.

64. Tu E, Bagnall RD, Duflou J et al. Post-mortem pathologic and genetic studies in „dead in bed syndrome“ cases in type 2 diabetes mellitus. *Hum Pathol* 2010; 41: 392–400.

65. Tubiana-Rufi N, Riveline JP, Dardari D. Real-time continuous glucose monitoring using Guardian RT: from research to clinical practice. *Diabetes Metab* 2007; 33: 415–420.

66. Uličiansky V. Nové trendy v manažmente diabetes mellitus 2. typu. *Interná Med* 2008; 8: 147–153.

67. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med* 2001; 68: 928–944.

68. Vinik AI, Mitchell BD, Maser RE et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553–1579.

69. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387–397.

70. Wolpert HA. The nuts and bolts of achieving end points with real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 2): S146–S149.

71. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive insulin treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977–986.

72. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the diabetes control and complication trial. *Diabetes* 1997; 46: 271–286.

MUDr. Matej Bendžala

www.nspr.sk

e-mail: mbendzala@gmail.com

Doručeno do redakce: 24. 5. 2010

Česká obezitologická společnost a Bariatrická sekce ČSHS a ČOS ČLS JEP
ve spolupráci s Traumatologicko-ortopedickou sekcí České asociace sester
pořádá

celostátní konferenci s mezinárodní účastí

Obezitologie & bariatrie 2010

14.–16. října 2010

České Budějovice, Kongresové centrum Bazilika

Informace na www.gsymposion.cz a www.obesitas.cz