

Univerzita Palackého v Olomouci

Lékařská fakulta

Ústav fyziologie



MUDr. Karolina Peterson

Stanovení glykemického indexu potravin pomocí kontinuálního monitorování glykemie

DISERTAČNÍ PRÁCE

Podporováno grantem IGA NR 7825-3 (DEGIF)
Součást projektu IGA MZČR NS 10283-3 VES 2009 (DITAGI)

Obor: Fyziologie a patologická fyziologie

Školitel: doc. MUDr. Rudolf Chlup, CSc.

Olomouc 2010

Prohlašuji, že jsem tuto disertační práci vypracovala samostatně pod vedením školitele doc. MUDr. Rudolfa Chlupa, CSc., opírajíc se o týmový výzkum probíhající na Ústavu fyziologie, na II. Interní klinice, na Ústavu lékařské chemie a biochemie a na Klinice pracovního lékařství LF UP v Olomouci i FNOL a rovněž v Diabetologickém institutu “Gerhardt Katsch” v Karlsburgu, SRN. Uvedla jsem veškerou literaturu a ostatní informační zdroje, které jsem použila, a dodržovala zásady vědecké etiky.

Olomouc, 1. 7. 2010 Karolina Peterson

.....

Poděkování

Dovoluji si poděkovat **doc. MUDr. Josefu Bartkovi, CSc.**, za edukaci týmu a odbornou pomoc při zpracování krevních vzorků, **MUDr. RNDr. Klausovi Kohnertovi, PhD.**, za trpělivost a profesionální přístup při řešení otázek výzkumného úkolu v Karlsburgu v Německu, **prof. MUDr. Stanislavu Komendovi, DrSc.**, in memoriam, za pomoc při sestavování designu naší studie, **Mgr. Bc. Pavle Kudlové, PhD.**, za edukaci probandů a volunteerů, **MVDr. Galině Kuzmině** za pečlivé zpracování laboratorních vzorků, **Mgr. Kateřině Langové, PhD.**, za pomoc při grafickém zpracování publikací, posterů a přednášek, **doc. MUDr. Jiřímu Lužovi, CSc.**, za cenné rady a konzultace, **doc. MUDr. Marii Nakládalové PhD.**, za organizační pomoc při studii na osobách s DM2, **doc. MUDr. Jiřímu Nečasovi, PhD.**, za podporu výzkumného plánu a vytvoření výborné pracovní atmosféry na Ústavu fyziologie, **doc. MUDr. Iloně Rjasanowski** za přátelskou pomoc a cenné rady při řešení otázek výzkumného úkolu v Karlsburgu v Německu, **Mgr. Pavlu Sečkařovi** za profesionální technické vedení a zpracování dat, **paní Šárce Somolové** za technickou pomoc při přípravě publikací, **prof. MUDr. Jaroslavu Veselému, CSc.**, za praktické rady a důležité konzultace, **Mgr. Janě Zapletalové, PhD.**, za pečlivé statistické zpracování dat.

Dík směřuje i všem na tomto místě nejmenovaným spoluautorům odborných publikací a všem členům výzkumného týmu včetně volunteerů. Poděkování patří také účastníkům studie za dobrou spolupráci v rámci studijního protokolu.

V neposlední řadě děkuji mé rodině za aktivní podporu a trpělivost.

Zvláštní dík patří mému školiteli **doc. MUDr. Rudolfu Chlupovi, CSc.**, za otcovské vedení při zpracovávání této práce a za jeho nadšení pro vědu, výzkum a péči o pacienty, jež mi vždy bude příkladem.

Děkuji.

Karolina Peterson

Obsah

➤	Prohlášení autorky	i
➤	Poděkování.....	ii
➤	Obsah	iii
➤	Přehled obrázků	iv
➤	Přehled tabulek	v
➤	Přehled prezentací a publikací	vi - x
➤	Význam zkratk a symbolů	xi
1	ÚVOD.....	1
2	SOUČASNÝ STAV POZNÁNÍ	2
2.1	Ukazatele hyperglykemizující síly potravin	2
2.2	Faktory ovlivňující hodnotu glykemického indexu	4
2.3	Doporučení FAO/WHO (1998) pro stanovení glykemického indexu potravin.....	11
2.4	Skupiny potravin podle velikosti glykemického indexu.....	11
2.5	Význam glykemického indexu u různých onemocnění a při fyzické zátěži.....	12
2.6	Měření glykemie.....	15
2.7	Laboratorní ukazatele kompenzace diabetu.....	18
3	CÍLE.....	19
4	METODY	20
4.1	Testované potraviny.....	21
4.2	Testované osoby	22
4.3	Výpočet glykemického indexu ve skupině zdravých a ve skupině osob s DM 2	26
4.4	Statistická analýza.....	29
5	VÝSLEDKY	30
5.1	Zdraví probandi.....	34
5.2	Porovnání hodnot GI u zdravých a u osob s diabetem 2. typu	36
5.3	Osoby s DM 2. typu.....	37
5.4	Nový přístup ke stanovení glykemického indexu.....	39
6	DISKUSE	40
7	ZÁVĚR	46
8	SOUHRN	48
9	LITERATURA.....	54
10	PREZENTACE A PUBLIKACE	60
10.1	Abstrakta posterů publikovaná v časopisech	(A1 – A20)
10.2	Abstrakta přednášek, publikovaná v časopisech nebo sbornících	(A21- A25)
10.3	Abstrakta „published only“ publikovaná v časopise Diabetes	(A26 – A32)
10.4	Postery	(Poster 1 – Poster 20)
10.5	Publikace „in extenso“	(P1 – P15)
	Rejstřík autorů abstrakt (A) a publikací (P)	xii
	CURRICULUM VITAE	xiii-xiv
➤	Anotace dizertační práce (česky, anglicky, německy).....	xv-xvii

Přehled obrázků

- Obrázek 1** CGMS Gold monitor napojený spojovacím kabelem na senzor.
- Obrázek 2** Senzor CGMS a mince (pro srovnání velikosti)
- Obrázek 3** Komunikační stanice Com-Station s napojeným monitorem CGMS Gold, pro ilustraci je také zachycen kabel a senzor
- Obrázek 4** Roztok glukózy (testovaná porce)
- Obrázek 5** Jablečná přesnídávka Hami (testovaná porce)
- Obrázek 6** Rýžové chlebíčky Racio (testovaná porce)
- Obrázek 7** Jahodový jogurt Revital (testovaná porce)
- Obrázek 8** Hořká čokoláda Studentská pečeť (testovaná porce)
- Obrázek 9** Uspořádání studie u osob s DM2
- Obrázek 10** Výpočet inkrementální plochy pod křivkou (IAUC)
- Obrázek 11** Ukázka softwarového programu (Spread sheet) DEGIF XL; výpočet GI u jablečné přesnídávky
- Obrázek 12** Vývoj glykemie v období 120 minut po požití jednotlivých potravin při vyšetření glukometrem Advance a pomocí CGMS
- Obrázek 13** Boxgrafy srovnávající GI jednotlivých potravin při testu 1 – 4 u osob s DM2 (test 4 při plné léčbě PAD) a u zdravých osob
- Obrázek 14** Boxgrafy srovnávající IAUC [mmol/l·h] jednotlivých potravin při testu 1 – 4 u osob s DM2 (test 4 při plné léčbě PAD) a u zdravých osob

Přehled tabulek

- Tabulka 1** Složky a vlastnosti potravin ovlivňující GI, tabulka adaptovaná podle Arvidssonové (2)
- Tabulka 2** Glykemické indexy vybraných potravin z mezinárodní tabulky hodnot glykemického indexu a glykemické nálože (27)
- Tabulka 3** Přehled studií zaměřených na stanovení GI potravin, které byly provedeny na Ústavu fyziologie a na II. Interní klinice LFUP v Olomouci od roku 2004
- Tabulka 4** Charakteristika testovaných potravin (hodnoty živin a energie v 1 porci)
- Tabulka 5** Charakteristika zdravých probandů
- Tabulka 6** Pořadí testovaných potravin u zdravých
- Tabulka 7** Charakteristika probandů s DM2
- Tabulka 8** Pořadí testovaných potravin u osob s DM2
- Tabulka 9** Publikované výsledky – přehled abstrakt v chronologickém pořadí
- Tabulka 10** Publikované výsledky – přehled publikací „in extenso“ v chronologickém pořadí
- Tabulka 11** Glykemické indexy jednotlivých potravin stanovených konvenční metodou (glukometrem Advance) a pomocí CGMS
- Tabulka 12** Glykemické indexy potravin u osob s DM2 a u zdravých
- Tabulka 13** Glykemické indexy potravin vyšetřené na Ústavu fyziologie LFUP v Olomouci a na II. interní klinice FNOL u zdravých osob v letech 2004 – 2010

Přehled prezentací a publikací

PREZENTACE

Abstrakta posterů publikovaná v časopisech (A1 – A20)

- A1. Jelenová D, Chlup R, **Chlupová K**, Študentová H, Bartek J, Sečkař P, Zapletalová J. Stanovení glykemického indexu čokolády a jogurtu. *Diabet Metabol Endokrin Výž.* 2005; 8(Suppl 1):2(Abstrakt P33).
- A2. Chlup R, Jelenová D, **Chlupová K**, Študentová H, Bartek J, Sečkař P, Zapletalová J. Bestimmung des glykämischen Indexes verschiedener Nahrungsmittel (Schokolade, Yoghurt) bei stoffwechselgesunden Probanden mittels Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *Diabetes und Stoffwechsel.* 2005;14(Suppl 1):59 (Abstract P129). <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/jahrestagung2005/>.
- A3. Chlup R, Jelenová D, **Chlupová K**, Zapletalová J, Bartek J. Function and Accuracy of Glucose Sensors beyond their Expiry Date. *Diabetes.* 2005;54 (Suppl 1):A138(Abstrakt P560). **IF 8,028**
<http://www.ipump.cn/upload/ADA%20abstracts%202005.pdf>
- A4. **Chlupová K**, Kohnert KD, Heinke P, Augstein P, Chlup R, Salzsieder E. Resultate kontinuierlicher Glukosemessungen (CGMS) unter ambulanten Bedingungen zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung bei T2DM. *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2006;1(Suppl 1): S95(Abstrakt P 231).
<http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/jahrestagung2006/>
- A5. Chlup R, Jelenová D, Kudlová P, Bartek J, Nakládalová M, Sečkař P, Zapletalová J, Langová K, Pukowietz L, **Chlupová K**. Konventionelle Bestimmung des glykämischen Indexes verschiedener Nahrungsmittel (Schokolade, Apfelmuß, Reisbrot, Yoghurt) bei pumpenbehandelten Typ 1 Diabetikern. *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2006;1(Suppl 1):S154(Abstrakt P421).
<http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/jahrestagung2006/>
- A6. Chlup R, Jelenová D, **Chlupová K**, Bartek J, Študentová H, Zapletalová J, Langová K, Chlupová L. Continuous glucose monitoring – a new effective approach to determine the glycemic index of foods (DEGIF1). *J Diabetes Sci Technol.* 2007; 1(2):334(Abstrakt 21); www.journalofdst.org/March2007
- A7. Chlup R, Sečkař P, Kudlová P, **Peterson K**, Langová K, Bartek J. Demontrace nového softwarového programu DEGIFXL ke stanovení skupinového a individuálního glykemického indexu potravin pomocí CGMS. *Diab Metabol Endokrin Výž.* 2007;10(Suppl 1):57(Abstrakt); www.tigis.cz/dmev
- A8. Fajkusová Z, Sečkař P, Kudlová P, Hučíková J, **Peterson K**, Příbylová H, Matušková H, Fajkošová L, Langová K, Chlup R. Demonstration of new software program DegifXL4 for the determination of the glycaemic indices of foodstuffs. (Abstract) www.aidpit.org/abstracts/Abstracts2008.pdf
- A9. Příbylová H, Matušková V, Fajkusová Z, Langová K, **Peterson K**, Kudlová P, Chlup R. Acceptance of long-lasting continuous glucose monitoring system (CGMS™) in persons with diabetes on insulin pumps. (Abstract) www.aidpit.org/abstracts/Abstracts2008.pdf

- A10. Chlup R, **Peterson K**, Langová K, Zapletalová J, Příbylová H, Matušková V, Hučíková J, Kudlová P, Pallayová M. High correlation between hemoglobin A1c and average 1- to 3- month interstitial fluid glucose concentrations. *J Diabetes Sci Technol.* 2008; 2(2):328(Abstract 26); <http://www.journalofdst.org/March2008/>
- A11. **Peterson K**, Chlup R, Langová K, Zapletalová J, Příbylová H, Hučíková J, Jadviščoková T, Kudlová P, Pallayová M. Reduction of hemoglobin A1c resulting from 1 month of continuous glucose monitoring in persons with type 1 diabetes on Paradigm 722. *J Diabetes Sci Technol.* 2008; 2(2):328(Abstract 144); <http://www.journalofdst.org/March2008/>
- A12. Chlup R, Matušková V, Fajkusová Z, Jadviščoková T, Pallayová M, Kudlová P, **Peterson K**, Langová K. Riziko lokálních komplikací při dlouhodobém používání senzoru CGMS. *Diab Metabol Endocrin Výž.* 2008;11(Suppl 1):44(Abstract); www.tigis.cz/dmev
- A13. **Peterson K**, Lippaiová N, Chlup R, Pallayová M, Langová K. Efficiency of simple algorithms for premeal boluses in high glycemic index meals in persons with type 1 diabetes mellitus using insulin pumps and transcutaneous sensors. *Diabetes.* 2008;57(Suppl 1):A471(Abstract 1695-P). **IF 8,261**
- A14. Chlup R, Matušková V, Jadviščoková V, Příbylová H, Kudlová P, Pallayová M, Langová K, Lippaiová N, **Peterson K**. Is prolonged insertion of transcutaneous sensors safe? *1st International |Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, Prague, Czech Republic, February 27 - March 1, 2008 Program & Abstracts:75 (Abstract);* www.kenes.com/attd2008
- A15. Chlup R, Fajkusova Z, Matuskova V, Fajkosova L, Hucikova J, Pallayova M, Kudlova P, Zapletalova J, Luza J, **Peterson K**. Glycaemic index development in the course of 210 minutes after food intake in healthy volunteers. *1st International |Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, Prague, Czech Republic, February 27 - March 1, 2008 Program & Abstracts:75 (Abstract);* www.kenes.com/attd2008
- A16. Chlup R, **Peterson K**, Zapletalova J, Langova K, Seckar P, Kudlova P. Relation between glycemic index of ingested foods and mean plasma glucose concentration measured by CGMS in healthy persons. *2nd International Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, Athens, Greece, February 25 - 28, 2009 Abstracts: 204 (Abstract 204);* www.kenes.com/attd2009
- A17. Chlup R, Doubravova B, Zapletalova J, **Peterson K**, Langova K, Bartek J. Accuracy of wavesense technology glucometer Linus in daily routine. *2nd International Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, Athens, Greece, February 25 - 28, 2009 Abstracts: 126 (Abstract 126);* www.kenes.com/attd2009
- A18. Chlup R, **Peterson K**, Kudlova P, Pribylova H, Tomcalova J, Kolcava P, Langova K. Langfristige Behandlung mit Insulinpumpe bei Typ-2 Diabetikern hat meistens eine Verminderung des Insulinbedarfs und eine verbesserte Stoffwechsellage zur Folge. *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2009;4(Suppl 1):S80(Abstract P233). <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/jahrestagung2009/>
- A19. Chlup R, Zapletalova J, **Peterson K**, Perera R, Langova K, Tancred A, Smital J, Pribylova H, Poljakova I. Impact of buccal glucose spray, liquid sugars and dextrose tablets on the evolution of plasma glucose concentration in healthy persons. *Diabetologia.* 2009;52(Suppl 1):S319-S320(Abstract 813). **IF 6,418**

- A20. **Peterson K**, Chlup R, Zapletalová J, Kudlová P, Příbylová H, Bartek J: Weak relation between daily energy intake and mean plasma glucose concentration in healthy persons as assessed by continuous glucose monitoring. *Diabetes*. 2010;59(Suppl 1):A467-A468 (Abstract 1787-P).

Abstrakta přednášek publikovaná v časopisech nebo ve sbornících (A21-A25)

- A21. Chlup R, Sečkař P, Zapletalová J, Langová K, Kudlová P, **Peterson K**, Bartek J, Hučíková J. DegifXL - a new software program for determination of group-related and person-related glycaemic indexes of foods by means of continuous glucose monitoring system CGMS. *Acta Diab Romana*. 2007; 33/1: 351 (Abstract).
- A22. Chlup R, **Peterson K**, Kuzmina G, Langová K. Novinky ve stravování osob s diabetem 1. a 2. typu 2009. In: Řehák J. *Sborník abstrakt Diabetes mellitus - oční komplikace 10. sympozium, Olomouc 24. 10. 2009*. Vydala Univerzita Palackého v Olomouci, 1.vydání, ISBN 978-80-244-2372-2, str. 10-11 (Abstrakt)
- A23. Chlup R, **Peterson K**, Příbylová H. Současné možnosti intenzivního monitoringu glykémie. In: Šeflová L. *Abstrakta III. konference Sestra v praxi, 16. dubna 2010, Olomouc, Regionální centrum*. Vydal Solen Medical Education, ISSN 1803-5930, str. A14-A15 (Abstrakt) http://www.solen.cz/artkey/act-000076-0001_Zprava_z_akce_III_KONFERENCE_SESTRA_V_PRAXI.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dsestra%20v%20praxi%26sfrom%3D0%26spage%3D30
- A24. Příbylová H, **Peterson K**. Aktuální možnosti intenzivní léčby inzulinem. In: Šeflová L. *Abstrakta III. konference Sestra v praxi, 16. dubna 2010, Olomouc, Regionální centrum*. Vydal Solen Medical Education, ISSN 1803-5930, str. A15-A16 (Abstrakt)
- A25. Chlup R, Příbylová H, Zapletalová J, Posker J, Hradilová Z, Kudlová P, **Peterson K**, Nakládalová M. Pokles koncentrace HbA1c při dlouhodobém kontinuálním monitoringu glykémie u osob s diabetem léčených inzulinovou pumpou nepřetrvává po jeho skončení. *Diab Metabol Endokrin Výž.* 2010;13(Suppl 1):28 (Abstrakt); www.tigis.cz/dmev

Abstrakta „published only“ publikovaná v časopise Diabetes (A26 – A32)

- A26. Chlup R, Kudlová P, Sečkař P, Zapletalová J, Bartek J, **Chlupová K**, Luža J. Glycaemic index of foods in healthy persons vs persons with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2006;55(Suppl 1):Abstract 593-PO. **IF 7,955**
- A27. **Peterson K**, Chlup R, Kudlová P, Slezáková L, Zapletalová J, Langová K, Doubravová B, Bartek J, Sečkař P, Nakládalová M. Influence of oral antidiabetic drugs on hyperglycaemic power of foods in persons with type 2 diabetes mellitus (DEGIF 4). *Diabetes*. 2007;56(Suppl 1):Abstract 2720-PO. **IF 8,261**
- A28. Chlup R, Řehořová J, Langová K, Zapletalová J, Kudlová P, Příbylová H, **Peterson K**, Bartek J, Slezáková L. Effects of two – month consumption of selected foods with low/high glycaemic index on metabolic and anthropometric parameters in healthy persons (DEGIF 5). *Diabetes*. 2007;56(Suppl 1):Abstract 2719-PO. **IF 8,261**

- A29. Chlup R, **Peterson K**, Zapletalová J, Langová K, Kudlová P, Příbylová H, Matušková V. Relation between HbA1c and average one-month interstitial fluid glucose concentration (ISFG) determined by glucose monitoring – preliminary results of an ongoing study. *Diabetes*. 2007;56(Suppl 1):Abstract 2083-PO. **IF 8,261**
- A30. **Peterson K**, Chlup R, Langová K, Zapletalová J, Kudlová P, Příbylová H. Benefits of continuous glucose monitoring transmitted to Paradigm 722. *Diabetes*. 2007;56(Suppl 1):Abstract 2099-PO **IF 8,261**.
- A31. Chlup R, Příbylová H, **Peterson K**, Langová K, Matušková V, Kudlová P, Táncošová S, Luža J. Demands for continuous glucose monitoring (CGMS) in persons with diabetes on insulin pumps Paradigm X22. *Diabetes*. 2008;57 (Suppl 1):Abstract 1978-PO. **IF 8,398**.
- A32. Chlup R, Peterson K, Zapletalova J, Kudlova P, Matuskova V, Durajkova E, Langova K. Impact of continuous subcutaneous insulin infusion on metabolic parameters and well-being in persons with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2010; 59(Suppl 1):Abstract 2096-PO. **IF 8,398**

Postery (Poster 1 – Poster 20)

Autoři a název viz Přehled abstrakt A1 – A20

Původní vědecké publikace „in extenso”

- P1. Chlup R, Jelenová D, Kudlová P, **Chlupová K**, Bartek J, Zapletalová J, Langová K, Chlupová L. Continuous glucose monitoring - A Novel Approach to the Determination of the Glycaemic Index of Foods (DEGIF1). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114:68-74. <https://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/eced/doi/10.1055/s-2006-923806> **IF 1,356**
- P2. Chlup R, Jelenová D, **Chlupová K**, Zapletalová J, Chlupová L, Bartek J. Function and Accuracy of Glucose Sensors Beyond their Stated Expiry Date. *Diabetes Technol Ther*. 2006;8(4):495-504. **IF 2,127**
- P3. Chlup R, Zapletalová J, Jelenová D, **Chlupová K**, Bartek J, Řehořová J. Glykemický index hořké čokolády, ovocného jogurtu, jablečné přesnídávky a rýžových chlebiček u zdravých osob. *Diabetes a obezita*. 2006;6(11)103-112.
- P4. Kohnert KD, Augstein P, Heinke P, Zander E, **Peterson K**, Freyse EJ, Salzsieder E. Chronic hyperglycemia but not glucose variability determines HbA1c levels in well-controlled patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(3):420-426
[.http://www.sciencedirect.com/science?_ob=PublicationURL&_toctype=%23TOC%235015%232007%23999229996%23665611%23FLA%23&_cdi=5015&_pubType=J&_auth=y&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=6e6ea8547e16d178a0a736938017038e](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=PublicationURL&_toctype=%23TOC%235015%232007%23999229996%23665611%23FLA%23&_cdi=5015&_pubType=J&_auth=y&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=6e6ea8547e16d178a0a736938017038e) **IF 1,823**
- P5. Chlup R, Kudlová P, **Peterson K**, Slezáková L, Bartek J, Nakládalová M, Sečkař P, Zapletalová J, Langová K, Tancošová S, Doubravová B. Glykemický index potravin u osob s diabetem 1. a 2. typu a u zdravých. *Diabetes a obezita*. 2007;13:78-89.

- P6. Chlup R, **Peterson K**, Kudlová P, Matušková V, Hučíková J, Zapletalová J, Novotný D. Vliv konvenčního a kontinuálního selfmonitoringu glykemie na koncentrace HbA1c u osob s diabetem léčených inzulinovou pumpou. *Diabetes a obezita*. 2008;8(16):55-64.
- P7. Chlup R, Sečkař P, Zapletalová J, Langová K, Kudlová P, **Chlupová K**, Bartek J, Jelenová D. Automated Computation of Glycemic Index for Foodstuffs Using Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(1):67-75. <http://www.journalofdst.org/January2008/>
- P8. Lippaiová N, Pallyová M, Kuzmina G, **Peterson K**, Fajkošová L, Luža J. Safety Of New Algorithms for Premeal Insulin Boluses in High Glycaemic Index Meals in Persons with Type 1 Diabetes Mellitus Using Insulin Pumps. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2008;152(1):73-77. <http://biomed.papers.upol.cz/artkey/bio-200801-0011> SAFETY OF NEW ALGORITHMS FOR PREMEAL INSULIN BOLUSES IN HIGH GLYCAEMIC INDEX MEALS IN PERSONS WITH TYPE 1 DIABE.php
- P9. **Peterson K**, Zapletalová J, Kudlová P, Matušková V, Bartek J, Novotný D, Chlup R. Benefits of three-month continuous glucose monitoring for persons with diabetes using insulin pumps and sensors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2009;153(1):47-51. <http://biomed.papers.upol.cz/artkey/bio-200901-0009.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3DBenefits%2Bof%2Bthree-month%2Bcontinuous%2Bglucose%2Bmonitoring%2Bfor%2Bpersons%2Bwith%2Bdiabetes%2Busing%2Binsulin%2Bpumps%2Band%2Bsensors.%26sfrom%3D0%26spage%3D30>
- P10. Kohnert KD, Augstein P, Zander E, Heinke P, **Peterson K**, Freyse EJ, Hovorka R, Salzsieder E. Glycemic variability correlates strongly with postprandial beta-cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1058-1062 <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2009/02/24/dc08-1956> IF 7,349
- P11. Chlup R, Zapletalova J, **Peterson K**, Poljakova I, Lenhartova E, Tancred A, Perera R, Smital J. Impact of buccal glucose spray, liquid sugars and dextrose tablets on the evolution of plasma glucose concentration in healthy persons. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2009;153(3):205-209.
- P12. Chlup R, **Peterson K**, Zapletalová J, Kudlová P, Sečkař P. Extended Prandial Glycemic Profiles of Foods as Assessed Using Continuous Glucose Monitoring Enhance the Power of the 120-Minute Glycemic Index. *J Diabetes Sci Technol*. 2010; 4(3):615-624. <http://www.journalofdst.org/May2010/>
- P13. **Peterson K**, Chlup R, Zapletalová J, Kohnert KD, Kudlová P, Bartek J, Nakládalová M, Doubravová B, Sečkař P. Influence of Oral Antidiabetic Drugs on Hyperglycemic Response to Foods as assessed by Continuous Glucose Monitoring System – a Pilot Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(4):983-992 <http://www.journalofdst.org/July2010/>

Přehledové články

- P14. **Peterson K**, Kontinuální monitorování koncentrace glukózy. *Diabetes a obezita*. 2008;8(16):40-54.
- P15. **Peterson K**, Invazivní a neinvazivní metody kontinuálního monitorování koncentrace glukózy. *Fons*. 2009;19(2):12-16.

Význam zkratek a symbolů, vysvětlivky

ADA	American Diabetes Association (Americká diabetologická asociace)
ANOVA	Analysis of Variance (analýza rozptylu)
AUC	Area Under the Curve (plocha pod křivkou)
BMI	Body Mass Index [kg/m^2] (index tělesné hmotnosti)
CGMS	Continuous Glucose Monitoring System (systém pro kontinuální monitorování glykemie)
CRP	C-reaktivní protein
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial (multicentrická studie v USA v letech 1983-1993 sledující vliv intenzivní léčby diabetu 1. typu na progresi jeho komplikací)
DEGIF	název studie NR IGA 7825-3 (DEtermination of Glycemic Index of Foods)
DegifXL	software vyvinutý na LFUP v Olomouci
DM1	Diabetes Mellitus 1. typu
DM2	Diabetes Mellitus 2. typu
FAO	Food and Agriculture Organization
FNOL	Fakultní nemocnice Olomouc
GGE	Glycemic Glucose Equivalent (Glykemický glukózový ekvivalent)
GI	Glykemický index
GL	Glycemic Load (Glykemická nálož)
HbA1c	glykovaný hemoglobin A1c
HDL	(cholesterol) = High Density Lipoprotein Cholesterol
IAUC	Incremental Area Under the Curve
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry (Mezinárodní federace klinické chemie)
ISIG	Input Signal of Interstitial Glucose [nA] (intenzita elektrického proudu vznikajícího v podkožním senzoru, která je úměrná koncentraci glukózy v intersticiu)
JDST	Journal of Diabetes Science and Technology
LDL	(cholesterol) = Low Density Lipoprotein Cholesterol
LFUP	Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
MMT	Mixed Meal Test (test se smíšenou stravou)
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program (Národní program pro standardizaci glykovaného hemoglobinu)
PAD	Perorální antidiabetika
PAI	Plasminogen Activator Inhibitor (inhibitor aktivátoru plazminogenu)
PARASEN	Název studie (probíhající na LFUP v Olomouci) zaměřené na spolehlivost a možnosti využití senzoru CGMS a inzulínové pumpy Paradigm (PARAdigm – SENsor)
RGI	Relative Glycemic Impact (Relativní glykemický účinek)
SUGiRS	Sydney University Glycaemic index Research Service
WHO	World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)

1 ÚVOD

Problematika glykemického indexu (GI) patří k aktuálním tématům na poli fyziologie výživy. Databáze Pubmed uvádí více než 600 publikací s klíčovým slovem glycemie či glycaemic index v názvu publikace. Vedle odborníků zdůrazňujících význam glykemického indexu při optimalizaci stravy a jeho úlohu v prevenci a léčbě civilizačních chorob existuje řada autorů zaujímajících kontroverzní stanovisko. Ve světě byl GI stanoven již u několika set potravin. Přestože byla metodika jeho vyšetření standardizována, vyskytují se v jednotlivých laboratořích specifické metodické zvláštnosti. V České republice není GI potravin rutinně vyšetřován a není součástí nutričních tabulek potravinových výrobků.

Tato práce vznikla s cílem zjistit, zda ke stanovení glykemického indexu potravin lze s přínosem využívat kontinuálního monitorování glykemie. K dalším cílům patřilo stanovení GI pomocí této nové metody u vybraných druhů potravin, porovnání GI těchto potravin u zdravých a u osob s diabetem 2. typu (DM2) a v neposlední řadě určení vlivu perorálních antidiabetik na GI testovaných potravin.

Výzkum probíhal od roku 2004 na Ústavu fyziologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, na II. Interní klinice Fakultní nemocnice Olomouc, v Diabetologickém institutu „Gerhardt Katsch“ v Karlsburgu v Německu i na dalších pracovištích. Práce byla podporována grantem Ministerstva zdravotnictví České republiky IGA NR 7825-3 a je jedním z výstupů tohoto grantu. V Německu se opírala o grant Spolkového Ministerstva pro vzdělání a výzkum, Projekt Inno Regio 03i270. Stanovování glykemického indexu potravin bylo realizováno v šesti na sebe navazujících studiích DEGIF1 až DEGIF6. Souběžně s těmito studii byla v rámci projektu PARASEN sledována spolehlivost systému CGMS pro kontinuální monitorování glykemie.

Autorka disertační práce se podílela na formulacích cílů jednotlivých studií, na výběru testujících osob a testovaných potravin, hodnocení výsledků a formulacích závěrů. Prováděla vyšetření a edukaci probandů, byla zodpovědná za zavádění a obsluhu CGMS, vedení protokolů a zpracovávání dat. Hlavním úkolem autorky bylo vyšetřování glykemických indexů u zdravých a u osob s DM2 a hodnocení přínosu CGMS.

Po formální stránce jsou jádrem této disertační práce abstrakta prezentací i postery na významných konferencích a publikace v recenzovaných časopisech, které jsou doplněny stručným přehledovým textem.

2 SOUČASNÝ STAV POZNÁNÍ

Již v roce 1973 otevřel otázku hyperglykemizující síly potravin Otto (69), který prováděl měření u osob se sníženou tolerancí glukózy a u osob s diabetem 2. typu. Pojem glykemický index potravin zavedl Jenkins (44) v roce 1981.

V posledních desetiletích se glykemickým indexem potravin a jeho přínosem pro sestavování racionálních stravovacích doporučení zabývala řada autorů a v databázi Pubmed lze nalézt přes 600 publikací s termínem glycemie či glycaemic index v názvu práce.

Existují i práce s odmítavým či negativním postojem k tomuto ukazateli (28, 29, 49).

2.1 Ukazatele hyperglykemizující síly potravin

2.1.1 Glykemický index (GI)

je ukazatelem hyperglykemizující síly určité potraviny ve srovnání s potravinou standardní. Vypočítá se jako procentuální podíl plochy pod glykemickou křivkou (IAUC - incremental area under the curve) po požití testované potraviny obsahující 50 g vstřebatelných sacharidů a plochy pod glykemickou křivkou po požití standardní potraviny stejnou osobou (26). Jako standardní potravinu lze zvolit glukózu nebo bílý chléb. Použije-li se jako standard bílý chléb, je výsledná hodnota GI testované potraviny 1,4x vyšší než při použití čisté glukózy.

Nevýhodou glykemického indexu je jeho často diskutovaná vysoká interindividuální a také intraindividuální variabilita způsobovaná řadou faktorů.

Vedle glykemického indexu se hyperglykemizující síla potravin charakterizuje pomocí glykemické nálože, glykemických glukózových ekvivalentů a relativního glykemického účinku.

2.1.2 Glykemická nálož (GL - glycemie load)

Glykemická nálož je ukazatel, který vyjadřuje, jak různé množství potraviny se známým glykemickým indexem ovlivňuje průběh glykemie. Lze ji vypočítat dle vzorce:

$$GL [g] = \text{obsah stravitelných sacharidů v jedné porci [g]} \cdot \frac{GI [\%]}{100}$$

Glykemická nálož se v literatuře běžně uvádí bez jednotek (14, 27, 63).

Potraviny s podobným GI se mohou výrazně lišit svým obsahem sacharidů, což se odrazí na hodnotě glykemické nálože.

Příklad: Čerstvé meruňky a borůvkový muffin

- Čerstvé meruňky:

V porci o hmotnosti 115 g je obsaženo 9 g vstřebatelných sacharidů, GI = 57 %.

$$GL = 9 \text{ [g]} \times 57\% / 100 = 5,13 \text{ [g]}$$

- Borůvkový muffin:

V porci o hmotnosti 100 g je obsaženo 47 g vstřebatelných sacharidů, GI = 59 %.

$$GL = 47 \text{ [g]} \times 59\% / 100 = 28,32 \text{ [g]}$$

Teorie glykemické nálože (79, 80), jež byla vypracována na Harvardské univerzitě v 90. letech ukazuje, že glykemický index jako samostatný ukazatel není dostačující k popisu sacharidů v potravině.

2.1.3 Glykemický glukózový ekvivalent (GGE - glyceimic glucose equivalent)

GGE odpovídá množství glukózy, jejíž hyperglykemizující účinek je ekvivalentní k hyperglykemizujícímu účinku určeného množství testované potraviny. Vypočítá se podle vzorce:

$$GGE[\text{g}] = \frac{IAUC \text{ potraviny}}{IAUC \text{ glukózy}} \cdot \frac{\text{hmotnost glukózy}}{\text{hmotnost potraviny}} \cdot 1\text{g}$$

Termíny glykemický glukózový ekvivalent a relativní glykemický efekt navrhnul Monro et al. jako reakci na požadavek potravinářského průmyslu najít ukazatel, který by hyperglykemizující sílu potravin popsal dokonaleji, než tak činí ukazatelé glykemický index a glykemická nálož (63, 89).

2.1.4 Relativní glykemický účinek (RGI - relative glyceimic impact)

Relativní glykemický účinek, v anglickém jazyce označován jako relative glyceimic impact – (RGI) je ukazatel, který popisuje schopnost potraviny vyvolat postprandiální glykemickou odpověď vztahující se na množství sacharidů obsažených v aktuálně konzumované porci (3, 63). Tento ukazatel je měřen přímým určením množství glukózy v gramech, které vyvolá stejnou postprandiální hyperglykemickou odpověď jako

konzumovaná potravinu. Na rozdíl od GI spočívá na stejné hyperglykemické odpovědi na glukózu a na testovanou potravinu, nikoliv na stejném obsahu sacharidů v sledované potravíně a ve standardu. Jeho hodnota se udává v tzv. glykemických glukózových ekvivalentech (GGE - glycemie glucose equivalent).

$$\text{GGE}[\text{g}] = \frac{\text{IAUC potraviny}}{\text{IAUC glukózy}} \cdot \frac{\text{hmotnost glukózy}}{\text{hmotnost potraviny}} \cdot 1\text{g}$$

když

$$\frac{\text{IAUC potraviny}}{\text{IAUC glukózy}} = 1$$

pak

$$\text{RGI} = \text{GGE}[\text{g}] \cdot \text{hmotnost následně konzumované potraviny}$$

2.2 Faktory ovlivňující hodnotu glykemického indexu

Na hodnotu glykemického indexu mají vliv zejména následující faktory: složení potraviny, její zpracování a skladování a metodika stanovení glykemického indexu.

2.2.1 Složení potraviny

Přehled základních složek a vlastností potravin, které mají vliv na hodnotu GI uvádí podle Arvidsonnové (2) tabulka 1 (viz. strana 6).

2.2.1.1 Obsah a typ jednoduchých sacharidů

Čím vyšší je poměr fruktózy ke glukóze, tím nižší je glykemický index (2). Vysokým obsahem fruktózy lze vysvětlit nízký GI u některých potravin s celkově vysokým obsahem vstřebatelných sacharidů, např. Corn flakes s cukrovou polevou (Kellog's, Australie) mají GI 55 a obsah vstřebatelných sacharidů v porci o 30 g odpovídá 26 g (27).

2.2.1.2 Obsah a typ komplexních sacharidů - škrob

Jsou známy dva základní druhy škrobu – amyloza a amylopektin. Amyloza, která je tvořena lineárním řetězcem molekul se obtížně želatinizuje a tráví. Naopak amylopektin je složen z rozvětvených řetězců glukózových jednotek, takže je snadněji štěpen. Čím vyšší je poměr amylozy k amylopektinu, tím pomalejší je trávení potraviny a nižší GI.

Zpracování, skladování (viz dále) a zrání potraviny má vliv na obsah škrobu v potravíně, např. nezralý (zelený) banán má vysoký obsah resistantního škrobu, který však zracím procesem klesá téměř k nule u zralého banánu.

Resistentní škrob je definován jako škrob, který projde tenkým stěvem a bez jakékoliv digesce dosáhne tračnicku. Teoreticky by množství resistantního škrobu nemělo mít vliv na GI, protože kalkulace GI je založena na obsahu stravitelných sacharidů v potravíně. V praxi však neexistovala spolehlivá metoda, která by určila přesné množství resistantního škrobu v potravíně, což je významné především u potravin s vysokým obsahem škrobu. Je tedy možné, že u řady potravin byl GI vypočítán na základě nepřesného množství stravitelných sacharidů. Dnes se k určení obsahu resistantního škrobu používá metody podle Englysta (33).

2.2.1.3 Obsah tuků

Bohatě obsažené tuky v potravíně zpomalují evakuaci žaludku, což vede k pomalejší absorpci sacharidů, která vede k plošší glykemické křivce (20, 91). Proto má řada potravin s vysokým obsahem těchto nutrientů nízký GI, např. čokoláda.

Nízký GI luštěnin se vysvětluje vysokým obsahem amylózy a relativně vyšším obsahem tuku.

2.2.1.4 Obsah a typ bílkovin

Po jídle s hojným obsahem bílkovin dochází ke stimulaci sekrece inzulínu (67). Za tuto stimulaci jsou zodpovědny aminokyseliny. Síla stimulace je závislá nejen na typu aminokyseliny a množství aminokyseliny v potravíně, ale také na postprandiální glykemii (48, 66, 68).

2.2.1.5 Přítomnost dalších látek

- **Vláknina**

Obsah vlákniny v potravíně ovlivňuje GI v závislosti na typu a viskozitě vlákniny. V případech, ve kterých je v potravíně obsažena intaktní nebo vysoce viskózní vláknina, je výsledný GI nižší. Je-li vláknina intaktní, plní funkci fyzikální bariéry, a tak zpomaluje trávení sacharidů. Je-li však struktura vlákniny poškozena při zpracování potraviny, např. při jemném mletí celozrnné mouky, která má vysoký obsah vlákniny, nevede její přítomnost k nižšímu GI. Viskózní vláknina působí jako zahušťovadlo trávené potraviny, čímž zpomaluje průchod zažívacím traktem a umožňuje pozvolnější vstřebávání sacharidů (33).

- **Organické kyseliny**

Bylo prokázáno, že podání octa nebo citrónové šťávy společně s testovanou potravinou vede ke snížení glykemické odpovědi prostřednictvím zpomalení evakuace žaludku. GI se snižuje v závislosti na typu a množství kyseliny obsažené v nebo podané s potravinou (53, 54).

Tabulka 1 Složky a vlastnosti potravin ovlivňující GI, tabulka adaptovaná podle Arvidssonové (2)

Faktor	Možnost ovlivnění faktoru / princip	Vliv na GI
Struktura matrix potravin	Mletí	Čím menší částice, tím vyšší GI
Buněčná stěna a struktura škrobu	Stupeň zralosti plodu	Čím zralejší plod, tím vyšší GI
Struktura škrobových granulí	Tepelné zpracování	Vyšší GI při želatinizaci škrobu
Obsah amylózy a amylopektinu	Větvená struktura amylopektinu umožňuje jeho rychlejší digesci	Čím vyšší je poměr amylózy k amylopektinu, tím nižší je GI
Viskózní vláknina	Přidání do potravin	Nižší GI
Organické kyseliny	Přidání do potravin	Nižší GI
Inhibitor amylázy	Přidání do potravin	Nižší GI
Obsah monosacharidů	Poměr fruktózy ke glukóze	Čím vyšší je poměr fruktózy ke glukóze, tím nižší je GI
Molekulární struktura sacharidů	Typ glykosidické vazby	Čím více vazeb jiných než α -(1→4) a α -(1→6), např. β -(1→4)*, tím nižší GI
Obsah resistantního škrobu	Tepelné zpracování a skladování v chladu	GI neovlivněn v případě zachování stejného množství stravitelných sacharidů
Obsah bílkovin	Přidání do potravin	Nižší GI
Obsah tuků	Přidání do potravin	Nižší GI

* β -(1→4) vazby jsou přítomny v celulóze, absencí endoglukosidázy štěpící vazby β -(1→4) v lidském organismu lze vysvětlit nestravitelnost celulózy (17)

2.2.2 Zpracování potravin

Nové technologie potravinářského průmyslu jako např. procesy využívající vysokých teplot a tlaků vedou ke zvýšené želatinizaci škrobu potravin. Dalším faktorem, který má vliv na želatinizaci je velikost částic v potravině, např. velmi jemné mletí obilovin, t.j. malá velikost částic po kontaktu potravin s vodou želatinizaci zvyšuje. Želatinizace usnadňuje přístup amylázy ke škrobu, což má za následek rychlejší absorpci sacharidů a zvýšený GI (7, 77). Z praktického hlediska lze uvést příklad těstovin, těstoviny vařené „al dente“ mají nižší glykemický index než rozvařené těstoviny, u nichž došlo k želatinizaci škrobu ve větším množství.

2.2.3 Skladování potravin

Bylo prokázáno, že způsob skladování potravin může mít vliv na výsledný GI. Například skladování vařených brambor za nízké teploty vede k nárůstu množství resistantního škrobu, což vede k nižšímu GI (53).

2.2.4 Metodika stanovení glykemického indexu

Z metodologického hlediska je při stanovování GI třeba brát v úvahu následující faktory: testované osoby (počet, zdravotní stav, pohlaví, lačnění, kouření a konzumace alkoholu, fyzická aktivita), druh standardu, obsah sacharidů v testované potravině, počet testů, denní dobu provedení testu a vliv předchozích jídel, testované vzorky, intervaly jejich odběru a způsob výpočtu AUC.

2.2.4.1 Testované osoby

- **Počet**

Počet testovaných osob v jednotlivých studiích je odlišný, v mezinárodní tabulce hodnot glykemického indexu a glykemické nálože Fosterové-Powellové (27) z roku 2002, se počet probandů pohybuje od 3 do 52. Výsledky GI stanovené u 10 a více osob poskytují uspokojivou výpovědní hodnotu a přesnost (14).

- **Zdravotní stav**

Teoreticky lze nejspolehlivější výsledky očekávat, je-li minimalizována intraindividuální variabilita glykemické odpovědi. Řada studií prokázala, že průměrný glykemický index stanovený u zdravých, u osob s diabetem 1. typu a u osob s diabetem 2. typu je bez statisticky signifikantních rozdílů, avšak variabilita hodnot je nejmenší u zdravých (43, 55, 95).

- **Pohlaví**

Na vzorku 311 probandů (127 mužů, 184 žen) nebyl při stanovování GI nalezen signifikantní rozdíl v glykemické odpovědi mezi ženami a muži (93).

- **Lačnění**

Před testem se doporučuje lačnit přes noc a je vhodné probandům doporučit, aby den před každým testem jedli podobnou večeři.

- **Kouření a konzumace alkoholu**

Protože kouření může vést k akutní inzulinové resistenci, doporučuje se v den testu nekouřit (30). Konzumace alkoholu zásadně ovlivňuje metabolismus sacharidů (8, 82), nejsou však známy studie, které by zkoumaly vliv požití alkoholu v den předcházející testu na metabolismus následující den.

- **Fyzická aktivita**

Fyzický trénink může vést ke zvýšenému vychytávání glukózy svaly následující den (59) a zlepšuje citlivost na inzulin až po dobu 48 hodin (61).

Brouns (14) doporučuje, aby se testovaná osoba den před testem vyvarovala nezvykle těžké fyzické aktivitě, běžné cvičení není nutno omezovat.

2.2.4.2 Standardní potravina

Dosud byly různými laboratořemi použity různé standardní potraviny jako např. glukóza, různé druhy chleba, brambory, rýže a další. Nejčastěji užívanými standardy jsou glukóza a bílý chléb. Zastánci bílého chleba zdůrazňují, že tato standardní potravina umožňuje určení GI fyziologičtějším způsobem, neboť jde o běžnou součást jídelníčku. Narozdíl od glukózy jeho konzumace nemá vedlejší účinky. Glukóza totiž v některých případech po předchozím dvanáctihodinovém lačnění způsobuje nauzeu. Z důvodu omezení variability výsledků mezi jednotlivými laboratořemi se přesto jako nejvhodnější standard jeví glukóza.

2.2.4.3 Obsah sacharidů v testované potravine

V zásadě se testuje porce potraviny obsahující 50 g vstřebatelných sacharidů. U potravin, které mají velmi nízký obsah sacharidů, je možné testovat porci s 25 g vstřebatelných sacharidů, čímž se předejde nutnosti konzumace nezvykle velkého množství potraviny.

2.2.4.4 Počet testů

Za účelem snížení intraindividuální variability GI, doporučuje FAO/WHO opakovat test se standardní potravinou třikrát. Wolever (94) ukázal na matematickém modelu důležitost

opakování testu se standardní potravinou, které vede ke zmenšení variačního koeficientu. Toto je důležité zejména u populací s větším asymetrickým rozložením hodnot, např. u osob s DM1. Testovaná potravina u jednoho probanda se podle doporučení FAO/WHO testuje jednou.

2.2.4.5 Denní doba testu a vliv předchozích jídel

Podle doporučení FAO/WHO se GI stanovuje po 10 až 12 hodinách lačnění u jídel konzumovaných ke snídani. Wolever et al. (93) ve studii, která porovnávala hodnoty GI dvou různých potravin ze stejného zdroje, stanovených u celkem 311 probandů ve 28 centrech, zjistil, že různá délka lačnění, která se pohybovala od 8 do 14 hodin nemá signifikantní vliv na GI. V jiné studii na 8 zdravých probandech sledoval Wolever (92) glykemickou odpověď na kukuřičné a ovesné cereálie, obsahující 50 g stravitelných sacharidů podávaných nalačno ke snídani nebo na oběd po standardní snídani a zjistil, že u kukuřičných cereálií je glykemická odpověď signifikantně vyšší u snídane než u oběda po standardní snídani (103 ± 13 versus 52 ± 6 mmol·min/l, $p < 0,01$). Jenkins (45) se zabýval vlivem 4 různých snídaní na glykemickou odpověď po standardním obědě ve studii na 7 zdravých osobách a zjistil, že glykemická odpověď, respektive AUC byla menší po obědě, který následoval po snídani s nižším GI.

2.2.4.6 Testované vzorky a intervaly odběru vzorků

Arteriální krev by byla ideálním zdrojem odběru vzorků, protože koncentrace glukózy zde odpovídá koncentraci, které jsou vystaveny tkáň. Pro potřebu stanovení GI by však odběr arteriální krve byl nepraktický z důvodu větší invazivity.

Venózní krev se odebírá nejčastěji pomocí intravenózní flexily umístěné ve fossa cubiti nebo na předloktí. Koncentrace glukózy ve venózní krvi je nižší než v krvi arteriální. Tento rozdíl může být značný zejména po požití glukózy, kdy je vychytávání glukózy stimulováno inzulinem (31). Arterio-venózní rozdíl v koncentraci glukózy není konzistentní, je ovlivněn např. vnější teplotou, která má vliv na rychlost průtoku krve (31). V úvahu také připadá odběr arterializované venózní krve, který se provádí ze žíly na ruce. Ruka je přitom zahřívána tak, aby došlo k otevření arterio-venózních anastomóz.

Kapilární krev se odebírá buď z prstu, nebo z ušního lalůčku. Koncentrace glukózy se v kapilární krvi blíží koncentraci v arteriální krvi. Při srovnání hodnot GI stanovených z venózní a kapilární krve, vykazují hodnoty kapilární metody nižší variabilitu (93).

Intersticiální tekutina je na koncentraci glukózy testována pomocí kontinuálních glukózových senzorů. Systém je kalibrován prostřednictvím osobních glukometrů a hodnoty tedy odpovídají koncentraci glukózy v kapilární krvi.

FAO/WHO (26) doporučuje u zdravých odebírat vzorky kapilární krve v průběhu první hodiny (tj. do 60. minuty) od počátku konzumace testované potraviny v patnáctiminutových intervalech (0, 15, 30, 45, 60 min) a ve druhé hodině ve třicetiminutových intervalech (90 a 120 min). U osob s DM2 se má s odběry pokračovat 180 minut.

2.2.4.7 Výpočet AUC

Wolever et al. (93) porovnával hodnoty GI dvou různých potravin, které byly stanoveny celkem u celkem 311 probandů ve 28 centrech. Po vlastním výpočtu IAUC v centrální laboratoři zjistil, že více než polovina laboratoří uvedla chybnou IAUC (chyby byly způsobeny buď nesprávnou kalkulací, nebo chybnou interpretací výsledku).

Teoreticky lze uvažovat o 5 způsobech výpočtu plochy pod křivkou:

1. Celková plocha pod křivkou
2. Inkrementální plocha pod křivkou pouze v čase do návratu k výchozí hodnotě
3. Inkrementální plocha pod křivkou, která zahrnuje celkovou plochu nad nejmenší hodnotou
4. „Net“ inkrementální plocha pod křivkou, kde se plocha pod výchozí hodnotou odečte od plochy nad výchozí hodnotou
5. Inkrementální plocha pod křivkou, která zahrnuje pouze plochu nad výchozí hodnotou

Z těchto výše uvedených možností FAO/WHO doporučuje postup podle bodu 5.

2.2.4.8 Odlehlé a extrémní hodnoty

Nejčastější příčinou odlehlých hodnot bývá metodická chyba (analytická chyba, nedodržení studijního protokolu probandem, apod). V případě, že se nepodaří identifikovat metodickou chybu, je nutno myslet na výjimečnou odchylku od běžného vývoje glykemie u daného jedince (tzv. nereprezentativní odpověď), která je způsobena přechodnými, blíže nespecifikovanými vlivy nebo na idiosynkrastickou odpověď. V případě nereprezentativní hodnoty GI u standardní potraviny, lze odlehlé hodnoty stejným směrem pozorovat i u GI testované potraviny (94). K posuzování odlehlých a extrémních hodnot dosud nebyl vypracován jednotný přístup.

2.3 Doporučení FAO/WHO (1998) pro stanovení glykemického indexu potravin

Renomované organizace FAO a WHO doporučují při stanovování glykemického indexu potravin postupovat podle následujících zásad (26):

- Lačnění: 10-12 hod
- Standardní potravina: glukóza nebo bílý chléb. Při použití bílého chleba je hodnota GI 1,4x vyšší než při použití čisté glukózy.
- Množství sacharidů: 50 g stravitelných sacharidů v testované porci
- Počet osob (probandů): nespecifikován
- Počet testů u jednoho probanda: 3x standardní potravina, 1x testovaná potravina
- Testované vzorky: kapilární krev v intervalech 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minut
- Výpočet IAUC: Inkrementální plocha pod křivkou, která zahrnuje pouze plochu nad hodnotou nalačno

Vyšetření se obvykle provádí pod dohledem zkušeného specialisty v laboratoři v ranních hodinách. V jednom dni se testuje pouze jedna potravina.

Mezi uznávaná pracoviště, která se zabývají stanovováním glykemického indexu potravin, patří v Australii „Sydney University Glycaemic Index Research Service - SUGiRS“ (Brandová-Millerová, Colagiuri, Fosterová-Powellová), v Kanadě pracoviště na univerzitě v Torontu (Jenkins, Wolever), v Německu pracoviště na univerzitě v Duesseldorfu (Chantelau) a další pracoviště .

2.4 Skupiny potravin podle velikosti glykemického indexu

Podle velikosti glykemického indexu rozděluje Brandová-Millerová (SUGiRS) potraviny do tří skupin (40):

1. Potraviny s vysokým glykemickým indexem (GI > 70%)
2. Potraviny se středním glykemickým indexem (GI 56 - 69%)
3. Potraviny s nízkým glykemickým indexem (GI 0 - 55%)

Toto rámcové rozdělení je všeobecně přijímáno. S ohledem na praktické využití se vzhledem k variabilitě GI jeví jako velmi účelné. Stanovené hodnoty GI platí pouze pro

potravinu stejného původu, která je uchovávána a zpracovávána za stejných podmínek jako potravina, u které byl GI vyšetřen (Tabulka 2).

Tabulka 2 Glykemické indexy vybraných potravin z mezinárodní tabulky hodnot glykemického indexu a glykemické nálože (27)

Potravina	Glykemický index (průměr±SE) [%]	Velikost porce	Množství stravitelných sacharidů v porci [g]	Glykemická nálož
Jablko	38±2	120 g	15	6
Banán	52±4	120 g	24	12
Pomeranč	42±3	120 g	11	5
Džus jablečný neslazený čirý	44±2	250 ml	30	13
Brambory bílé vařené	50±9	150 g	28	14
Čočka	29±1	150 g	18	5
Hrášek zelený	48±5	80 g	7	4
Žitný chléb	58±6	30 g	14	8
Bílý chléb	70±0	30 g	14	10
Rýže hnědá	55±5	150 g	33	18
Rýže bílá dlouhozrná	56±7	150 g	43	24
Špagety bílé	38±3	180 g	48	18
Mléko plnotučné	27±4	250 ml	12	3
Jogurt nízkotučný ovocný	33±7	200 g	31	10
Čokoláda mléčná	43±3	50 g	31	13
Bebe sušenky Dobré ráno čokoládové	57±9	50 g	33	19
Tyčinka Twix	44±6	60 g	39	17

Poznámka: Glykemická nálož = GI x obsah stravitelných sacharidů v jedné porci [g] : 100, viz str.2-3.

2.5 Význam glykemického indexu u různých onemocnění a při fyzické zátěži

V současné době se intenzivně studuje vztah glykemického indexu a diabetu, obezity, onemocnění kardiovaskulárního systému a nádorových onemocnění. Pro úplnost je v této kapitole také zmíněn význam glykemického indexu pro sportovce a při zvýšené fyzické zátěži.

2.5.1 Glykemický index a diabetes mellitus

Potraviny s vysokým GI vedou k rychlému nárůstu postprandiální glykemie s následkem vyšší inzulinemie. Dlouhodobá konzumace těchto potravin by tedy logicky mohla přispívat k rozvoji diabetu, případně ke zhoršení jeho kompenzace.

Některé studie podporují hypotézu, že strava bohatá na potraviny s vysokým GI, respektive vysokou glykemickou náloží podporuje rozvoj diabetu a naopak, že dieta s hojným množstvím potravin s nízkým GI jeho kompenzaci zlepšuje (6, 15, 42, 58, 75). Salmeron (80) v kohortové studii, která sledovala glykemickou nálož stravy u více než 65 tisíc žen ve věku od 40 do 65 let, zjistil, že při srovnání nejmenšího kvintilu s největším, bylo relativní riziko DM2 rovno 1,37. Ke stejnému zjištění Salmeron došel i v kohortové studii u více než 40 tisíc mužů ve věku od 40 do 75 let (79). K podobnému závěru dospěla i Hodgeová (38), která sledovala vztahy mezi GI, GL, vlákninou a DM2. Existují i studie, kterým se tuto hypotézu nepodařilo prokázat (60, 84). V randomizované studii na 20 osobách s DM2 Järviová sledovala příznivý efekt diety s nízkým GI na kompenzaci diabetu, LDL-cholesterol a fibrinolytickou aktivitu (viz kapitola Glykemický index a onemocnění kardiovaskulárního systému).

Z meta-analýzy 14 randomizovaných kontrolovaných studií u osob s DM1 nebo DM2, kterou provedla Brandová-Millerová v roce 2003 vyplývá, že dieta založená na nízkém GI přispívá k redukci HbA1c (9).

2.5.2 Glykemický index, obezita a redukční diety

Redukční diety založené na principu glykemického indexu mají několik různých mechanismů působení. Potraviny s nízkým GI se na redukci hmotnosti podílejí zvětšením pocitu sytosti a podporou metabolizace lipidů na úkor metabolického využití sacharidů. Naopak potraviny s vysokým GI vedou k rychlému vzestupu a následnému poklesu postprandiální glykemie. Mohou tak prohlubovat pocit hladu a tím stimulovat chuť k jídlu, urychlovat uvolnění adrenalinu a kortisolu (8, 56). Potraviny s nízkým GI mají často nižší energetickou hodnotu než potraviny s vysokým GI. Ludwig (57) na skupině 12 obézních chlapců teenagerů zjistil, že konzumace snídaně a oběda s vysokým GI vede ke konzumaci potravin s větší energetickou hodnotou v čase 5 hodin po obědě ve srovnání se snídaní a obědem s nízkým nebo středním GI, při čemž snídaně a obědy s různými GI měly stejnou energetickou hodnotu.

Clapp (19) náhodně rozdělil 12 zdravých gravidních žen v 8. týdnu těhotenství do 2 skupin: první skupina po zbytek gravidity konzumovala stravu založenou na nízkém GI a druhá na vysokém GI. Na konci těhotenství byl nárůst hmotnosti ve skupině se stravou s vysokým GI signifikantně větší než ve skupině s nízkým GI (19,7 kg vs. 11,8 kg, $P < 0,05$).

Pereira (72), který sledoval skupinu 39 dospělých s nadváhou nebo obezitou léčených buď nízkotučnou dietou, nebo dietou s nízkou glykemickou náloží, pozoroval nižší výskyt pocitu hladu ($P=0,04$), zlepšenou sensitivitu na inzulin ($P=0,01$), nižší koncentraci triacylglycerolů ($P=0,01$) a nižší krevní tlak ($P=0,07$) a CRP ($P=0,03$) u osob léčených dietou s nízkou glykemickou náloží po úbytku 10% hmotnosti.

Průřezová studie EURODIAB IDDM Complications Study (88), která zkoumala téměř 3000 osob s DM1 došla k závěru, že strava s nízkým GI je prediktorem menšího obvodu pasu a nižšího poměru obvodu pasu k bokům nezávisle na příjmu sacharidů, tuků a vlákniny.

2.5.3 Glykemický index a onemocnění kardiovaskulárního systému

V souvislosti s vlivem glykemického indexu stravy na choroby kardiovaskulárního systému se pozornost zaměřuje na sledování BMI, lipidového spektra, inzulinoresistence, fibrinolytické aktivity apod.

Järviová (42) v randomizované cross-over studii na 20 osobách s DM2 sledovala po dobu 24 dní vliv dvou diet s různým GI. Diety se nelišily v obsahu makronutrientů a vlákniny, přičemž cílem bylo zachovat hmotnost probandů. V této studii za 24 dní došlo u obou diet k signifikantnímu snížení glykemie nalačno a ke zlepšení senzitivity na inzulin. Při dietě s nízkým GI byla plocha pod glykemickou a inzulinemickou křivkou o 30% menší. U diety s nízkým GI rovněž došlo k výraznějšímu poklesu koncentrace LDL-cholesterolu. Rovněž došlo k normalizaci aktivity inhibitoru aktivátoru plazminogenu PAI, která poklesla o 54%, ($P < 0,001$). U diety s vysokým GI zůstala aktivita PAI nezměněna.

V randomizované kontrolní studii se 45 obézními probandy s DM2 sledovala Heilbronnová (36) rozdíl ve výsledcích redukční diety s vysokým nebo nízkým GI trvající 8 týdnů. Redukce hmotnosti se mezi dietou s nízkým a vysokým GI nelišila. Redukce HbA1c byla nesignifikantně větší při dietě s nízkým GI, avšak redukce LDL-cholesterolu byla signifikantně větší ($P=0,02$) než při dietě s vysokým GI.

Přestože se touto problematikou zabývali i další autoři (4, 24, 76), k definitivním závěrům je zapotřebí dalších randomizovaných studií s větším počtem probandů a kvalitním designem.

2.5.4 Glykemický index a nádorová onemocnění

V současnosti se pozornost zaměřuje na případnou souvislost GI a glykemické nálože s řadou neoplasmů. K dispozici jsou výsledky studií zabývajících se vztahem glykemického indexu a novotvary zažívacího traktu (46, 65, 78), ledvin (32), dělohy (64, 73), vaječníků

(64), prsu (52, 81), štítné žlázy (74). Závěry zatím nejsou zcela přesvědčivé, podle některých autorů strava bohatá na potraviny s vysokým GI zvyšuje incidenci nádorových onemocnění.

2.5.5 Glykemický index a fyzická zátěž

Studie, které se zabývaly vlivem glykemického indexu jídla požitého před tréninkem na podaný výkon, se liší ve svých závěrech. V roce 1991 popsal Thomas et al. (87) u 8 trénovaných cyklistů zlepšenou fyzickou výdrž po požití čočky (nízký GI) 1 hodinu před tréninkem ve srovnání s brambory (vysoký GI), glukózou a vodou. DeMarco et al. (22) rovněž popsal kladný efekt potravin s nízkým GI požitých 30 minut před zátěží na maximální výkon u skupiny 10 cyklistů. Na druhé straně, Febbraio (25) ve studii u 8 trénovaných cyklistů zjistil podobně jako Thomas a DeMarco, že konzumace jídla s vysokým GI vedla k většímu poklesu glykemie po zahájení tréninku, k vyšší koncentraci inzulínu po celou dobu tréninku a k nižší koncentraci volných mastných kyselin ve srovnání s jídlem s nízkým GI a placebem, avšak v této studii nebyl tréninkový výkon signifikantně odlišný.

Studován byl také příjem sacharidů ve formě jídel s různým GI po fyzické zátěži za účelem rychlé obnovy zásob svalového glykogenu. Kiens et al. (50) sledoval svalový glykogen 44 hodin po zátěži se závěrem, že příjem potravin s vysokým GI vedl k většímu množství svalového glykogenu a vyšší inzulínemii 6 hodin po tréninku, ale 20, 32 a 44 hodin po tréninku se tyto hodnoty nelišily. Jozsi (47), stejně jako Burkeová (16) při zkoumání cyklistů zjistil, že konzumace potravin s vysokým GI vede k většímu množství svalového glykogenu a k jeho rychlejšímu nárůstu během 24 hodin po tréninku.

Zkoumá se nejen vliv potravin s různým GI, ale také frekvence příjmu a velikost porcí (83).

K definitivním závěrům o významu glykemického indexu jsou žádoucí další studie s větším počtem probandů, na základě dosavadních poznatků (23) se jeví, že před tréninkem je vhodné konzumovat potraviny s nízkým GI a během a po tréninku potraviny s vysokým GI.

2.6 Měření glykemie

2.6.1 Konvenční metody (glukometry a laboratorní analyzátoři)

V dosavadní praxi se postprandiální glykemie běžně stanovuje odběrem kapilární nebo plné krve. V takto získaném vzorku se pak měří koncentrace glukózy na glukometru nebo na laboratorním analyzátoru. Od roku 2000 je dostupná nová metoda – tzv. kontinuální monitorování glykemie, měřící koncentraci glukózy pomocí senzoru zavedeného do podkoží

(5, 34, 51, 71, 90). Tato metoda však nebyla před začátkem našich studií využívána ke stanovování GI.

2.6.2 Kontinuální měření glykemie

Kontinuální monitory pro zjišťování koncentrace glukózy jsou přístroje, které měří koncentraci glukózy v reálném čase. Aktuální hodnota glykemie se proto ihned zobrazuje na displeji monitoru. Monitor dostává informaci o koncentraci glukózy v intersticiální tekutině, která koreluje s koncentrací glukózy v plazmě. Hodnota koncentrace v intersticiální tekutině se však ve srovnání s koncentrací glukózy v plazmě může o několik minut opožďovat (tzv. lag fáze). Délka tohoto zpoždění je ovlivňována rychlostí vzestupu nebo poklesu koncentrace glukózy v plazmě (86).

Transkutánní senzory dosahují v současné době dostatečné spolehlivosti. Proto je lze využívat v rutinním provozu, nicméně jejich výsledky musí být pravidelně kontrolovány glukometrem. Stanovují koncentraci glukózy pomocí glukooxidázy. Jejich funkce je obvykle zachována po dobu 5-7 dní [P2]. Komplikace v místě inzerce senzoru jsou přitom zanedbatelné [A12, A14].

Při hodnocení kompenzace glykemie výsledky kontinuálního monitoringu korelují s hodnotami HbA1c. Také klinický stav diabetiků se v jeho průběhu obvykle zlepšuje. Předpokladem pro racionální nasazení kontinuálního monitoringu je ale intenzivní edukace pracovního týmu a probandů.

Mezi schválené a ve světě běžně dostupné kontinuální monitory v současné době patří: CGMS Gold (Medtronic Minimed, Northridge, CA), Guardian[®] RT (Medtronic Minimed, Northridge, CA), Paradigm X22 (Medtronic Minimed, Northridge, CA), Guardian Real Time (Medtronic Minimed, Northridge, CA), Seven (DexCom DST, Dexcom, San Diego, CA) a Navigator (Abbott, Alameda, CA).

V České republice jsou registrovány pouze systémy Medtronic Minimed a nově senzor Seven (DexCom DST, Dexcom, San Diego, CA), který distribuje firma A Import. Novinkou firmy Medtronic Minimed je systém iPro pro kontinuální monitorování glykemie, který se vyznačuje malou velikostí a hmotností a absencí kabelu. Detailněji jsou současné možnosti kontinuálního monitoringu koncentrace glukózy popsány v přehledových článcích v praktické části této práce [P14, P15]. V této kapitole se pozornost soustředí na přístroj CGMS Gold (Medtronic Minimed, Northridge, CA) - systém pro kontinuální monitorování koncentrace glukózy v intersticiu, který byl použit v naší studii.

Systém CGMS Gold (Medtronic Minimed, Northridge, CA) (Obrázek 1)

Tento systém od roku 2003 vytlačil CGMS první generace. Dnes je již nahrazován dokonalejším systémem Guardian, který má podobné prvky a používá stejné senzory. U systému Gold lze hodnoty glykemie zjišťovat pouze retrospektivně pomocí počítače.

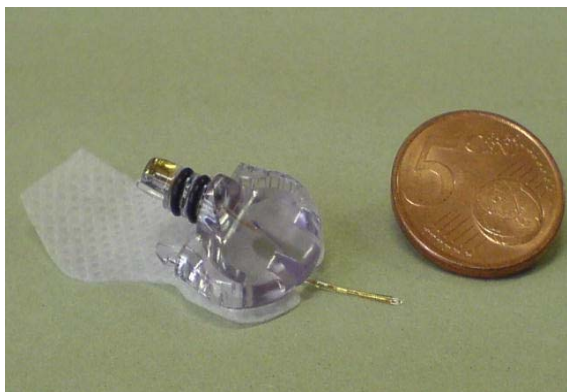
Systém CGMS Gold se skládá z vlastní měřící elektrody (senzoru), spojovacího kabelu, monitoru a komunikační stanice, která se používá k přenosu dat z monitoru do počítače. Zde spolupracuje se softwarem pro tvorbu podrobných grafů i tabulek sloužících k vyhodnocení průběhu glykemie.



Obrázek 1 Monitor Gold, kabel, senzor

1. Senzor

Senzor pro stanovení koncentrace glukózy (Obrázek 2) je tenká jehlová elektroda, která se jednoduchým vpichem zavádí do podkoží břicha nebo hýždě (obvykle na dobu tří až sedmi dnů). Senzor se může „nastřelit“ speciálním automatickým zařízením (Sen-serter®). Poté se spojovacím kabelem připojí k monitoru. Po dvouhodinové inicializaci senzor generuje elektrický proud, tzv. ISIG (Input Signal of Interstitial Glucose). Jeho hodnota se pohybuje v rozsahu 10 – 100 nA a je úměrná koncentraci glukózy v intersticiu. Každých 10 sekund vysílá senzor hodnotu generovaného proudu do monitoru. Zde se každých 5 minut ukládá do paměti průměr ze 30 hodnot. Za 24 hodin se uloží 288 hodnot koncentrace glukózy. Stejný senzor lze napojit také k systémům Paradigm® X22, Guardian a Guardian Real Time.



Obrázek 2 Senzor CGMS a mince



Obrázek 3 Komunikační stanice Com-Station s vloženým monitorem CGMS Gold, pro ilustraci je také zachycen kabel a senzor

2. Monitor

Monitor Gold hodnoty glykemie zaznamenává, ale na displeji je nezobrazuje. Do monitoru lze zadat doplňkové údaje (o jídle, o aplikaci inzulínu, o tělesné zátěži apod.). Při vysoké nebo nízké glykemii dává monitor alarm (zvukový signál nebo vibrace). Systém je třeba 2x denně kalibrovat pomocí spolehlivého osobního glukometru. Při kalibraci se do monitoru zadává aktuální hodnota glykemie naměřená na glukometru. Interval mezi kalibracemi nesmí být delší než 12 hodin. Monitor nesmí přijít do kontaktu s vodou, použití speciálního ochranného obalu však umožňuje osobám, které systém užívají, sprchování.

3. Com-Station™ (komunikační stanice) a CGMS® Solutions™ Software

Prostřednictvím komunikační stanice (tzv. Com-Station) lze převádět data z monitoru do počítače k vyhodnocení získaných informací (Obrázek 3). K tomu je určen speciální software (CGMS® Solutions™ Software), který umožňuje hodnocení jednotlivých údajů i celkových trendů prostřednictvím grafů a tabulek. Z jednotlivých výstupů pak lze sledovat vliv různých faktorů (např. jídla, fyzické zátěže, podání inzulínu, apod.) na změny glykemie.

2.7 Laboratorní ukazatele kompenzace diabetu

2.7.1 Krátkodobá kompenzace

Krátkodobá kompenzace se hodnotí pomocí glykemického profilu vyšetřovaného zpravidla glukometrem anebo pomocí kontinuálního senzoru glukózy.

Aktuální je též kvalitativní, resp. kvantitativní měření koncentrace ketolátek v moči a/nebo plazmě. Vyšetřování glukózy v moči je v posledních letech na ústupu.

2.7.2 Dlouhodobá kompenzace

Dlouhodobá kompenzace diabetu se hodnotí především pomocí HbA1c. Dnes se hodnoty HbA1c uvádějí podle kalibrace NGSP (DCCT) nebo IFCC. V České republice jsou od 1. 1. 2004 přípustné pouze jednotky IFCC. Teprve podle konsensu ADA, EASD, IFCC a IDF z roku 2010 (21) je třeba uvádět všechny výsledky podle IFCC a každé odborné sdělení je třeba doplnit o převodní vztah mezi oběma stupnicemi, který zní

$$\text{IFCC} = (\text{NGSP} - 2,15) / 0,915.$$

Mezi alternativní metody pro hodnocení dlouhodobé kompenzace patří vyšetření fruktosaminu a 1,5-anhydroglucitolu (39, 70).

3 CÍLE

Hlavní cíle

1. Vypracovat metodu stanovení GI pomocí kontinuálního monitorování glykemie
2. Zjistit GI u vybraných druhů potravin u zdravých a u osob s diabetem 2. typu
3. Porovnat hodnoty GI stanovené pomocí kontinuálního monitorování glykemie a pomocí glukometru
4. Porovnat hodnoty GI u zdravých osob a u osob s diabetem 2. typu
5. Zjistit vliv perorálních antidiabetik na hodnotu glykemického indexu u osob s diabetem 2. typu

Vedlejší cíle:

6. Porovnat hodnoty GI stanovených u zdravých osob v různou denní dobu
7. Zjistit postprandiální vývoj glykemie a vývoj „rozšířeného glykemického indexu“ v intervalu 120, 150, 180 a 210 minut po konzumaci potravin u zdravých osob
8. Posoudit bezpečnost testování GI u osob s diabetem 1. typu
9. Posoudit hyperglykemizující sílu různých perorálních přípravků glukózy (bukální sprej, tablety, gel) za účelem snížení rizika hypoglykemie
10. Posoudit spolehlivost senzorů CGMS při dlouhodobém používání a přesnost kalibračních glukometrů

4 METODY

V této části jsou stručně rekapitulovány metody stanovení glykemického indexu u zdravých osob a u osob s diabetem 1. a 2. typu, které byly použity k dosažení hlavních cílů. Podrobnosti a metody k dosažení cílů vedlejších jsou uvedeny v příslušných abstraktech, na posterech a v publikacích „in extenso“.

Tabulka 3 uvádí přehled studií zaměřených na vyšetřování glykemického indexu potravin, na nichž se autorka této disertační práce podílela.

Tabulka 3 Přehled studií zaměřených na stanovení GI potravin, které byly provedeny na Ústavu fyziologie a na II. Interní klinice LFUP v Olomouci od roku 2004

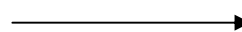
Studie	Rok	Testované potraviny	Osoby	N	Metoda	Publikace
DEGIF1	2004	Jablečná přesnídávka Hami, Rýžové chlebičky Racio, Jogurt Revital jahoda Olma, Hořká čokoláda „Studentská pečet“	Zdraví	20	Advance, CGMS	P1, P3, P5, P7
DEGIF2	2005	Jablečná přesnídávka Hami, Rýžové chlebičky Racio, Jogurt Revital jahoda Olma, Hořká čokoláda „Studentská pečet“	DM 1	20	CGMS	P5, P8
DEGIF3	2005	Jablečná přesnídávka Hami, Rýžové chlebičky Racio, Jogurt Revital jahoda Olma, Hořká čokoláda „Studentská pečet“	DM 2	16	CGMS	P5, P13
DEGIF4 (Rozšířené GI)	2007	Pšeničné chlebičky Racio s čokoládovou polevou, Hořká čokoláda (70% kakao), Bramb. kaše, rybí prsty, máslo, Oplatky Kolonáda, Rýžové chlebičky Racio s čokoládovou polevou, Rohlíky Penam 2ks (100 g), Meruňkové knedlíky s máslem, Rajská polévka, Med lipový	Zdraví	20	CGMS	P12
DEGIF5	2008	Žitný chléb s rostlinným tukem Rýžové chlebičky, Jogurt Florian jahoda Olma, Rohlíky se šunkou, Pšeničné chlebičky, Nápoj Revital active aloe vera Olma	Zdraví	20	CGMS	-
DEGIF6	2010	Raciolky sýrové, Pravé hořické trubičky čoko, Hořické bezlepkové sušenky, Jogurt Revital vanilka Olma, Pravé hořické trubičky dialife, Hořické sušenky dialife	Zdraví	19	CGMS	-

V další části této kapitoly jsou pro ilustraci uvedeny základní charakteristiky vybraných testovaných potravin (Tabulka 4) a osob (Tabulka 5 a 7), o nichž je pojednáno v hlavních studiích [P1, P3, P5, P7, P8, P13].

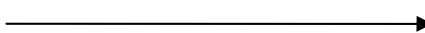
4.1 Testované potraviny

Při výběru potravin byly brány v potaz následující faktory: složení a výživová hodnota, chuťové vlastnosti a běžná dostupnost na trhu. Testované potraviny pocházely z různých skupin (ovocný výrobek, obilný výrobek, mléčný výrobek, pochutina). V základních studiích DEGIF1, DEGIF2, DEGIF3 byly se standardem (glukózou) testovány čtyři potraviny. Obrázek 4 až 8 ukazuje velikost originálního balení i velikost testované porce s obsahem 50g sacharidů. Testovaná osoba konzumovala tuto porci během pěti až deseti minut.

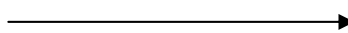
1. Standardní potravina – roztok čisté glukózy (Obrázek 4)



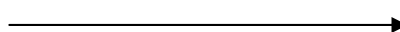
2. Jablečná přesnídávka Hami (Obrázek 5)



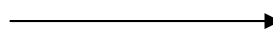
3. Rýžové chlebíčky Racio (Obrázek 6)



4. Jahodový jogurt Revital (Obrázek 7)



5. Hořká čokoláda Studentská pečeť (Obrázek 8)



Tabulka 4 Charakteristika testovaných potravin (hodnoty v testované porci) [P1, P3, P5, P7, P13]

Potravina	Porce	Sacharidy		Bílkoviny		Tuky		Energie celkem
	[g]	[g]	[kJ]	[g]	[kJ]	[g]	[kJ]	[kJ]
Glukóza (20%)	250,0	50,0	850,0	0,0	0,0	0,0	0,0	850,0
Jablečná přesnídávka Hami	277,8	5,0	850,0	0,6	10,2	0,6	23,4	883,6
Rýžové chlebičky Racio	60,3	50,0	850,0	4,8	81,6	0,7	27,3	958,9
Jogurt Revital jahoda Olma	312,5	50,0	850,0	10,6	180,2	6,6	257,4	1287,6
Hořká čokoláda Studentská pečeť	91,9	50,0	850,0	5,9	100,3	24,3	947,7	1898,0

4.2 Testované osoby

4.2.1 Zdraví probandi

K testování potravin se hlásili studenti Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, z nichž bylo vybráno 20 dobrovolníků. Po představení studie všichni účastníci podepsali informovaný souhlas schválený etickou komisí. Každý proband prodělal vstupní lékařskou prohlídku včetně laboratorního vyšetření metabolických parametrů (Tabulka 5).

Tabulka 5 Charakteristika zdravých probandů [P1, P3, P5, P7, P13]

Parametr	Průměr ± SE	Referenční rozmezí
N	20	n/a
Muži/ženy	6/14	n/a
Věk (min. – max.) [roky]	20-31	n/a
BMI [kg/m ²]	22 ± 3,1	<25
Puls [počet tepů/min]	74,0±5,7	60-90
Systolický krevní tlak [torr]	117,0±14,6	<130
Diastolický krevní tlak [torr]	76,0±7,9	<85
HbA1c [%] *	2,9±0,2	<4,0
C-peptid [ug/l]	1,4±0,5	1,1-5,0
Inzulin [mIU/l]	8,5±2,7	8,0-34,5
Celkový cholesterol [mmol/l]	4,5±0,8	<5
LDL- cholesterol [mmol/l]	2,3±0,7	1,2-2,6
HDL- cholesterol [mmol/l]	1,7±0,5	1,0-1,6
Triacylglyceroly [mmol/l]	1,0±0,6	0,8-1,6

* Poznámka: HbA1c je uveden dle kalibrace IFCC, převodní vztah ze škály NGSP zní: $IFCC = (NGSP - 2,15) / 0,915$.

Pro převod koncentrace C-peptidu do jednotek SI platí vzorec:
 $C-peptid [ug/l] \cdot 0,333 = C-peptid [umol/l]$.

Uspořádání studie u zdravých probandů

Na začátku studie proběhla edukace probandů v obsluze glukometrů Advance, Hypoguard, a CGMS monitorů. Probandi si nacvičili užívání glukometrů a zadávání glykemických hodnot do monitoru CGMS a byla simulována situace, kdy monitor hlásí alarm. Probandi byli poučeni jak pečovat o místo inzerce senzoru.

S ohledem na omezený počet CGMS monitorů, proběhla studie u zdravých probandů v 5 skupinách po 4 členech. V každé skupině byl dvěma probandům zaveden CGMS první generace a dvěma probandům CGMS Gold. CGMS senzor byl zaveden do oblasti hýždě a po inicializaci byl ponechán v podkoží po dobu 8 dní.

Probandům byl představen studijní protokol a režim následujícího týdne a byli vyzváni:

- aby co nejrychleji zkonsumovali testovanou potravinu spolu s 300 ml vody nebo neslazeného čaje na snídani (v době od 5 do 9 hodin ráno) nebo večeři (v době od 17 do 20 hodin) podle stanoveného plánu (viz tabulka). Požití dalšího jídla nebylo dovoleno v časovém intervalu dvou hodin od počátku konzumace.
- aby před zahájením konzumace zadali do monitoru funkci „food“
- aby si změřili, zaznamenali do protokolu a zadali do monitoru CGMS glykemii v čase 0 (začátek konzumace), 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 minut a zapsali čas dokončení konzumace do protokolu.
- aby přes noc (od večeře do snídaně) a 4 hodiny před večeří lačněli; příjem neslazených tekutin byl povolen podle přání probanda kromě poslední hodiny před konzumací testované potraviny a dvě hodiny po konzumaci.
- aby nepili alkohol a nekouřili
- aby zaznamenávali fyzickou aktivitu do protokolu
- aby zapsali jakékoliv odchylky od studijního plánu do protokolu

Každý proband obdržel 15 porcí potravin (to jest každou potravinu včetně glukózy třikrát) a schéma, které určovalo pořadí konzumace potravin (Tabulka 6)

Tabulka 6 Pořadí testovaných potravin u zdravých [P1, P3, P5, P7, P13]

Den	1	2	3	4	5	6	7	8
Snídane		Glukóza	Rýžové chlebičky	Čokoláda	Jablečná přesnídávka	Jahodový jogurt	Glukóza	Rýžové chlebičky
Večeře	Čokoláda	Jablečná přesnídávka	Jahodový jogurt	Glukóza	Rýžové chlebičky	Čokoláda	Jablečná přesnídávka	Jahodový jogurt

Po konzumaci poslední potraviny byl probandům odstraněn senzor a pomocí Com Station a Minimed Medtronic Solutions Software MMT 7310 v.3.0B (Northridge, USA) byla převedena data z CGMS monitoru do počítače. K převodu dat z glukometrů Advance byl použit Glucobalance software (Hypoguard, Woodbridge, VB). Před dalším zpracováním byla všechna data překontrolována a doplněna o případné chybějící údaje.

Na konci studie probandi vyplnili dotazník, jehož cílem bylo zjistit, která metoda pro ně byla pohodlnější a které by v budoucnu dali přednost.

4.2.2 Probandi s diabetem 2. typu

Z 35 oslovených osob s DM2 léčených perorálními antidiabetiky souhlasilo s účastí ve studii 21 osob. Studii ale ukončilo jen 19 probandů, neboť jedna probandka účast z osobních důvodů přerušila a jeden proband onemocněl. Další 3 probandi byli vyloučeni pro výpadek některých dat. Do statistické analýzy tak mohlo být zařazeno pouze 16 probandů (Tabulka 7). V této hodnocené skupině bylo 7 probandů léčeno stimulátory β -buněk, 3 metforminem, 3 kombinací metforminu a stimulátorů β -buněk a 3 byli léčeni kombinací metforminu a inzulínu. Dávky inzulínu zůstaly v průběhu studie nezměněny.

Probandi byli podrobně seznámeni s průběhem studie a před jejím zahájením podepsali informovaný souhlas schválený etickou komisí. Každý proband prodělal vstupní lékařskou prohlídku včetně laboratorního vyšetření metabolických parametrů.

Tabulka 7 Charakteristika probandů s DM2 [P13]

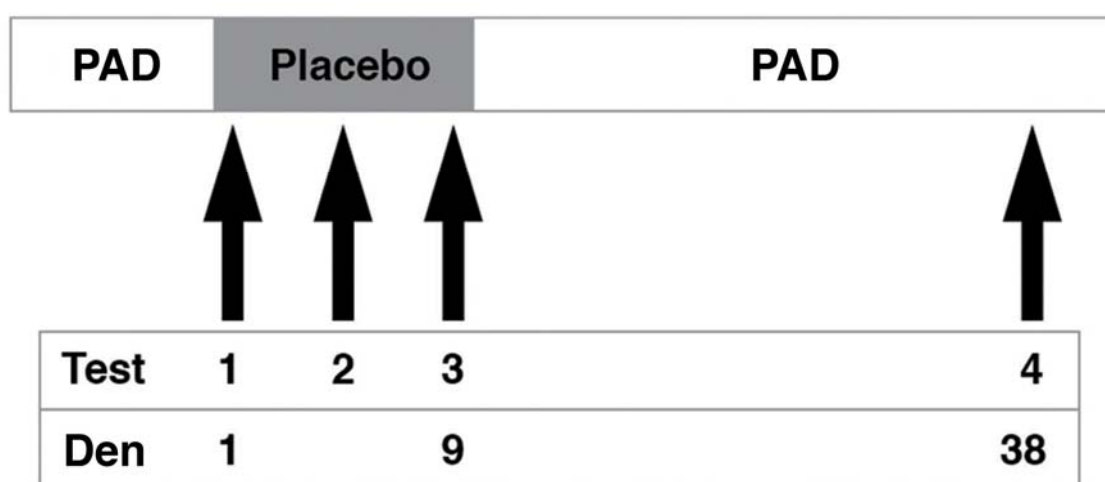
Parametr	Průměr \pm SE	Referenční rozmezí
N	16	n/a
Muži/ženy	4/12	n/a
Věk [roky]	56,7 \pm 2,3	n/a
Trvání diabetu [roky]	6,2 \pm 0,9	n/a
BMI [kg/m ²]	31,9 \pm 1,2	<25
Puls [počet tepů/min]	75 \pm 2,3	60-90
Systolický krevní tlak [torr]	141 \pm 2,6	<130
Diastolický krevní tlak [torr]	87 \pm 8,7	<85
HbA1c [%] * den 1	5,3 \pm 0,48	<4,0
HbA1c [%] * den 38	5,3 \pm 0,49	<4,0
C-peptid [ug/l]	3,55 \pm 0,4	1,1-5,0
Celkový cholesterol [mmol/l]	5,00 \pm 0,38	<5
LDL- cholesterol [mmol/l]	2,50 \pm 0,26	1,2-2,6
HDL- cholesterol [mmol/l]	1,25 \pm 0,09	1,0-1,6
Triacylglyceroly [mmol/l]	2,84 \pm 0,58	0,8-1,6

* Viz poznámka pod tabulkou 5

Uspořádání studie u osob s diabetem 2. typu

Podobně jako u zdravých probandů, proběhla na začátku studie edukace v obsluze glukometrů Advance a CGMS monitorů a ve vedení studijního protokolu. Probandům s DM2 byly dány stejné instrukce ke konzumaci potravin jako zdravým. Probandi si nacvičili užívání glukometrů a zadávání glykemických hodnot do monitoru CGMS a byla simulována situace, kdy monitor hlásí alarm. Probandi byli poučeni jak pečovat o místo inzerce senzoru.

U osob s DM2 studie trvala asi 40 dní (Obrázek 9). Na začátku a na konci této doby proběhly fáze testování potravin, během kterých probandi testovali stejné potraviny jako skupina zdravých. Kromě toho byl třikrát proveden test se smíšenou stravou.



Obrázek 9 Uspořádání studie u osob s DM2; den 1 – 9 odpovídá první fázi testování potravin, dnem 38 byla zahájena druhá fáze[P13]

Mixed Meal Test (test se smíšenou stravou)

U osob s DM2 byl rovněž proveden tzv. Mixed Meal Test (MMT), který pozůstával z konzumace 500 ml nápoje následujícího složení: 75 g sacharidů, 58 g tuků a 30 g bílkovin o celkové energetické hodnotě cca 4100 kJ. Tento test byl proveden nalačno celkem třikrát (den 2, den 9 a den 39) a jeho účelem bylo detailní posouzení dysfunkce β - buněk prostřednictvím stanovení koncentrací glukózy, c-peptidu, inzulinu v žilní krvi během 120 minut po konzumaci MMT. Podrobně jsou výsledky tohoto testu zpracovány v příložených publikacích [P4, P10].

První fáze testování potravin (Den 1-9)

Probandi testovali potraviny podobně jako skupina zdravých vždy na snídani a na večeři podle určeného schématu (Tabulka 8)

Tabulka 8 Pořadí testovaných potravin u osob s DM2

Den	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Snídaně		MMT	Glukóza	Rýžové chlebičky	Čokoláda	Jablečná přesnídávka	Jahodový jogurt	Glukóza	MMT
Test			1	1	2	3	2	3	
Večeře	Jablečná přesnídávka	Čokoláda	Jablečná přesnídávka	Jahodový jogurt	Glukóza	Rýžové chlebičky	Čokoláda	Rýžové chlebičky	Jahodový jogurt
Test	1	1	2	1	2	2	2	3	3

MMT – Mixed Meal Test

Den 1 – zavedení senzoru a inicializace CGMS, probandům byly předány testované potraviny v porcích obsahujících 50 g vstřebatelných sacharidů (celkem 15 porcí včetně standardní potraviny) a přesný počet placebo tablet.

Den 2 – začátek placebo fáze (všechny tablety PAD byly nahrazeny tabletami placebo)

Den 9 – konec placebo fáze a odstranění senzoru a obnova užívání PAD v původních dávkách

Druhá fáze testování potravin (Den 38-40)

Druhá fáze testování potravin začala přibližně za 5 – 6 týdnů po zahájení studie a trvala 3 dny. Na tyto 3 dny byl probandům opět zaveden senzor CGMS a každá potravina byla testována jednou (test 4). Během této fáze probandi užívali PAD jako obvykle.

Vstupní a výstupní vyšetření probandů

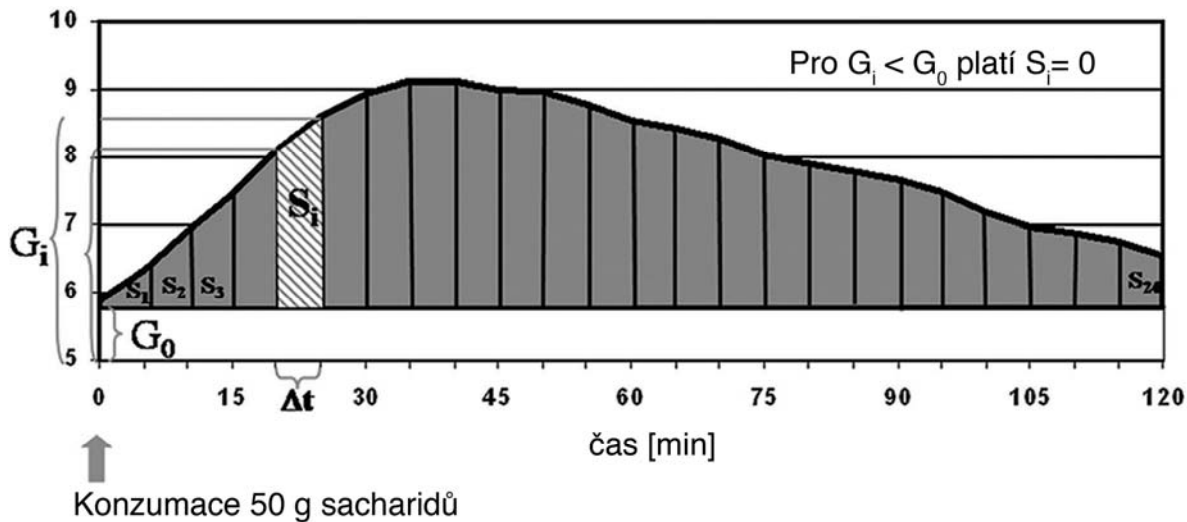
Ve skupině zdravých bylo provedeno kompletní vyšetření, které sestávalo z laboratorního vyšetření krve a moči a fyzikálního vyšetření, jehož součástí bylo měření antropometrických parametrů před začátkem testování potravin.

Ve skupině osob s DM2 bylo stejně jako u zdravých provedeno vstupní vyšetření a navíc výstupní vyšetření na konci studie.

4.3 Výpočet glykemického indexu ve skupině zdravých a ve skupině osob s DM 2

Glykemický index se vypočítá jako poměr plochy pod glykemickou křivkou (IAUC-Incremental Area Under the Curve) testované potraviny a plochy pod křivkou potraviny standardní v období 120 minut od začátku konzumace (Obrázek 10). U zdravých probandů se GI počítal vždy z průměru 3 testů testované i standardní potraviny.

$$GI = \frac{\text{Průměrná IAUC testované potraviny}}{\text{Průměrná IAUC standardní potraviny}} \cdot 100 [\%]$$



Obrázek 10 Výpočet inkrementální plochy pod křivkou (IAUC). $IAUC = \sum_{i=1, \dots, 24} S_i$, G_i = koncentrace glukózy v čase i ; G_0 = výchozí koncentrace glukózy; $\Delta t = 5 \text{ min}$ [P7, P13]

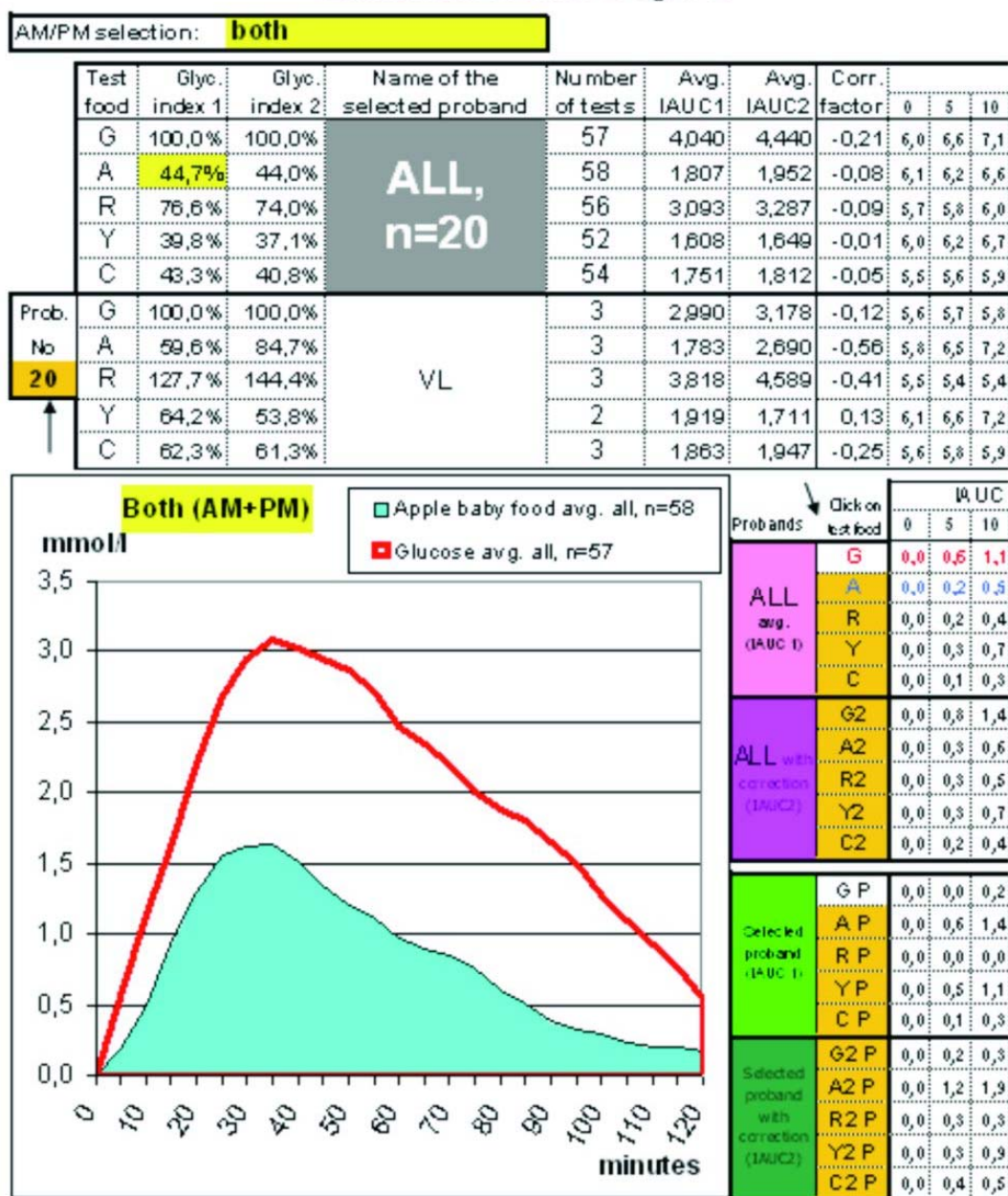
Stanovení GI z hodnot měřených na glukometrech

Z 9 hodnot koncentrace glukózy v kapilární plazmě v čase 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 a 120 minut měřených na glukometru Advance byly sestrojeny křivky IAUC. Testy, které nebyly kompletní, t.j. neobsahovaly 9 hodnot, byly vyloučeny. Rovněž byly vyloučeny testy, u kterých byla koncentrace glukózy v čase 0 vyšší než 7,0 mmol/l.

Stanovení GI z hodnot měřených CGMS

Ke kalkulaci GI bylo po stažení dat z monitoru CGMS pomocí Com Station do počítače použito programu DEGIF XL [A7, A8, P7]. Obrázek 11 ukazuje jeden spreadsheet programu DEGIF XL, kde je zachycen průběh glykemie po požití glukózy (červená křivka) a plocha pod křivkou po požití jablečné přesnídávky (modrozelená plocha) u probanda číslo 20. Vlevo nahoře jsou numerické hodnoty skupinových GI pro jednotlivé testované potraviny (G – glukóza, A – jablečná přesnídávka, R – rýžové chlebíčky, Y – jogurt jahoda, C – čokoláda), pod tím jsou hodnoty individuálních GI probanda číslo 20. Místo probanda 20 lze kliknutím myši zvolit kteréhokoliv jiného probanda a tak rychle získat přehled o individuálních glykemických indexech.

Statistical results DegifXL



Obrázek 11 Ukázka softwarového programu (Spread sheet) programu DEGIF XL; výpočet GI u jablečné přesnídávky [P5]

Z 25 hodnot koncentrace glukózy v kapilární plazmě v čase 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115 a 120 minut měřených přístrojem CGMS byly sestrojeny glykemické křivky, podle nichž byla vypočtena inkrementální plocha pod křivkou (IAUC). Vyloučeny byly testy s méně než 20 hodnotami a testy, u nichž hodnoty ISIG byly menší než 10nA.

Plochy pod glykemickou křivkou byly oběma metodami sestaveny u každého probanda pro každé testované jídlo – u zdravých probandů pro každou potravinu tři křivky - IAUC₁, IAUC₂, IAUC₃ a čtyři křivky pro každou potravinu - IAUC₁, IAUC₂, IAUC₃, IAUC₄ u probandů s DM2.

4.4 Statistická analýza

Ke zpracování výsledků byly použity MS Excel, softwarový program DEGIFXL, který je podrobně popsán v publikovaných pracech [A7, A8, P7] a statistický program SPSS v. 15.0. (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

4.4.1 Zdraví probandi

K porovnání glykemických indexů jednotlivých potravin stanovených stejnou metodou bylo při normálním rozložení dat použito analýzy rozptylu (ANOVA) a při nenormálním rozložení Mann-Whitneyho testu. K porovnání glykemických indexů stanovených u stejné potravin dvěma různými nezávislými metodami (metodou konvenční a metodou CGMS) bylo při normálním rozložení použito Studentova párového t-testu a při nenormálním rozložení neparametrického testu dle Wilcoxonova. $P < 0,05$ bylo považováno za statisticky významné.

4.4.2 Osoby s diabetem 2. typu

V případech, kde Shapiro-Wilkův test prokázal nenormální rozložení hodnot, byly ke statistickému porovnání použity neparametrické testy (Friedmannův test, Wilcoxonův test, Mann-Whitneův test).

Po kalkulaci GI u Testu 1, 2, 3, 4 bylo k porovnání GI použito Friedmannova testu a následně Wilcoxonova testu. K určení P byla provedena korekce dle Bonferroniho. Srovnání GI testu 4 a GI u zdravých bylo provedeno pomocí Mann-Whitneyova testu.

5 VÝSLEDKY

Výsledky jednotlivých dílčích úkolů (cílů) byly od roku 2005 průběžně prezentovány na odborných konferencích České diabetologické společnosti, Slovenské diabetologické společnosti, Německé diabetologické společnosti, Rumunské diabetologické společnosti, Evropské společnosti pro studium diabetu, Americké diabetologické asociace a na dalších národních a mezinárodních konferencích. Abstrakta sdělení byla publikována v odborných časopisech nebo ve sbornících nebo v elektronické podobě (viz příloha A1 – A32). Prezentace proběhla buď formou posterů (abstrakt A1 – A20 a Poster 1 – Poster 20), nebo přednášek (abstrakt A21 - A25), nebo formou publikace „published only“ (abstrakt A26 - A32).

V návaznosti na zmíněná kongresová a konferenční sdělení bylo připraveno 13 původních vědeckých publikací, které tvoří jádro této práce a jsou uvedeny „in extenso“ pod označením P1 – P13. Tyto práce obsahují podrobný popis metod a výsledků, které jsou v tomto průvodním textu popsány v kapitole 4 a 5 jen v základních rysech.

Tabulka 9 a tabulka 10 shrnují dosud publikované výsledky k jednotlivým cílům

1. Vypracovat metodu stanovení GI pomocí kontinuálního monitorování glykemie
2. Zjistit GI u vybraných druhů potravin u zdravých a u osob s diabetem 2. typu
3. Porovnat hodnoty GI stanovené pomocí kontinuálního monitorování glykemie a pomocí glukometru
4. Porovnat hodnoty GI u zdravých osob a u osob s diabetem 2. typu
5. Zjistit vliv perorálních antidiabetik na hodnotu glykemického indexu u osob s diabetem 2. typu
6. Porovnat hodnoty GI stanovených u zdravých osob v různou denní dobu
7. Zjistit postprandiální vývoj glykemie a vývoj „rozšířeného glykemického indexu“ v intervalu 120, 150, 180 a 210 minut po konzumaci potravin u zdravých osob
8. Posoudit bezpečnost testování GI u osob s diabetem 1. typu
9. Posoudit hyperglykemizující sílu různých perorálních přípravků glukózy (bukální sprej, tablety, gel) za účelem snížení rizika hypoglykemie
10. Posoudit spolehlivost senzorů CGMS při dlouhodobém používání a přesnost kalibračních glukometrů

Tabulka 9 Publikované výsledky – abstrakta v chronologickém pořadí a příslušné cíle

A	Autoři, název, časopis	Cíl
A1	Jelenová D, Chlup R, Chlupová K , Študentová H, Bartek J, Sečkař P, Zapletalová J. Stanovení glykemického indexu čokolády a jogurtu. <i>Diabet Metabol Endokrin Výž.</i> 2005; 8(Suppl 1):2(Abstrakt P33). http://www.tigis.cz/dmев/DMEV	1, 2
A2	Chlup R, Jelenová D, Chlupová K , Študentová H, Bartek J, Sečkař P, Zapletalová J. Bestimmung des glykämischen Indexes verschiedener Nahrungsmittel (Schokolade, Yoghurt) bei stoffwechselgesunden Probanden mittels Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). <i>Diabetes und Stoffwechsel.</i> 2005; 14(Suppl 1):59, (Abstrakt P129) http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/jahrestagung2005/	1, 2
A3	Chlup R, Jelenová D, Chlupová K , Zapletalová J, Bartek J. Function and accuracy of glucose sensors beyond their expiry date. <i>Diabetes</i> , 2005, 54 (Suppl 1): A138 (Abstrakt P560).	1,10
A4	Chlupová K , Kohnert KD, Heinke P, Augstein P, Chlup R, Salzsieder E. Resultate kontinuierlicher Glukosemessungen (CGMS) unter ambulanten Bedingungen zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung bei T2DM. <i>Diabetologie und Stoffwechsel.</i> 2006;1:S95(AbstraktP231). http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/jahrestagung2006/	1
A5	Chlup R, Jelenová D, Kudlová P, Bartek J, Nakládalová M, Sečkař P, Zapletalová J, Langová K, Pukowietz L, Chlupová K . Konventionelle Bestimmung des glykämischen Indexes verschiedener Nahrungsmittel (Schokolade, Apfelmuß, Reisbrot, Yoghurt) bei pumpenbehandelten Typ 1 Diabetikern. <i>Diabetologie und Stoffwechsel.</i> 2006; 1(Suppl 1): S154 (AbstractP421). http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/jahrestagung2006/	8
A6	Chlup R, Jelenová D, Chlupová K , Bartek J, Študentová H, Zapletalová J, Langová K, Chlupová L. Continuous Glucose Monitoring – A new effective approach to determine the glycemic index od foods (DEGIF1). <i>J Diabetes Sci Technol.</i> 2007; 1(2):334(Abstrakt 21); www.journalofdst.org/March2007	1,2
A7	Chlup R, Sečkař P, Kudlová P, Peterson K , Langová K, Bartek J. Demontrace nového softwarového programu DEGIFXL ke stanovení skupinového a individuálního glykemického indexu potravin pomocí CGMS. <i>Diab Metabol Endokrin Výž.</i> 2007; 10 /1:57(Abstrakt). www.tigis.cz/dmев	1,2
A21	Chlup R, Sečkař P, Zapletalová J, Langová K , Kudlová P, Peterson K , Bartek J, Hučíková J. DegifXL - a new software program for determination pf group-related and person-related glycemic indexes of foods by means of continuous glucose monitoring system CGMS. <i>Acta Diab Romana.</i> 2007;33/1: 351 (Abstrakt)	1,2
A8	Fajkusová Z, Sečkař P, Kudlová P, Hučíková J, Peterson K , Příbylová H, Matušková H, Fajkošová L, Langová K, Chlup R. Demonstration of new software program DegifXL4 for the determination of the glycaemic indices of foodstuffs. (Abstrakt); www.aidpit.org/abstracts/Abstracts2008.pdf	1,2
A9	Příbylová H, Matušková V, Fajkusová Z, Langová K, Peterson K , Kudlová P, Chlup R. Acceptance of long-lasting continuous glucose monitoring system (CGMS™) in persons with diabetes on insulin pumps. (Abstrakt); www.aidpit.org/abstracts/Abstracts2008.pdf	10
A10	Chlup R, Peterson K , Langová K, Zapletalová J, Příbylová H, Matušková V, Hučíková J, Kudlová P, Pallayová M. High correlation between hemoglobin A1c and average 1- to 3-month interstitial fluid glucose concentrations. <i>J Diabetes Sci Technol.</i> 2008 ;2(2):328(Abstrakt 26); http://www.journalofdst.org/March2008/	10
A11	Peterson K , Chlup R, Langová K, Zapletalová J, Příbylová H, Hučíková J, Jadviščoková T, Kudlová P, Pallayová M. Reduction of hemoglobin A1c resulting from 1 month of continuous glucose monitoring in persons with type 1 diabetes on Paradigm 722. <i>J Diabetes Sci Technol.</i> 2008, 2(2):328(Abstrakt 144). http://www.journalofdst.org/March2008/	8

A	Autoři, název, časopis	Cíl
A12	Chlup R, Matušková V, Fajkusová Z, Jadviščoková T, Pallayová M, Kudlová P, Peterson K , Langová K. Riziko lokálních komplikací při dlouhodobém používání senzoru CGMS. <i>Diab Metabol Endokrin Výž.</i> 2008; 11(Suppl 1):44(Abstract). www.tigis.cz/dmев	10
A13	Peterson K , Lippaiová N, Chlup R, Pallayová M, Langová K. Efficiency of simple algorithms for premeal boluses in high glycemic index meals in persons with type 1 diabetes mellitus using insulin pumps and transcutaneous sensors. <i>Diabetes.</i> 2008; 57(Suppl 1): A471(Abstract 1695-P).	8
A14	Chlup R, Matušková V, Jadviščoková V, Příbylová H, Kudlová P, Pallayová M, Langová K, Lippaiová N, Peterson K . Is prolonged insertion of transcutaneous sensors safe? <i>1st International Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, Prague, Czech Republic, February 27 - March 1, 2008 Program & Abstracts:75(Abstract)</i> www.kenes.com/attd2008	1,10
A15	Chlup R, Fajkusová Z, Matuskova V, Fajkosova L, Hucikova J, Pallayova M, Kudlova P, Zapletalova J, Luza J, Peterson K . Glycaemic index development in the course of 210 minutes after food intake in healthy volunteers. <i>1st International Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, Prague, Czech Republic, February 27 - March 1, 2008 Program & Abstracts:75 (Abstract);</i> www.kenes.com/attd2008	7
A16	Chlup R, Peterson K , Zapletalova J, Langova K, Seckar P, Kudlova P. Relation between glycemic index of ingested foods and mean plasma glucose concentration measured by CGMS in healthy persons. <i>2nd International Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, Athens, Greece, February 25 - 28, 2009 Abstracts:204(Abstract 204);</i> www.kenes.com/attd2009	10
A17	Chlup R, Doubravova B, Zapletalova J, Peterson K , Langova K, Bartek J. Accuracy of wavesense technology glucometer Linus in daily routine. <i>2nd International Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, Athens, Greece, February 25-28, 2009 Abstracts:126(Abstract 126);</i> www.kenes.com/attd2009	10
A19	Chlup R, Zapletalova J, Peterson K , Perera R, Langova K, Tancred A, Smital J, Příbylova H, Poljakova I. Impact of buccal glucose spray, liquid sugars and dextrose tablets on the evolution of plasma glucose concentration in healthy persons. <i>Diabetologia.</i> 2009; 52(Suppl 1):S319-320(Abstract 813).	9
A25	Chlup R, Příbylová H, Zapletalová J, Posker J, Hradilová Z, Kudlová P, Peterson K , Nakládalová M. Pokles koncentrace HbA1c při dlouhodobém kontinuálním monitoringu glykémie u osob s diabetem léčených inzulinovou pumpou nepřetrvává po jeho skončení. <i>Diab Metabol Endokrin Výž.</i> 2010; 13(Suppl 1): 28(Abstrakt).	10
A20	Peterson K , Chlup R, Zapletalová J, Kudlová P, Příbylová H, Bartek J: Weak relation between daily energy intake and mean plasma glucose concentration in healthy persons as assessed by continuous glucose monitoring. <i>Diabetes.</i> 2010; 59(Suppl 1): A467-A468 (Abstract 1787-P).	10

Tabulka 10 Publikované výsledky – publikace v chronologickém pořadí a příslušné cíle

P	Autoři, název práce, časopis	Cíl
P1	Chlup R, Jelenová D, Kudlová P, Chlupová K , Bartek J, Zapletalová J, Langová K, Chlupová L. Continuous glucose monitoring - A novel approach to the determination of the glycaemic index of foods (DEGIF1). <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes</i> . 2006; 114:68-74.	1,2,3
P2	Chlup R, Jelenová D, Chlupová K , Zapletalová J, Chlupová L, Bartek J. Function and accuracy of glucose sensors beyond their stated expiry date. <i>Diabetes Technol Ther</i> . 2006; 8(4):495-504.	1,10
P3	Chlup R, Zapletalová J, Jelenová D, Chlupová K , Bartek J, Řehořová J. Glykemický index hořké čokolády, ovocného jogurtu, jablečné přesnídávky a rýžových chlebičků u zdravých osob. <i>Diabetes a obezita</i> . 2006; 6(11): 103-112.	1,2
P4	Kohnert KD, Augstein P, Heinke P, Zander E, Peterson K , Freyse EJ, Salzsieder E. Chronic hyperglycemia but not glucose variability determines HbA1c levels in well-controlled patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2007;77(3):420-426	10
P5	Chlup R, Kudlová P, Peterson K , Slezáková L, Bartek J, Nakládalová M, Sečkař P, Zapletalová J, Langová K, Tancosová S, Doubravová B. Glykemický index potravin u osob s diabetem 1. a 2. typu a u zdravých. <i>Diabetes a obezita</i> . 2007; 13:78-89.	1, 2, 3, 8
P6	Chlup R, Peterson K , Kudlová P, Matušková V, Hučíková J, Zapletalová J, Novotný D. Vliv konvenčního a kontinuálního selfmonitoringu glykemie na koncentrace HbA1c u osob s diabetem léčených inzulínovou pumpou. <i>Diabetes a obezita</i> . 2008; 8(16):55-64.	10
P7	Chlup R, Sečkař P, Zapletalová J, Langová K, Kudlová P, Chlupová K , Bartek J, Jelenová D. Automated computation of glycemic index for foodstuffs using continuous glucose monitoring. <i>J Diabetes Sci Technol</i> . 2008; 2(1):67-75. http://www.journalofdst.org/January2008/	1,6
P8	Lippaiová N, Pallayová, Kuzmina G, Peterson K , Fajkošová L, Luža J. Safety Of New Algorithms for Premeal Insulin Boluses in High Glycaemic Index Meals in Persons with Type 1 Diabetes Mellitus Using Insulin Pumps. <i>Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub</i> . 2008; 152(1):73–77.	8
P9	Peterson K , Zapletalová J, Kudlová P, Matušková V, Bartek J, Novotný D, Chlup R. Benefits of three-month continuous glucose monitoring for persons with diabetes using insulin pumps and sensors. <i>Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub</i> . 2009; 153(1):47-51.	10
P10	Kohnert KD, Augstein P, Zander E, Heinke P, Peterson K , Freyse EJ, Hovorka R, Salzsieder E. Glycemic variability correlates strongly with postprandial beta-cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents. <i>Diabetes Care</i> . 2009; 32(6):1058-1062.	8
P11	Chlup R, Zapletalová J, Peterson K , Poljakova I, Lenhartova E, Tancred A, Perera R, Smital J. Impact of buccal glucose spray, liquid sugars and dextrose tablets on the evolution of plasma glucose concentration in healthy persons. <i>Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub</i> . 2009; 153(3):205-209.	9
P12	Chlup R, Peterson K , Zapletalová J, Kudlová P, Sečkař P. Extended prandial glycemic profiles of foods as assessed using continuous glucose monitoring enhance the power of the 120-Minute glycemic index. <i>J Diabetes Sci Technol</i> . 2010; 4(3):615-624 http://www.journalofdst.org/May2010 .	7
P13	Peterson K , Chlup R, Zapletalová J, Kohnert KD, Kudlová P, Bartek J, Nakládalová M, Doubravová B, Sečkař P. Influence of oral antidiabetic drugs on hyperglycemic response to foods as assessed by continuous glucose monitoring system – a pilot study. <i>J Diabetes Sci Technol</i> 2010, 4(4) 983-992 http://www.journalofdst.org/July2010/	4,5

Nejdůležitější výsledky studie DEGIF 1 a 5 jsou shrnuty v následující části této kapitoly.

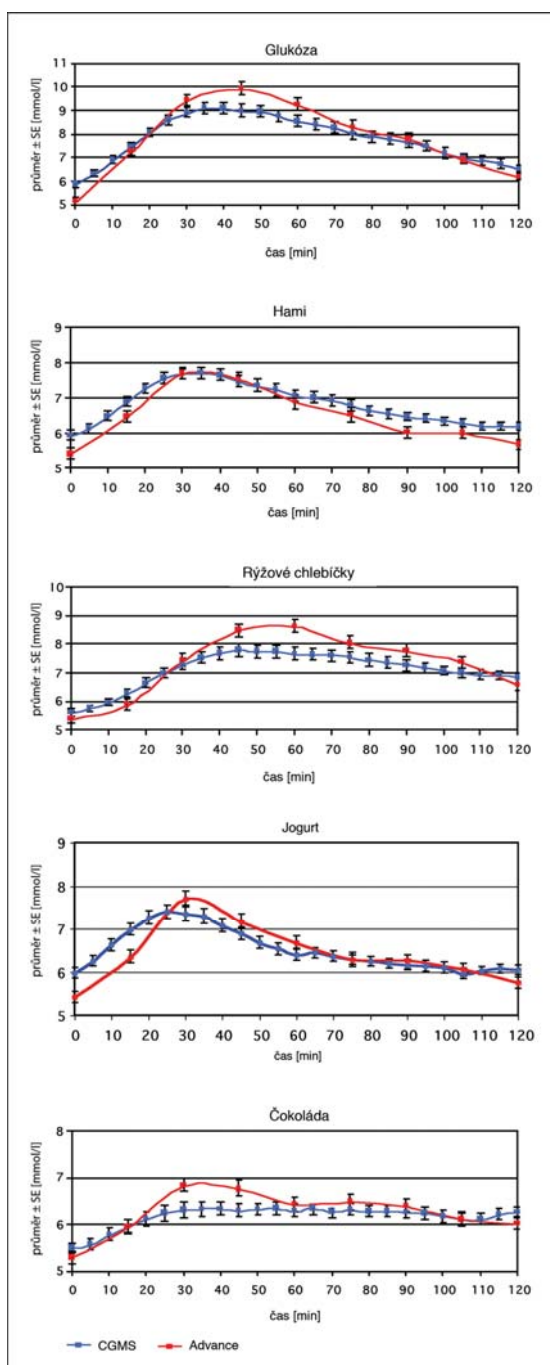
5.1 Zdraví probandi

Ve studii Degif 1 bylo celkem provedeno 300 testů, tedy 60 testů pro každou z 5 potravin, při současné aplikaci metody konvenční a CGMS metody ke stanovení GI [P1].

U konvenční metody bylo kompletních 285 testů (95%) a u metody CGMS splnilo požadavky k dalšímu zpracování 290 kompletních testů (97%).

Porovnání hodnot GI stanovených novou a klasickou metodou u zdravých probandů

U všech potravin byly za použití obou metod sestrojeny glykemické křivky, popisující vývoj postprandiální glykemie 120 minut po požití potravin (Obrázek 12).



Obrázek 12 Vývoj glykemie v období 120 minut po požití jednotlivých potravin při vyšetření glukometrem Advance a pomocí CGMS [P3].

Z křivek na Obrázku 12 byly vypočteny glykemické indexy. Hodnoty těchto glykemických indexů (stanovených při využití konvenční a CGMS metody) jsou shrnuty v tabulce 11.

Tabulka 11 Glykemické indexy [%] jednotlivých potravin stanovených konvenční metodou (glukometrem Advance) a pomocí CGMS u zdravých osob [P1]

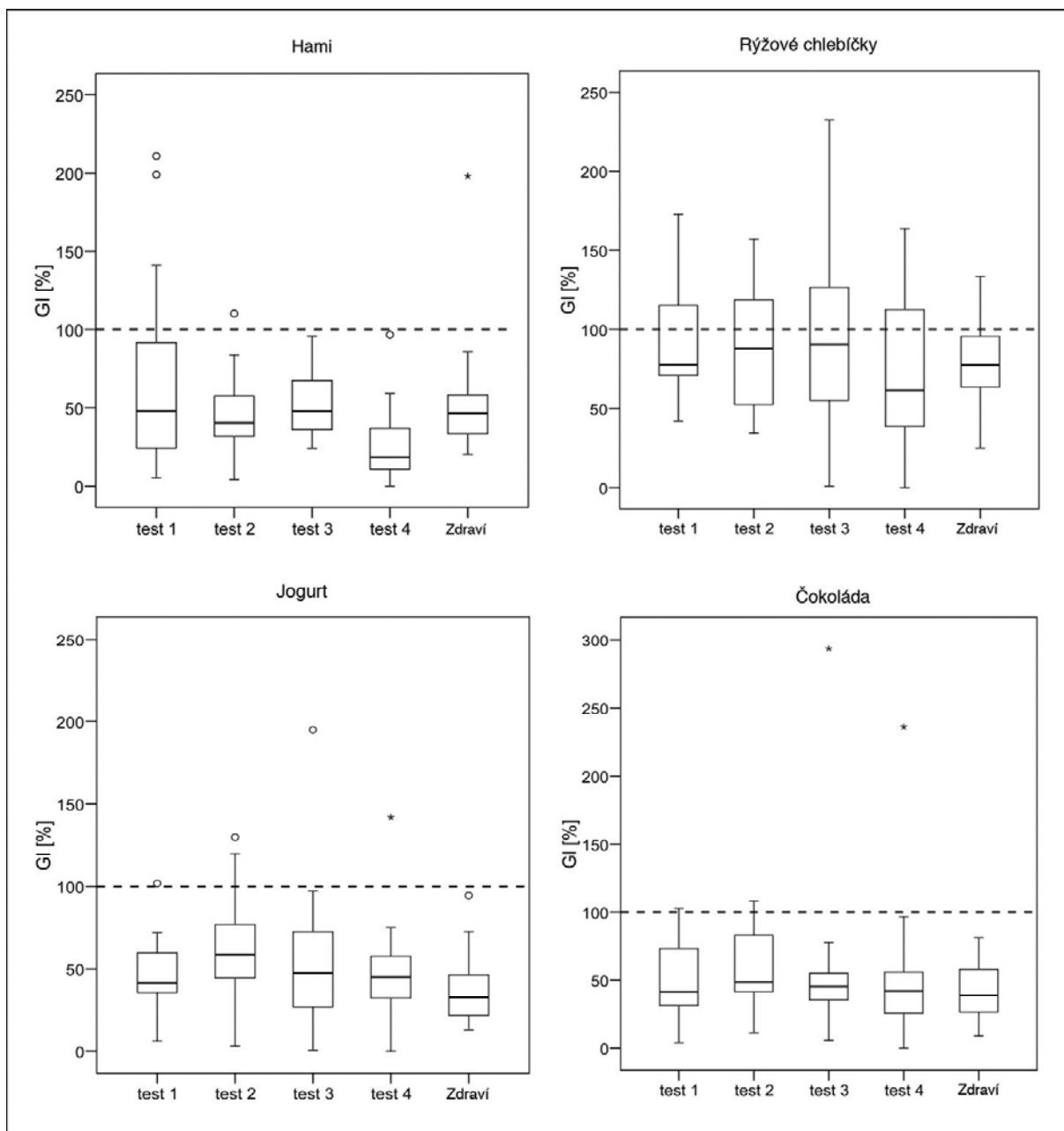
Potravina	Veličina	Glukometr Advance	CGMS	P
Glukóza	Medián	100	100	-----
	Průměr	100	100	
	SE	0	0	
	N	20	20	
Jablečná přesnídávka	Medián	40	47	0,356
	Průměr	46	54	
	SE	4,8	8,4	
	N	20	20	
Rýžové chlebičky	Medián	76	77	0,955
	Průměr	77	77	
	SE	4,6	6,3	
	N	20	20	
Jahodový jogurt	Medián	40	32	0,395
	Průměr	43	38	
	SE	4,5	4,8	
	N	20	20	
Hořká čokoláda	Medián	37	39	0,944
	Průměr	44	44	
	SE	5,0	4,9	
	N	20	20	

Vyhodnocení preferenčních dotazníků

Z odpovědí probandů na dotazy v preferenčním dotazníku vyplynulo, že 11 (55%) by v budoucnu upřednostnilo metodu CGMS z důvodu většího pohodlí a menší bolestivosti během jednotlivých testů, 7 (35%) probandů dalo přednost metodě konvenční kvůli nepřítomnosti přístroje s kabelem na těle a 2 (10%) nepocítovali velký rozdíl mezi oběma metodami [P1].

5.2 Porovnání hodnot GI u zdravých a u osob s diabetem 2. typu

Nebyly nalezeny statisticky signifikantní rozdíly mezi GI potravin u zdravých a u osob s diabetem 2. typu (Obrázek 13, Tabulka 12) [P1, P13]. Jedinou výjimkou byla jablečná přesnídávka, u které byla hodnota GI u testu 4 u diabetiků signifikantně nižší než hodnota GI u zdravých ($28 \pm 6,4\%$ vs. $54 \pm 8,4\%$, $p=0,002$).



Obrázek 13 Boxgrafy srovnávající GI jednotlivých potravin při testu 1 – 4 u osob s DM2 (test 4 při plné léčbě PAD) a u zdravých osob; o...odlehlá hodnota, *...extrémní hodnota. U Hami u testu 3 není zachycena 1 extrémní hodnota > 700%; u rýžových chlebiček u testu 3 není zachycena 1 extrémní hodnota > 1800%; u jogurtu není zachycena 1 extrémní hodnota > 400% [P13]

5.3 Osoby s DM 2. typu

Tabulka 12 shrnuje skupinové glykemické indexy u osob s DM2 u testu 1, testu 2, testu 3 a testu 4 a GI (průměr 3 testů) u zdravých osob.

Tabulka 12 Glykemické indexy [%] potravin u osob s DM2 a u zdravých [P13]

Potravina	Veličina	DM2 Test 1	DM2 Test 2	DM2 Test 3	DM2 Test 4	Signifikance ^a P	Zdraví probandi	Signifikance ^b P
Počet dní bez PAD		0-2	2-5	5-8	38-50 dní po opětném nasazení PAD		-----	
Glukóza	Medián	100	100	100	100		100	
	Průměr	100	100	100	100			
	SE							
	N	16	16	16	15			
Jablečná přesnídávka	Medián	48	41	48	21	0,012^c	47	0,002
	Průměr	70	47	96	28		54	
	SE	15,9	6,6	45,6	6,4		8,4	
	N	16	16	16	15		20	
Rýžové chlebičky	Medián	77	88	91	63	0,154	77	0,615
	Průměr	91	87	201	76		77	
	SE	9,0	9,2	113,3	11,7		6,3	
	N	16	16	16	15		19	
Jahodový jogurt	Medián	42	59	47	46	0,428	32	0,089
	Průměr	47	63	78	51		38	
	SE	5,5	8,8	25,8	7,8		4,8	
	N	16	16	16	15		20	
Čokoláda	Medián	41	49	45	44	0,098	39	0,790
	Průměr	48	58	58	56		44	
	SE	7,0	7,2	16,4	14,5		4,9	
	N	16	16	16	15		20	

^aFriedmannův test srovnávající GI testu 1, testu 2, testu 3 a testu 4, ^c test 3 versus test 4 (Test podle Wilcoxon)

^bMann-Whitneyův test srovnávající GI zdravých vs. test 4 u osob s DM2

Preprandiální hodnoty glykemie a průměrná denní glykemie

Analýza variability (ANOVA) neodhalila žádné statisticky signifikantní rozdíly mezi preprandiálními hodnotami glykemie (t.j. hodnotami na začátku konzumace v čase 0) u testu 1, 2, 3, 4 ani mezi průměrnými denními hodnotami glykemie ve dnech 2, 8 a 39 ($11,0 \pm 0,77$ mmol/l vs. $11,8 \pm 0,83$ mmol/l vs. $10,7 \pm 1,02$ mmol/l, průměr \pm SE).

Hodnoty HbA1c na začátku a na konci studie

Srovnání vstupních (den 1) a výstupních (den 38) hodnot HbA1c testem podle Wilcoxonu neukázalo statisticky signifikantní rozdíl ($5,3 \pm 0,48\%$ vs. $5,3 \pm 0,49\%$, průměr \pm SE).

Vliv perorálních antidiabetik na hodnotu glykemického indexu a velikost plochy pod křivkou u osob s diabetem 2. typu

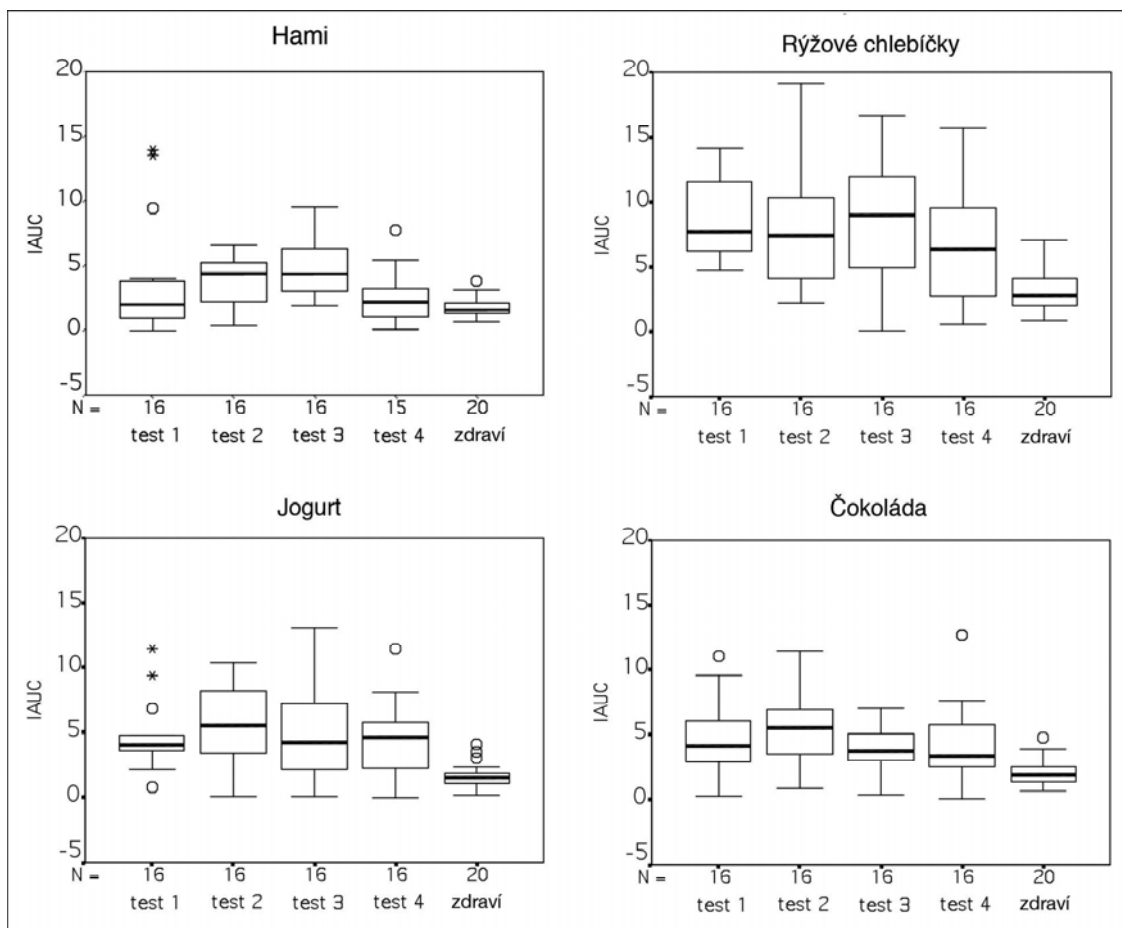
Srovnání skupinových hodnot GI u jednotlivých potravin testu 1, testu 2, testu 3 a testu 4 pomocí testu podle Wilcoxonu neukázalo statisticky signifikantní rozdíly (obrázek 13).

Na druhé straně však hodnocení výsledků GI u jednotlivých osob s DM 2. typu odhalilo osoby, u kterých se hodnota GI během placebo fáze (test 1, test 2, test 3) zvyšovala a při testu 4, tedy po opětovném nasazení PAD, se vrátila k původní hodnotě.

U 15 osob s DM 2. typu bylo porovnáno 60 párů hodnot GI stanovených u čtyř potravin (test 3 versus test 4). Snížení GI u testu 4 se objevilo u 36 z 60 párů (36/60): u 4 osob k tomuto snížení došlo u všech potravin (16/16), u 3 osob došlo ke snížení u tří potravin (9/12 t.j. u 3 osob bylo srovnáno 12 párů, z čehož u 9 párů došlo ke snížení GI), u 4 osob u dvou potravin (8/16) a u 3 osob toto snížení nastalo u jedné potraviny (3/12).

U každé potraviny bylo porovnáno 15 párů hodnot GI. Počet osob, u kterých došlo ke snížení glykemického indexu u testu 4 ve srovnání s testem 3 pro jednotlivé potraviny: u jablečné přesnídávky došlo ke snížení u 12 osob, tedy u 12 z 15 párů (12/15), u rýžových chlebíčků u 10 osob (10/15), u jahodového jogurtu u 8 osob (8/15) a u 6 osob u hořké čokolády (6/15).

Srovnání ploch pod glykemickou křivkou testů 1, 2, 3, 4 pro každou potravinu (obrázek 14) pomocí testu dle Wilcoxonu ukázalo statisticky signifikantní rozdíl pouze u jablečné přesnídávky. V tomto případě byla IAUC při testu 3 (tedy při léčbě placebem) větší než IAUC při testu 4 (tedy při léčbě plnou dávkou perorálních antidiabetik), a sice $4,4 \text{ mmol/l}\cdot\text{h}$ versus $2,2 \text{ mmol/l}\cdot\text{h}$, $P = 0,012$.



Obrázek 14 Boxgrafy srovnávající IAUC [mmol/l·h] jednotlivých potravin při testu 1 – 4 u osob s DM2 (test 4 při plné léčbě PAD) a u zdravých osob [P13]

5.4 Nový přístup ke stanovení glykemického indexu

Spolehlivost a bezpečnost systému CGMS pro kontinuální monitoring pomocí podkožního senzoru byla v průběhu stanovování glykemických indexu u zdravých osob neustále ověřována. Systém CGMS se ukázal jako spolehlivý [P2].

Rovněž byl hodnocen přínos CGMS pro zajištění kompenzace osob s diabetem 1. a 2. typu při testování potravin, zejména s ohledem na nutnost požití 50 glukózy jako standardu. Výsledky našich studií jsou příznivé [P4 P6, P9, P10]. Při použití vhodného algoritmu dávkování inzulínu při kontinuální podkožní aplikaci k dekompenzaci diabetu nedochází [P8]

Nezávisle na vyšetřování glykemických indexů byly testovány potravinové přípravky s obsahem glukózy určené pro zvládnutí hypoglykemie. Jako nejúčinnější se ukázal gel s obsahem glukózy, fruktózy a sacharózy [P11].

6 DISKUSE

Znalost glykemického indexu potravin patří k moderním trendům při sestavování optimální stravy jak u diabetiků, tak u zdravých.

Již v roce 1973 otevřel otázku hyperglykemizující síly potravin Otto (69), který prováděl měření na osobách se sníženou tolerancí glukózy a u osob s diabetem 2. typu. Pojem glykemický index potravin zavedl Jenkins (44) v roce 1981 za účelem lepší charakteristiky potravin s vysokým obsahem sacharidů.

V posledních desetiletích se glykemickým indexem potravin a jeho přínosem pro sestavování racionálních stravovacích doporučení zabývala řada autorů (5 - 13, 43 - 45, 92 - 96). Využití glykemického indexu zůstává předmětem odborných diskusí (35, 37).

V roce 1999 doporučily renomované organizace (WHO, FAO, ADA), aby se glykemický index potravin stal součástí nutričních tabulek a aby byly preferovány potraviny s nízkým glykemickým indexem. Dietní doporučení ADA z roku 2008 (1) uvádí, že v případě primární prevence DM2 není dostatek důkazů dokládající výhody potravin s nízkým GI, avšak v rámci sekundární prevence DM2 se doporučuje zohlednit nejen celkové množství sacharidů ve stravě, ale také GI potravin, a to s preferencí potravin s nízkým GI. I přes tato doporučení zůstává glykemický index u drtivé většiny potravinových výrobků na českém trhu bez povšimnutí.

Popularizace redukčních diet založených na konzumaci potravin s nízkým GI (12) nabízí myšlenku zařadit glykemický index do nutričních tabulek uváděných na potravinových výrobcích. Spotřebitel by tak byl kompletněji informován o vlastnostech potraviny a mohl tak podle potřeby přizpůsobovat svůj jídelníček. Skutečnou otázkou zůstává, jaký by byl přínos plošného uvádění hodnoty GI na obalech potravin. V roce 2008 provedla společnost Nielsen (41) průzkum veřejného mínění u 28 253 uživatelů internetu v Evropě, tichomořské Asii, Severní Americe a na Blízkém východě. Ukázalo se, že 24% spotřebitelů čte nutriční tabulky při každém nákupu a 37% spotřebitelů se o ně zajímá před koupí nového výrobku. Nejčastěji hledanou položkou je obsah tuku, následován celkovou energetickou hodnotou, obsahem konzervačních látek a obsahem cukru. Více než polovina (55%) respondentů této studie uvedla, že obsah nutričních tabulek zcela nechápe. V České republice se v současné době reálně jeví varianta uvádět GI na pouze výrobcích, jejichž výrobce o to projeví zájem. Příkladem by mohl být australský trh, kde existuje symbol nízkého glykemického indexu (62) který je vydáván pod záštitou Univerzity v Sydney. Označení výrobku tímto symbolem

zaručuje nejen nízký GI stanovený spolehlivou metodou, ale také malé množství tuku, soli, nízkou energetickou hodnotu a uspokojivý obsah vlákniny. Takto označený výrobek lze považovat za „zdravou“ variantu ve své kategorii.

Ze současných doporučení vyplývá, že znalost glykemického indexu potravin má smysl zejména pro osoby s diabetem. Potraviny s vysokým GI je vhodné použít k potlačení akutní hypoglykemie, naopak při každodenním stravování je vhodné preferovat potraviny s nízkým glykemickým indexem. Edukace osob s diabetem je prioritní, chceme-li docílit jisté samostatnosti diabetika a naučit ho činit správná stravovací rozhodnutí. Leckterý diabetik by se mohl domnívat, že díky příznivým účinkům dlouhodobé konzumace potravin s nízkým GI na kompenzaci diabetu, lze takovou potravinu jíst v neomezeném množství. Na tomto místě je tedy nutné zdůraznit, že znalost glykemického indexu potravin nemá smysl, pakliže nejsou zohledněny její zbývající nutriční vlastnosti. Všechny benefity glykemického indexu jsou přínosné jen při důsledném používání „selského rozumu“, např. při volbě mezi čokoládou a müsli tyčinkou: obě tyto potraviny mají nízký GI, avšak obsah tuků a dalších látek mluví ve prospěch müsli tyčinky.

V České republice se výzkumem glykemického indexu potravin zabývá Ústav fyziologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, kde tato práce vznikla. Od roku 2004 zde byl stanoven glykemický index u 28 potravin. U dvou z nich byla použita pouze konvenční metoda, t.j. stanovení postprandiální glykemie glukometrem, u čtyř potravin byla použita metoda konvenční a metoda pomocí CGMS. U zbývajících 22 potravin byl glykemický index stanoven pouze pomocí metody CGMS (Tabulka 13). Problematice glykemického indexu se dlouhodobě věnuje Fakultní nemocnice v Plzni - Lochotíně (88) a další pracoviště.

Tabulka 13 Glykemické indexy potravin vyšetřené na Ústavu fyziologie LFUP v Olomouci a na II. interní klinice FNOL u zdravých osob v letech 2004 – 2010

Č.	Potravina	GI [%] Průměr±SE	GI [%] Medián	Denní doba testu ^a	Publikace
1	Bílý chléb (veka) Penam	72±6,8	66	R, V	(18)
2	Cereální šřavnaté tyčinky FIT	100±10,6	87	R, V	(18)
3	Hořká čokoláda „Studentská pečet“	44±4,9	39	R, V	P1
4	Jablečná přesnídávka Hami	54±8,4	47	R, V	P1
5	Rýžové chlebičky Racio	77±6,3	77	R, V	P1
6	Jogurt Revital jahoda Olma	38±4,8	32	R, V	P1
7	Ravioli se sýrem	43±6,8	33	P	P12
8	Pšeničné chlebičky Racio s čokoládovou polevou	64±8,1	54	O	P12
9	Hořká čokoláda (70% kakao)	35±5,8	28	R, V	P12
10	Bramborová kaše, rybí prsty, máslo	94±13,7	85	P	P12

Č.	Potravina	GI [%] Průměr±SE	GI [%] Medián	Denní doba testu ^a	Publikace
11	Oplatky Kolonáda	78±13,2	56	O	P12
12	Rýžové chlebičky Racio s čokoládovou polevou	105±17,5	80	R,V	P12
13	Rohlíky Penam 2ks (100 g)	93±7,4	99	R,V	P12
14	Meruňkové knedlíky s máslem	75±12,8	47	P	P12
15	Rajská polévka	39±12,1	30	O	P12
16	Med lipový	77±8,4	77	R,V	P12
17	Žitný chléb Racio s rostlinným tukem Olivia	50±6,5	46	R,P,O,V	nepublikováno
18	Rýžové chlebičky (dongara)	100±7,7	95	R,P,O,V	nepublikováno
19	Jogurt Florian jahoda Olma	31±4,1	26	R,P,O,V	nepublikováno
20	Rohlíky Penam (2 x 50 g) se šunkou (120 g)	66±4,5	60	R,P,O,V	nepublikováno
21	Pšeničné chlebičky Racio	58±6,4	51	R,P,O,V	nepublikováno
22	Nápoj Revital active aloe vera Olma 500 ml	44±5,1	43	R,P,O,V	nepublikováno
23	Raciolky sýrové 90 g	80±8,3	75	R,P,O,V	nepublikováno
24	Pravé hořické trubičky čoko 51/2 ks	66±8,4	66	R,P,O,V	nepublikováno
25	Hořické bezlepkové sušenky 12 ks	69±9,2	63	R,P,O,V	nepublikováno
26	Jogurt Revital vanilka Olma 400 ml	45±5,0	43	R,P,O,V	nepublikováno
27	Pravé hořické trubičky Dialife 6 ks	42±4,9	44	R,P,O,V	nepublikováno
28	Hořické sušenky Dialife 11 ks	63±8,7	58	R,P,O,V	nepublikováno

^a GI vypočten z hodnot vyšetřených v uvedené dobu: R – ráno, P – poledne, O – odpoledne, V - večer

Současná metodika stanovení glykemického indexu na olomouckém pracovišti se od doporučení WHO z roku 1998 liší především (1) využíváním kontinuálního monitorování glykemie, (2) počtem testů u jedné osoby a počtem testovaných osob, (3) konzumací potravin v různou denní dobu (ke snídani, obědu, svačině a večeři).

1. Využití kontinuálního monitorování glykemie

Dle doporučení WHO se k určení glykemického indexu odebírají vzorky kapilární krve v intervalu 120 minut po konzumaci potravin u zdravých a 180 minut u osob s DM a koncentrace glukózy se určuje v plazmě. Systém CGMS firmy Minimed Medtronic prostřednictvím senzoru zavedeného do podkoží testuje intersticiální tekutinu. Hodnota koncentrace glukózy v intersticiální tekutině se ve srovnání s koncentrací glukózy v plazmě může o několik minut opožďovat - tzv. lag fáze (85). CGMS je minimálně 2x denně kalibrován hodnotou naměřenou na osobním glukometru. V případě, že glukometr měří koncentraci glukózy v plazmě (jako glukometry Advance použité v naší studii), odpovídají potom i hodnoty CGMS koncentraci v plazmě. Křivky na Obrázku 12 ukazují na shodný vývoj glykemie měřené na glukometru Advance a registrované v monitoru CGMS. Téměř shodný průběh těchto křivek svědčí o kvalitní kalibraci systému CGMS, nikoliv o shodě

koncentrace glukózy v intersticiu a v plazmě. Jinými slovy, CGMS nevydává hodnoty koncentrace glukózy v intersticiu, neboť registruje elektrický proud (ISIG), jehož intenzitu při kalibraci glukometrem převádí přímo na hodnoty koncentrace glukózy v plazmě.

V raných studiích jsme GI počítali u zdravých i u osob s DM2 v intervalu 120 minut po konzumaci potravin, abychom zachovali stejný protokol pro srovnání GI mezi těmito skupinami. S nabývajícím zkušenostmi jsme prodloužili sledovaný interval u zdravých ze 120 minut na 150, 180 a 210 minut a vypočetli tzv. „rozšířený glykemický index“, což se jeví jako přínosné [P12].

Zkušenosti se senzory CGMS jsme získávali v řadě studií od roku 2004 [A1 - A25, P1 – P13]. Do roku 2010 bylo na našem pracovišti (m.j. i díky spolupráci s Diabetologickým institutem „Gerhardt Katsch“ v Karlsburgu) zavedeno více než 400 senzorů. Využití CGMS umožňuje probandům testovat potraviny v domácím prostředí a nevyžaduje personál, který by musel být přítomen v laboratoři. Tato skutečnost může mít i negativní dopad na výsledky testování, protože v případě technických a jiných problémů není na místě zkušený pracovník a může snáze dojít k chybám při dodržování protokolu. Tyto případné problémy jsme omezili pečlivou několikahodinovou systematickou edukací a reedukací probandů. Každý proband měl možnost ve kteroukoliv denní i noční dobu telefonicky konzultovat všechny nejasnosti i technické problémy s edukátorkou, s lékařem nebo s technickým asistentem.

2. Počet testů a počet testovaných osob

Dle doporučení WHO se standardní potravina konzumuje třikrát a testovaná potravina pouze jednou. Dle našeho postupu se i testovaná potravina konzumuje třikrát a k výpočtu GI se používá průměr těchto tří testů.

WHO se konkrétně nevyjadřuje k počtu testovaných osob. Renomovaná skupina zabývající se stanovováním GI – pracoviště při Univerzitě v Sydney (Human Nutrition Unit, School of Molecular and Microbial Biosciences, University of Sydney) testuje glykemický index na 10 osobách.

Na našem pracovišti jsme testování potravin v jednotlivých studiích začínali se skupinou 24 – 26 osob (zdravé osoby nebo osoby s diabetem 2. typu), které konzumovaly potraviny po dobu jednoho týdne podle předem stanoveného jídelníčku. Z různých důvodů odpadlo v každé skupině asi 20 % osob a studii dokončilo 16 až 20 osob.

3. Konzumace potravin ke snídani obědu, svačině a večeři

WHO doporučuje stanovovat glykemický index po 10 – 12 hodinách lačnění (26). Abychom zjistili, jak se bude GI měnit v různou denní dobu, testovali jsme potraviny v době snídane (po minimálně 8 hodinách nočního lačnění) a na večeři (po 4 hodinách lačnění). Statistická analýza GI dvou různých potravin, které jsme stanovili pomocí glukometru u 10 zdravých osob neukázala signifikantní rozdíly v GI příslušné potraviny v době snídane a v době večeře (18). Ani analýza GI čtyř různých potravin stanovených u 20 zdravých osob pomocí CGMS však neukázala signifikantní rozdíly v GI v závislosti na denní době [P7]. Tyto naše výsledky se liší od pozorování Wolevera a Jenkinse. Wolever (93) ve zmíněné studii sledoval glykemickou odpověď na 2 potraviny (kukuřičné a ovesné cereálie) testované ke snídani nebo k obědu po standardizované snídani u 8 zdravých probandů a zjistil, že glykemická odpověď byla u obou jídel větší u snídane než u oběda. Jenkins (45) se zabýval vlivem 4 různých snídaní na glykemickou odpověď po standardním obědě ve studii na 7 zdravých osobách a zjistil, že snídane s nízkým glykemickým indexem snižuje glykemickou odpověď oběda. Na místě je tedy otázka, do jaké míry funguje teorie glykemického indexu, který se v experimentu určuje nalačno, v každodenním životě, tedy při konzumaci potravin v průběhu celého dne.

V dostupné literatuře se GI uvádí v procentech jako průměr \pm SD, respektive SE (27). V této práci se GI uvádí podle tohoto zvyku, nicméně s ohledem na nenormální rozložení hodnot v našem souboru se pracuje i s mediány a kvartily [P1, P12, P13]. Přehled hodnot medianů je uveden v Tabulce 14.

Problém, kterému je nutno věnovat pozornost jsou odlehlé a extrémní hodnoty GI. Dosud neexistuje jednotný přístup k tomu, jak s těmito hodnotami nakládat. My jsme ze statistického zpracování (při výpočtech skupinových GI) nejprve empiricky vyloučili hodnoty individuálních GI přesahující 500% [P12] a v posledních pracích již i hodnoty přesahující 200 % [P13]. Jejich frekvence je ojedinělá, obvykle nepřekračuje 3%. Domníváme se, že tyto extrémní hodnoty neodpovídají běžným fyziologickým procesům a mohou tak neodůvodněně zkreslit výsledek. Přesvědčivé vysvětlení tohoto postupu však zatím není uzavřeno.

Při hodnocení skupinových glykemických indexů se nepodařilo prokázat vliv PAD na hodnotu GI ani na velikost plochy pod křivkou [P13]. K tomuto nálezu mohla přispět příliš krátká placebo fáze a velká heterogenita souboru, ve kterém léčba probíhala různými antidiabetiky. Předpokládali jsme možnost, že se hodnoty GI během placebo fáze nezmění, jelikož GI odpovídá poměru plochy pod křivkou standardní potraviny k potravine testované a pokud by se obě plochy změnila stejnou měrou, výsledný poměr by zůstal stejný.

Porovnávali jsme tedy i jednotlivé IAUC, kde se signifikantně větší plocha pod křivkou na konci placebo fáze objevila pouze u jablečné přesnídávky. Na druhé straně, při individuálním vyhodnocení výsledků testů u jednotlivých osob se podařilo odhalit osoby, které zřetelně reagovaly na nahrazení PAD placebem. Srovnání průměrných denních glykemií před, na konci placebo fáze a 5 – 6 týdnů po opětovném nasazení PAD bylo bez signifikantních změn, což navozuje otázku možného selhání léčby PAD. Prezentované výsledky odpovídají úrovni pilotní studie dané problematiky. K dalšímu zkoumání vztahu GI a léčby PAD je zapotřebí většího souboru, ve kterém bude léčba PAD homogenní. Za zvážení rovněž stojí prodloužení doby vysazení PAD, respektive změna uspořádání studie, a to ve smyslu začátku testování GI až po určité době od vysazení antidiabetické léčby, např. po 7 – 10 dnech. Pokud by se podařilo zdokonalit tuto metodu, dalo by se do budoucna uvažovat o možném využití kontinuálního monitorování glykemie v kombinaci s vyšetřováním glykemického indexu potravin jako o metodě hodnotící účinnost léčby PAD.

Je zřejmé, že glykemický index má své místo v moderní dietologii. Za současného stavu poznání nejvíce ze znalosti glykemického indexu potravin mohou těžit osoby s diabetem a sportovci. Do budoucna je žádoucí vyjasnit vliv glykemického indexu konzumovaných potravin na incidenci civilizačních chorob. Ke zvýšení významu a praktické použitelnosti glykemického indexu by nepochybně mohlo přispět i sjednocení metodiky jeho stanovení. Perspektivně lze předpokládat, že tento ukazatel hyperglykemizující síly potravin najde místo v nutričních tabulkách na obalech většího množství potravinových výrobků.

7 ZÁVĚR

Hlavní cíle této práce byly splněny a publikovány v recenzovaných časopisech.

1. Byla vypracována nová metoda stanovení glykemického indexu potravin založená na kontinuálním monitorování glykemie. Touto metodou byl na olomouckém pracovišti dosud stanoven GI u zdravých osob u 26 potravin.
2. Tato nová metoda kontinuálního monitorování glykemie byla využita ke stanovení GI i u osob s DM2 u následujících potravin: jablečné přesnídávky Hami, rýžových chlebíčků Racio, jahodového jogurtu Revital a hořké čokolády Studentská pečeť.
3. Hodnoty GI stanovené paralelně pomocí kontinuálního monitorování glykemie a pomocí glukometru se signifikantně neliší (jablečná přesnídávka: $54 \pm 8,4$ vs. $46 \pm 4,8$; rýžové chlebíčky: $77 \pm 6,3$ vs. $77 \pm 4,6$; jogurt: $38 \pm 4,8$ vs. $43 \pm 4,5$; čokoláda: $44 \pm 4,9$ vs. $46 \pm 4,8$; průměr \pm SE, [%]).
4. Hodnoty GI se u zdravých a u osob s DM2 signifikantně neliší (rýžové chlebíčky: $77 \pm 6,3$ vs. $76 \pm 11,7$; jogurt: $38 \pm 4,8$ vs. $51 \pm 7,8$; čokoláda: $44 \pm 4,9$ vs. $56 \pm 14,5$). GI jablečné přesnídávky Hami je signifikantně vyšší u zdravých ve srovnání s DM2 ($54 \pm 8,4$ vs. $28 \pm 6,4$; $P=0,02$).
5. Hodnoty GI jmenovaných potravin se během vysazení PAD u osob s DM2 signifikantně nezměnily.

Bylo dosaženo rovněž cílů vedlejších:

6. Nebyl zjištěn žádný signifikantní rozdíl mezi GI stanoveném při konzumaci potravin ke snídani a GI stanoveném při konzumaci potravin k večeři.
7. Nově byl zaveden pojem rozšířený glykemický index, který hodnotí vývoj glykemie v období 150, 180 a 210 minut po konzumaci potravin. Podle vývoje glykemie v průběhu 210 minut po jídle lze potraviny rozdělit do 3 skupin: (1) potraviny, u kterých se glykemie vrátí k výchozí hodnotě do 120 minut, (2) potraviny, u kterých se glykemie vrátí k výchozí hodnotě během 210 minut a (3) potraviny, u kterých se glykemie do 210 minut, ještě nevrací k výchozí hodnotě, např. některé výrobky s obsahem čokolády. U potravin, u kterých se glykemie vrací k výchozí hodnotě až po 210 minutách byl zjištěn relativní vzestup „rozšířeného glykemického indexu“ (t.j. indexu za 150, 180 a 210 minut).

8. Bylo ověřeno, že při použití vhodných algoritmů dávkování inzulínu lze glykemický index bezpečně určovat i u osob s DM1, aniž by bylo mimořádné riziko dekompenzace po vypití 50 g glukózy.
9. S ohledem na zvýšení bezpečnosti osob s diabetem při testování GI, byl vyšetřen i hyperglykemizující efekt u tří perorálních přípravků glukózy (bukální sprej, tablety, gel), které jsou běžně dostupné. Nejlépe se osvědčil gel s obsahem glukózy, fruktózy a sacharózy.
10. Bylo ověřeno, že senzory CGMS spolehlivě fungují obvykle déle než 7 dní, a to i v případech, kdy jejich deklarované datum expirace bylo překročeno o více než 1 rok. Lokální komplikace se vyskytly jen ojediněle. Rovněž byla prověřena přesnost a spolehlivost glukometrů Advance, Hypoguard, Woodbridge, UK a Linus, Agametrix, Salem, CA, USA, které se osvědčily při kalibraci CGMS.

Tato práce otevírá možnost využití kontinuálního monitorování glykemie při stanovení glykemického indexu potravin. CGMS usnadňuje vyšetření GI v různou denní dobu, zapojuje větší počet probandů a umožňuje provedení většího množství testů během jedné testovací fáze jak u zdravých osob, tak u osob s DM1 nebo DM2.

K otevřeným otázkám zatím patří vyšetřování tzv. „rozšířeného glykemického indexu“, při němž je sledován vývoj postprandiální glykemie 210 minut po konzumaci potravin, a rovněž perspektiva využití změn ploch pod glykemickou křivkou (IAUC) a GI při hodnocení účinnosti perorálních antidiabetik.

8 SOUHRN

Glykemický index je ukazatel, který srovnává hyperglykemizující schopnost určité potraviny a potraviny standardní. Konvenčně se k jeho stanovení používá metod, které k určení vývoje glykemie po konzumaci potraviny využívají kapilární nebo venózní krve nebo plazmy.

Cílem předkládané práce bylo vypracovat novou metodu stanovení glykemického indexu potravin pomocí kontinuálního monitorování glykemie (CGMS), porovnat hodnoty glykemického indexu stanovené konvenční metodou s hodnotami GI stanovenými metodou CGMS a zjistit vliv denní doby, ve kterou byla potravina testována na hodnotu GI. Dále určit GI vybraných potravin u zdravých osob a u osob s diabetem 2. typu (DM2), zjistit rozdíly mezi GI těchto potravin u zdravých osob a u osob s DM2 a posoudit vliv perorálních antidiabetik na hodnoty GI a na postprandiální vývoj glykemie u osob s DM2.

Metoda: U 20 zdravých osob byly během týdne paralelně dvěma metodami (pomocí CGMS, Medtronic, Minimed a pomocí glukometru Advance, Hypoguard) testovány 4 potraviny (jablečná přesnídávka Hami hořká, rýžové chlebičky Racio a jahodový jogurt Revital, hořká čokoláda Studentská pečeť) ke snídani a večeři, u každého každá potravina třikrát, při čemž 1 porce obsahovala 50 g vstřebatelných sacharidů. U 16 osob s DM2 byla každá potravina testována ve dvou fázích, celkem čtyřikrát. První fáze trvala 9 dní, v této době dostávali probandi místo perorálních antidiabetik (PAD) placebo a s každou potravinou byly provedeny 3 testy (test 1, test 2, test 3). Po testu 3 byla léčba PAD obnovena v původních dávkách. Druhá fáze proběhla za 35 - 42 dní a trvala 3 dny. Druhý den této fáze byl proveden test 4. Jako standardní potravina byla použita glukóza. Pro každou potravinu byla vypočtena plocha pod glykemickou křivkou (IAUC) v období 120 minut po požití potraviny. U konvenční metody byla IAUC vypočtena z 9 hodnot koncentrace glukózy v kapilární plazmě vyšetřených v patnáctiminutových intervalech na glukometru Advance. U nové metody využívající kontinuální monitorování glykemie byla IAUC vypočtena z 25 hodnot stanovených v pětiminutových intervalech od počátku konzumace. U metody CGMS bylo k výpočtu GI využito softwarového programu DEGIF XL. Ve skupině zdravých byl u obou metod vypočítán průměrný GI pro každou potravinu a výsledky byly srovnány Mann-Whitney testem. Za signifikantní byl považován rozdíl $P < 0,05$. Průměrný GI u osob s DM2 při plné léčbě PAD byl srovnán s GI u zdravých osob.

Výsledky: Ke stanovení GI bylo ve skupině 20 zdravých osob s každou potravinou vyhodnoceno celkem 60 testů. Ve skupině 16 osob s DM2 byly s každou potravinou provedeny 4 testy a každý byl hodnocen samostatně, jelikož byly, s ohledem na vynechání PAD, prováděny za různých podmínek. Rozdíly mezi výsledky GI u zdravých u konvenční metody a CGMS nebyly signifikantní: jablečná přesnídávka: $54 \pm 8,4$ vs. $46 \pm 4,8$; rýžové chlebičky: $77 \pm 6,3$ vs. $77 \pm 4,6$; jogurt: $38 \pm 4,8$ vs. $43 \pm 4,5$; čokoláda: $44 \pm 4,9$ vs. $46 \pm 4,8$; průměr \pm SE, [%]. Průměrný GI potravin u zdravých byl srovnán s GI testu 4 (t.j. při plné dávce PAD) u osob s DM2. Jediný signifikantní rozdíl mezi hodnotami GI u zdravých a u osob s DM2 byl u jablečné přesnídávky: $54 \pm 8,4$ vs. $28 \pm 6,4$; $P=0,02$. Ke stanovení vlivu PAD na GI u osob s DM2 bylo s každou potravinou vyhodnoceno 64 testů. Rozdíly GI u jednotlivých potravin u testu 1, testu 2, testu 3 a testu 4 nebyly statisticky signifikantní. Srovnání IAUC testu 1, testu 2, testu 3 a testu 4 pro každou potravinu ukázalo statisticky signifikantní rozdíl pouze u jablečné přesnídávky, kde IAUC testu 3 byla větší než IAUC testu 4 ($4,38$ vs. $2,20$ mmol/l·h, $P = 0,012$). Rozdíly mezi průměrnými denními hodnotami glykemie dnů 2, 8 a 39 nebyly signifikantní.

Závěr: Nová metoda stanovení GI potravin pomocí CGMS se osvědčila u zdravých osob a u osob s DM2. Hodnoty GI stanovené pomocí kontinuálního monitorování glukózy a pomocí glukometru se neliší. Hodnoty GI u zdravých a u osob s DM2 se lišily u jedné ze čtyř testovaných potravin. Nebyl prokázán signifikantní vliv PAD na hodnoty GI a IAUC. Nepodařilo se prokázat rozdíly v GI při testování potravin při snídani a při večeři. Bylo zavedeno vyšetření „rozšířeného glykemického indexu“ potravin pro intervaly 150, 180 a 210 minut, které se jeví jako přínosné.

Summary

Glycemic index (GI) is a measure describing the hyperglycemic ability of a foodstuff in comparison to a standard food. Conventional determination of glycemic index is based on methods using capillary or venous blood for the measurements of glucose concentration.

The aim of this thesis was to develop a new method of glycemic index determination using continuous glucose monitoring system (CGMS) and to compare the GI results of this new method to the results of the conventional method. Furthermore, to determine the GI of selected foodstuffs in healthy persons and in persons with type 2 diabetes (T2DM), to assess the differences between the values of GI in healthy persons and in persons with T2DM and to assess the influence of oral antidiabetic drugs on the GI values and on the evolution of postprandial glycemia in persons with T2DM.

Methods: Portions of four different tested foods (apple baby food, puffed rice cookies, strawberry yogurt and dark chocolate with nuts and raisins) containing 50 g of available carbohydrates were eaten for breakfast and dinner in three replicates in each of 20 healthy volunteers. In 16 persons with T2DM each foodstuff was tested in four replicates in two periods. The first period lasted 9 days, during which were the OADs replaced by placebo pills, each foodstuff was tested three times in this period (test 1, test 2, test 3). The OADs were reintroduced in original dosage after test 3. The second test period followed 35 – 42 days later and lasted 3 days. During this period test 4 was performed with each foodstuff. Glucose was used as standard. The incremental area under the curve (IAUC) was calculated for each foodstuff 120 minutes after food consumption. Using the conventional method, plasma glucose (PG) curves were constructed from 9 PG values obtained by Glucometer Advance, Hypoguard, in 15-min intervals and, using CGMS, from 25 PG values determined in 5-min intervals. Software program DEGIF XL was used to calculate the GI from the CGMS values. Mann-Whitney test was applied to compare the GI values determined in healthy persons using the new and conventional method. $P < 0,05$ was considered significant. The average GI in healthy persons was compared to the GI in OAD treated persons with T2DM (test 4).

Results: A total of 60 tests were evaluated in 20 healthy persons. In the group of 16 persons with T2DM each foodstuff was tested four times and each test evaluated separately because the conditions were not steady with the regard to the OAD replacement. The differences in GI values in healthy persons between the new and the conventional method

were not significant: apple baby food: $54 \pm 8,4$ vs. $46 \pm 4,8$; puffed rice cookies: $77 \pm 6,3$ vs. $77 \pm 4,6$; yogurt: $38 \pm 4,8$ vs. $43 \pm 4,5$; chocolate: $44 \pm 4,9$ vs. $46 \pm 4,8$; mean \pm SE, [%].

The average GI of foods in healthy persons was compared to the GI value of test 4 (i.e. under full OAD dose) in persons with T2DM. The only significant difference was in apple baby food: $54 \pm 8,4$ vs. $28 \pm 6,4$; $P=0,02$. To determine the influence of OAD on the GI value, a total of 64 tests were evaluated. The differences in the GI values of test 1, test 2, test 3 and test 4 were not significant. The comparison of IAUC of test 1, test 2, test 3 and test 4 showed a significant difference only in apple baby food, where the IAUC of test 3 was larger than the IAUC of test 4 ($4,38$ vs. $2,20$ mmol/l·h, $P = 0,012$). The differences between average daily glycemia of days 2, 8 and 39 were not significant.

Conclusions: The new method of glycemic index determination has proven to work in healthy as well as in persons with T2DM. There is no difference in the GI values determined using CGMS and the GI values using glucometer. Out of four tested foodstuffs, only one had a significantly different GI value between healthy and persons with T2DM. No significant influence of OAD on GI and IAUC was demonstrated. The GI values resulting tests at breakfast and dinner did not differ significantly. The determination of „ extended glycemic index“ in 150, 180 and 210 intervals was introduced and it appears to be useful.

Zusammenfassung

Der glykämische Index (GI) beschreibt die hyperglykämisierende Auswirkung von bestimmten Nahrungsmitteln im Vergleich zum Standardnahrungsmittel. Konventionelle Bestimmung des glykämischen Indexes beruht auf Methoden, die zur Bestimmung der postprandialen Glykämie die Glukosekonzentration im kapillaren oder venösen Blut oder Plasma messen.

Ziel dieser Arbeit war es, eine neue Methode, die auf kontinuierlichen Glukosemessungen (CGMS) liegt, für die Bestimmung des glykämischen Indexes zu entwickeln, die Werte des mit der CGMS bestimmten GI mit den Werten der konventionellen Methode zu vergleichen und den Einfluss der Tageszeit auf den GI Wert zu bestimmen. Weiter, den GI verschiedener Nahrungsmittel bei gesunden und bei Typ 2 Diabetikern (T2DM) zu berechnen und die Auswirkung von oralen Antidiabetika (OAD) auf den glykämischen Index und auf den Verlauf von postprandialen Glykämie bei T2DM zu bestimmen.

Methodik: Bei 20 stoffwechselgesunden Probanden wurden parallel mit beiden Methoden (mittels CGMS Medtronic, Minimed und mit Glukometer Advance, Hypoguard) im Laufe einer Woche jeweils dreimal 4 je 50 g Kohlenhydrate enthaltende Nahrungsmittel zum Frühstück und zum Abendbrot gegessen (Apfelmuß, Reisbrot, Erdbeer-Yoghurt, Bitterschokolade). Bei 16 T2DM wurden die Nahrungsmitteln insgesamt viermal in 2 Phasen getestet. Die erste Phase hat 9 Tage gedauert, und die OAD wurden mit Placebo ersetzt, mit jedem Nahrungsmittel wurden 3 Tests (Test 1, Test 2, Test 3) durchgeführt. Nach Test 3 wurde die OAD Therapie erneut. Die zweite Phase hat nach 35-42 Tagen statt gefunden. Am zweiten Tag dieser Phase wurde Test 4 durchgeführt. Glukoselösung wurde als Standardnahrungsmittel benutzt. Für jede Mahlzeit wurde die Fläche unter der Glykämiekurve (IAUC) 120 Minuten nach dem Essen berechnet. Bei der konventionellen Methode war die IAUC aus 9 der in 15-min Intervallen mit Glukometer Advance gemessenen Glukosewerte berechnet. Bei der CGMS Methode wurde die IAUC von 25 der in 5-min Intervallen gespeicherten CGMS-Glukosekonzentrationen ausgerechnet. Das Softwareprogramm DEGIF XL wurde zur Berechnung des GI bei der CGMS Methode genutzt. In der Gruppe der gesunden Probanden wurde bei beiden Methoden der Durchschnitt von 3 Tests berechnet und die Ergebnisse wurden mit Mann-Whitney Test verglichen. $P < 0,05$ wurde als signifikant betrachtet. Der durchschnittliche GI bei gesunden Probanden wurde mit dem unter vollen OAD Therapie getesteten GI bei T2DM verglichen.

Ergebnisse: Zur Bestimmung des GI wurden bei 20 Gesunden mit jedem Nahrungsmittel 60 Tests ausgewertet. Bei T2DM wurden Test 1, Test 2, Test 3 und Test 4 einzeln beurteilt, da die Bedingungen durch den OAD Ersatz nicht gleich waren.

Die Unterschiede in den GI Ergebnissen zwischen der konventionellen und CGMS Methode waren nicht signifikant: Apfelmuß: $54 \pm 8,4\%$ vs. $46 \pm 4,8\%$; Reisbrot: $77 \pm 6,3\%$ vs. $77 \pm 4,6\%$; Yoghurt: $38 \pm 4,8\%$ vs. $43 \pm 4,5\%$; Bitterschokolade: $44 \pm 4,9\%$ vs. $46 \pm 4,8\%$; (Mittelwert \pm SE). Der einzige signifikanter Unterschied zwischen Gesunden und T2DM war bei Apfelmuß: $54 \pm 8,4\%$ vs. $28 \pm 6,4\%$; $P=0,02$. Zur Beurteilung der OAD Auswirkung bei T2DM wurden 64 Tests ausgewertet. Die Unterschiede in GI bei Test 1, Test 2, Test 3 und Test 4 waren nicht signifikant. Der Vergleich von IAUC bei Test 1, Test 2, Test 3 und Test 4 für jedes Nahrungsmittel war signifikant nur bei Apfelmuß, wo die IAUC von Test 3 signifikant größer als die IUAC von Test 4 war ($4,38$ vs. $2,20$ mmol/l·h, $P = 0,012$). Die Unterschiede zwischen den durchschnittlichen Tagesglykämiewerten am Tag 2, 8 und 39 waren nicht signifikant.

Schlußfolgerungen: Die neue Methode von GI Bestimmung mittels CGMS hat sie bei Gesunden so wie bei T2DM erwiesen. Die mit der CGMS erhaltene GI Werte unterscheiden sich nicht von den mit der konventionellen Methode erhaltenen Werten. Die GI Werte zwischen Gesunden und T2DM unterscheiden sich bei einem von vier getesteten Nahrungsmitteln unterschieden. Es wurden keine Unterschiede zwischen dem GI bei Frühstück vs. Abendbrot gefunden. Die Auswirkung von OAD auf den GI und IAUC wurde nicht bewiesen. Die Untersuchung vom so genannten „erweiterten glykämischen Index“ im Interval von 150, 180 und 210 Minuten wurde eingeführt und scheint förderlich zu sein.

9 LITERATURA

V textu jsou odkazy na jednotlivé reference uvedeny v kulatých závorkách

1. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008; 31(Suppl 1): S61-S78.
2. Arvidsson-Lenner R, Asp NG, Axelsen M, Bryngelsson S, Haapa E, Jarvi A, Karlstrom B, Raben A, Sohlstrom A, Thorsdottir I, Vessby B. Glycemic index. *Scandinavian Journal of Nutrition*. 2004; 48:84-89.
3. Aziz A. The glycemic index: methodological aspects related to the interpretation of health effects and to regulatory labeling. *J AOAC Int*. 2009; 92(3):879-887.
4. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, Brand-Miller JC. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87:627-637.
5. Blevins T.C. Professional Continuous Glucose Monitoring in Clinical Practice 2010. *J Diabetes Sci Technol*. 2010; 4(2):440-456.
6. Brand JC, Colagiuri S, Crossman S, Allen A, Roberts DC, Truswell AS. Low-glycemic index foods improve long-term glycemic control in NIDDM. *Diabetes Care*. 1991; 14(2):95-101.
7. Brand JC, Nicholson PL, Thorburn AW, Truswell AS. Food processing and the glycemic index. *Am J Clin Nutr*. 1985; 42:1192–1196.
8. Brand-Miller JC, Holt Susanna HA, Pawlak Dorota B, McMillan J. Glycemic index and obesity. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76(suppl):281S-285S.
9. Brand-Miller JC, Kaniz F, Middlemiss C, Bare M, Liu V, Atkinson F, Petocz P. Effect of alcoholic beverages on postprandial glycemia and insulinemia in lean, young, healthy adults. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(6):1545-1551.
10. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-Glycemic Index Diets in the Management of Diabetes. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2003; 26(8):2261-2267.
11. Brand-Miller J, McMillan-Price J, Steinbeck K, Caterson I. Dietary glycemic index: health implications. *J Am Coll Nutr*. 2009; 28(Suppl):446S-449S.
12. Brand-Miller J, Wolever TM, Foster-Powell K, Colagiuri S. All about the glycemic index. The new glucose revolution. New York, Marlowe & Company. 2003.
13. Brand-Miller JC. Postprandial glycemia, glycemic index, and the prevention of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(2):243-244.
14. Brouns F, Bjorek I, Frayn KN, Gibbs AL, Lang V, Slama G, Wolever TM. Glycaemic index methodology. *Nutr Research Rev*. 2005; 18:145-171.
15. Burani J, Longo PJ. Low-glycemic index carbohydrates: an effective behavioral change for glycemic control and weight management in patients with type 1 and 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2006; 32(1):78-88.

16. Burke LM, Collier GR, Hargreaves M. Muscle glycogen storage after prolonged exercise: effect of the glycemic index of carbohydrate feedings. *J Appl Physiol.* 1993; 75:1019-1023.
17. Champe PC, Harvey RA. Lippincott's illustrated reviews: Biochemistry, 2nd edition. Philadelphia, J.B. Lippincott Company. 1994.
18. Chlup R, Bartek J, Řezníčková M, Zapletalová J, Doubravová B, Chlupová L, Sečkař P, Dvořáčková S, Šimánek V. Determination of the glycaemic of selected foods (white bread and cereal bars) in healthy persons. *Biomed Papers.* 2004; 148(1):17-26.
19. Clapp JR. Diet, exercise and fetoplacental growth. *Arch Gynecol Obstet.* 1997; 1261:101-107.
20. Collier G, McLean A, O'Dea K. Effect of co-ingestion of fat on metabolic responses to slowly and rapidly absorbed carbohydrates. *Diabetologia.* 1984; 26:50-54.
21. Consensus Committee. Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care.* 2010; 3(Suppl 1):S98-S99.
22. DeMarco HM, Sucher KP, Cisar CJ, Butterfield GE. Preexercise carbohydrate meals: Application of glycemic index. *Med Sci Sports Exerc.* 1999; 31:164-170.
23. Donaldson CM, Perry TL, Rose MC. Glycemic index and endurance performance. *Int J Sport Nutr Exercise Metab.* 2010; 20:154-165.
24. Ebbeling CB, Leidig MM, Sinclair KB, Seger-Shippe LG, Feldman HA, Ludwig DS. Effects of an ad libitum low-glycemic diet on cardiovascular disease risk factors in obese young adults. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81:976-982.
25. Febbraio MA, Keenan J, Angus DJ, Campbell SE, Garnham AP. Preexercise carbohydrate ingestion, glucose kinetics, and muscle glycogen use: effect of the glycemic index. *J Appl Physiol.* 2000; 89:1845-1851.
26. Food and Agriculture Organization/World Health Organization: Carbohydrates in human nutrition: report of a Joint FAO/WHO expert consultation. *FAO Food and Nutrition Paper.* 1998; 66:1-140.
27. Foster-Powell K, Holt S HA, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and load values: 2002. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76:5-56.
28. Franz MJ. Is there a role for the glycemic index in coronary heart disease prevention or treatment? *Curr Atheroscler Rep.* 2008; 10(6):497-502.
29. Franz MJ. The argument against glycemic index: what are the other options? *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme.* 2006; 11:57-72.
30. Frati AC, Iniestra F, Ariza CR. Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care.* 1996; 9:112-118.
31. Frayn KN, Whyte PL, Benson HA, Earl DJ, Smith HA. Changes in forearm blood flow at elevated ambient temperature and their role in the apparent impairment of glucose tolerance. *Clin Sci.* 1989, 76: 323-328.
32. Galeone C, Pelucchi C, Maso LD, Negri E, Talamini R, Montella M, Ramazzotti V, Bellocchio R, Franceschi S, La Vecchia C. Glycemic index, glycemic load and renal cell carcinoma risk. *Ann Oncol.* 2009; 20(11):1881-1885.

33. Gibney JM, Vorster HH, Kok FJ. Introduction to human nutrition. Oxford, Blackwell Science Ltd.2003.
34. Gross TM, Mastrototaro JJ. Efficacy and reliability of the Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther.* 2000; 2:19-26.
35. Hare-Bruun H, Nielsen BM, Grau K, Oxlund AL, Heitmann BL. Should glycemic index and glycemic load be considered in dietary recommendations? *Nutr Rev.* 2008; 66(10):569-590.
36. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. The effect of high- and low-glycemic index energy restricted diets on plasma lipid and glucose profiles in type 2 diabetic subjects with varying glycemic control. *J Am Coll Nutr.* 2002; 21(2):120-127.
37. Hermansen ML, Eriksen NM, Mortensen LS, Holm L, Hermansen K. Can the Glycemic Index (GI) be used as a tool in the prevention and management of Type 2 diabetes? *Rev Diabet Stud.* 2006; 3(2):61-71.
38. Hodge AM, English DR, O'Dea K, Giles GG. Glycemic index and dietary fiber and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27(11):2701-2706.
39. Homa K, Majkowska L. Difficulties in interpreting HbA (1c) results. *Pol Arch Med Wewn.* 2010; 120(4):148-154.
40. <http://www.glycemicindex.com/> The official website of the glycemic index and GI database. Staženo dne 25.5.2010.
41. <http://www.nielsen.com/> September 2008 Consumers and nutritional labeling. A global Nielsen report. Staženo dne 25.5.2010.
42. Järvi AE, Karlström BE, Granfeldt YE, Björck IE, Asp NG, Vessby BO. Improved glycemic control and lipid profile and normalized fibrinolytic activity on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.*1999; 22(1):10-18.
43. Jenkins DJ, Wolever TM, Jenkins AL, Thorne MJ, Lee R, Kalmusky J, Reichert R, Wong GS. The glycaemic index of foods tested in diabetic patients: a new basis for carbohydrate exchange favouring the use of legumes. *Diabetologia.* 1983; 24:257-264.
44. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman AC, Jenkins AL, Goff DV. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34(3)362-366.
45. Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH, Griffiths C, Krzeminska K, Lawrie JA, Bennett CM, Goff DV, Sarson DL, Bloom SR. Slow release dietary carbohydrate improves second meal tolerance. *Am J Clin Nutr.* 1982; 35:1339-1346.
46. Jiao L, Flood A, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Stolzenberg-Solomon R. Glycemic index, carbohydrates, glycemic load, and the risk of pancreatic cancer in a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(4):1144-1151.
47. Jozsi AC, Trappe TA, Starling RD, Goodpaster B, Trappe SW, Fink WJ, Costill DL. The influence of starch structure on glycogen resynthesis and subsequent cycling performance. *Int J Sports Med.* 1996; 17:373-378.
48. Kalogeropoulou D, Lafave L, Schweim K, Gannon MC, Nuttall FQ. Leucine, when ingested with glucose, synergistically stimulates insulin secretion and lowers blood glucose. *Metabolism.* 2008; 57(12):1747-1752.
49. Kelly S, Frost G, Whittaker V, Summerbell C. Low glycaemic index diets for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18; (4):CD004467.

50. Kiens B, Raben AB, Valeur A-K, Richter EA. Benefit of dietary simple carbohydrates on the early post exercise muscle glycogen repletion in male athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1990; 22:S88.
51. Klonoff DC. A review of continuous glucose monitoring technology. *Diabetes Technol Ther.* 2005; 7:770-775.
52. Lajous M, Boutron-Ruault MC, Fabre A, Clavel-Chapelon F, Romieu I. Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(5):1384-1391.
53. Leeman M, Ostman E, Björck I. Vinegar dressing and cold storage of potatoes lowers postprandial glycaemic and insulinaemic responses in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59:1266-1271.
54. Liljeberg H, Björck I. Delayed gastric emptying rate may explain improved glycaemia in healthy subjects to a starchy meal with added vinegar.” *Eur J Clin Nutr.* 1998; 52(5): 368-371.
55. Livesey G. Approaches to health via lowering postprandial glycemia. *Br J Nutr.* 2002; 88:741–744.
56. Ludwig DS. Dietary glycemic index and obesity. *J Nutr.* 2000; 130(suppl):280S-283S.
57. Ludwig DS, Majzoub JA, Al-Zahrani A, Dallal GE, Blanco I, Roberts SB. High glycemic index foods, overeating and obesity. *Pediatrics.* 1999; 103:E261-E266.
58. Ma Y, Olendzki BC, Merriam PA, Chiriboga DE, Culver AL, Li W, Hébert JR, Ockene IS, Griffith JA, Pagoto SL. A randomized clinical trial comparing low-glycemic index versus ADA dietary education among individuals with type 2 diabetes. *Nutrition.* 2008; 24(1): 45-56.
59. Malkova D, Evans RD, Frayb KN, Humphreys SM, Jones PR, Hardman AE. Prior exercise and postprandial substrate extraction across the human leg. *Am J Physiol.* 2000; 279:E1020-E1028.
60. Meyer K, Kushi L, Jacobs D, Slavin J, Sellers T, Folsom A. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71:921-930.
61. Mikines KJ, Sonne B, Farrell PA, Tronier B, Galbo H. Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans. *Am J Physiol.* 1988; 254:E248-E259.
62. Mitchell HL. The glycemic index concept in action. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(suppl):244S-246S.
63. Monro JA, Shaw M. Glycemic impact, glycemic glucose equivalents, glycemic index, and glycemic load: definitions, distinctions, and implications. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(suppl):237S-243S.
64. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2008; 99(3):434-441.
65. Mullholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Glycemic index, glycemic load, and risk of digestive tract neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89:568-576.
66. Newsholme P, Bender K, Kiely A, Brennan L. Amino acid metabolism, insulin secretion and diabetes. *Biochem Soc Trans.* 2007; 35: 1180-1186.

67. Nuttall FQ, Mooradian AD, Gannon MC, Billington C, Krezowski P. Effect of protein ingestion on the glucose and insulin response to a standardized oral glucose load. *Diabetes Care*. 1984; 7:465-470.
68. Nuttall FQ, Schweim KJ, Gannon MC. Effect of orally administered phenylalanine with and without glucose on insulin, glucagon and glucose concentrations. *Horm Metab Res*. 2006; 38(8):518-523.
69. Otto H, Bleyer G, Pennartz M, Sabin G, Schauburger G and Spaethe R. Kohlenhydrataustausch nach biologischen Äquivalenten. *Diätetik bei Diabetes mellitus*, ed. R Spaethe. 41-50. Bern Stuttgart Wien: Verlag Hans Huber;1973.
70. Pal A, Farmer AJ, Dudley C, Selwood MP, Barrow BA, Klyne R, Grew JP, McCarthy MI, Gloyn AL, Owen KR. Evaluation of serum 1,5 anhydroglucitol levels as a clinical test to differentiate subtypes of diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33(2):252-257.
71. Pearce KL, Noakes M, Keogh J, Clifton PM. Effect of carbohydrate distribution on postprandial glucose peaks with the use of continuous glucose monitoring in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87:638-644.
72. Pereira MA, Swain J, Goldfine A, Rifai N, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA*. 2004; 292:2482-2490.
73. Radin RG, Palmer JR, Rosenberg L, Kumanyika SK, Wise LA. Dietary glycemic index and load in relation to risk of uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2010; (5):1281-1288.
74. Randi G, Ferraroni M, Talamini R, Garavello W, Deandrea S, Decarli A, Franceschi S, La Vecchia C. Glycemic index, glycemic load and thyroid cancer risk. *Ann Oncol*. 2008; 19(2):380-383.
75. Riccardi G, Rivellese AA, Giacco R. Role of glycemic index and glycemic load in the healthy state, in prediabetes, and in diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(1):269S-274S.
76. Rizkalla SW, Taghrid L, Laromiguiere M, Huet D, Boillot J, Rigoir A, Elgrably F, Slama G. Improved plasma glucose control, whole-body glucose utilization, and lipid profile on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic men: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2004; 27(8):1866-1872.
77. Ross SW, Brand J, Thorburn A, Truswell A. Glycemic index of processed wheat products. *Am J Clin Nutr*. 1987; 46:631-635.
78. Rossi M, Lipworth L, Polesel J, Negri E, Bosetti C, Talamini R, McLaughlin JK, La Vecchia C. Dietary glycemic and glycemic load and risk of pancreatic cancer: A case – control study. *Ann Epidemiol*. 2010; 20:460-465.
79. Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, Stampfer MJ, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care*. 1997; 20:342-356.
80. Salmeron J, Manson J, Stampfer M, Colditz G, Wing A, Willett W. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-independent diabetes mellitus in women. *JAMA*. 1997; 277: 472-477.
81. Sieri S, Pala V, Brighenti F, Pellegrini N, Muti P, Micheli A, Evangelista A, Grioni S, Contiero P, Berrino F, Krogh V. Dietary glycemic index, glycemic load, and the risk of breast cancer in an Italian prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2007; (4):1160-1166.

82. Siler SQ, Neese RA, Christiansen MP, Hellerstein MK. The inhibition of gluconeogenesis following alcohol in humans. *Am J Physiol.* 1998; 275:E897-E907.
83. Siu PM, Wong SHS. Use of the Glycemic Index: Effects on Feeding Patterns and Exercise Performance. *J Physiol Anthropol Appl Hum Sci.* 2004; 23(1):1-6.
84. Slama G, Elgrably F, Kabir M, Rizkalla SW. Role of low-glycemic-index foods in improving overall glycemic control in type 1 and type 2 diabetic patients and correcting excessive postprandial hyperglycemia. *Horm Metab Res.* 2006; 38(7):465-468.
85. Stevens J, Kyungmi A, Juhaeri, Houston D, Steffan L, Couper D. Dietary fiber intake and glycemic index and the incidence of diabetes in African-American and white adults. *Diabetes Care.* 2002; 25:1715-1721.
86. Stout PJ, Peled N, Erickson BJ, Hilgers ME, Racchini JE, Hoegh TB. Comparison of glucose levels in dermal interstitial fluid and finger capillary blood. *Diabetes Technol Ther.* 2001; 3:81-90.
87. Thomas DE, Brotherhood JR, Brand JC. Carbohydrate feeding before exercise: effect of glycemic index. *Int J Sports Med.* 1991; 12:180-186.
88. Toeller M, Buyken AE, Heitkamp G, Cathelineau G, Ferriss B, Michel G, EURODIAB IDDM Complications Study Group. Nutrient intake as predictors of body weight in European people with type 1 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25:1815-1822.
89. Visek J, Zourek M, Lacigova S, Rusavy Z. Influence of fiber on glycemic index of enteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 2007; 31(6):491-495.
90. Wallace AJ, Eady SL, Willis JA, Scott RS, Monro JA, Frampton CM. Variability in measurements of blood glucose response to foods in human subjects is not reduced after a standard breakfast. *Nutr Res.* 2009; 29(4):238-243.
91. Wallace AJ, Willis JA, Monro JA, Frampton CN, Hederley DI, Scott RS. No difference between venous and capillary blood sampling and the Minimed continuous glucose monitoring system for determining the blood glucose response to food. *Nutr Res.* 2006; 26:403-408.
92. Welch I, Hill B, Read N. Duodenal and ileal lipid suppresses postprandial blood glucose and insulin responses in man: possible implications for the dietary management of diabetes mellitus. *Clin Sci.* 1987; 72:209-216.
93. Wolever TM, Bolognesi C. Source and amount of carbohydrate affect postprandial glucose and insulin in normal subject. *J Nutr.* 1996; 126:2798-2806.
94. Wolever TM, Brand-Miller JC, Abernethy J, Astrup A, Atkinson F, Axelsen M, Björck I, Brighenti F, Brown R, Brynes A, Casiraghi MC, Cazaubiel M, Dahlqvist L, Delport E, Denyer GS, Erba D, Frost G, Granfeldt Y, Hampton S, Hart VA, Hätönen KA, Henry CJ, Hertzler S, Hull S, Jerling J, Johnston KL, Lightowler H, Mann N, Morgan L, Panlasigui LN, Pelkman C, Perry T, Pfeiffer AF, Pieters M, Ramdath DD, Ramsingh RT, Robert SD, Robinson C, Sarkkinen E, Scazzina F, Sison DC, Sloth B, Staniforth J, Tapola N, Valsta LM, Verkooijen I, Weickert MO, Weseler AR, Wilkie P, Zhang J. Measuring the glycemic index of foods: interlaboratory study. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(1):247S-257S.
95. Wolever TM, Jenkins DJ, Jenkins AL, Josse RG. The glycemic index: methodology and clinical implications. *Am J Nutr.* 1991; 54(5):846-854.
96. Wolever TM, Jenkins DJ, Josse RG, Wong GS, Lee R. The glycemic index: similarity of values derived in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients. *J Am Coll Nutr.* 1987; 6(4):295-305.

10 PREZENTACE A PUBLIKACE

Přehled prezentací a publikací viz str. vi – x na začátku této disertační práce. V textu jsou odkazy na jednotlivé práce tohoto přehledu uvedeny v hranatých závorkách.

10.1 Abstrakta posterů publikovaná v časopisech (A1 – A20)

10.2 Abstrakta přednášek, publikovaná v časopisech nebo sbornících (A21- A25)

10.3 Abstrakta „published only“ publikovaná v časopise Diabetes (A26 – A32)

10.4 Postery (Poster 1 – Poster 20)

10.5 Publikace „in extenso“ (P1 – P15)

stanovené spektrofotometriky (Perkin Elmer LS-3, USA) ako AGE-špecifická fluorescencia (excitácia pri vlnovej dĺžke 346 nm a emisia pri vlnovej dĺžke 418nm). Hodnoty cholesterolu, lipidov a lipoproteínov boli stanovené enzýmovými metódami, pričom LDL bolo vypočítané podľa Friedewaldovho vzorca. AER bolo stanovené rádioimunochemicky.

Výsledky: U diabetických detí so zlou metabolickou kompenzáciou a bez mikrovaskulárnych komplikácií (bez príznakov nefropatie, retinopatie a neuropatie) signifikantne korelovali hodnoty HbA_{1c} s hladinami cholesterolu ($r=0,61$; $p=9,10^{-6}$), LDL ($r=0,46$; $p=0,005$) a TG ($r=0,41$; $p=0,013$). Namerané zvýšené hodnoty fluoreskujúcich s-AGEs (bol zistený signifikantný rozdiel v porovnaní so zdravou kontrolou) signifikantne korelovali len s hodnotami TG ($r=0,35$; $p=0,038$).

Záver: Strednodobá až dlhodobá nedostatočná metabolická kompenzácia u diabetických detí sa prejavuje vo zvýšených hodnotách tukového metabolizmu, najmä cholesterolu, LDL a TG, ktoré korelujú s hodnotami HbA_{1c}. Okrem toho zvýšené hodnoty TG korelujú aj s fluoreskujúcimi s-AGEs.

30.

SKÚSENOSTI S LIEČBOU DETÍ A ADOLESCENTOV S DIABETES MELLITUS TYP 1 BAZÁLNYM INZULINOVÝM ANALÓGOM

J. Javorková¹, V. Šandriková², K. Javorka³

¹Klinika detí a dorastu JLF UK, MFN, Martin

²Neštatné zdravotnícke zariadenie, endokrinologická ambulancia, Prievidza

³Ústav fyziológie JLF UK Martin

Úvod: Na dosiahnutie efektívnejšej kontroly glykémie, metabolickej kompenzácie a tým prevencie, alebo oddialeniu komplikácií sa začal používať bazálny inzulínový analóg glargin.

Cieľom práce bolo zistiť účinnosť a compliance liečby intenzifikácnym inzulínovým režimom u detí a adolescentov s diabetom typu 1 dlhodobo účinkujúcim inzulínom glarginom v kombinácii s krátkodobou účinkujúcimi inzulínmi – analógmi.

Metodika: Liečba Lantusom (Aventis) v kombinácii s krátkodobou účinkujúcimi analógmi bola začatá u 26 pacientov (12 chlapcov a 14 dievčat), priemerného veku 13,6±0,7 roka, s priemerným trvaním ochorenia 5,3±0,6 roka. Pacienti boli nedostatočne metabolicky kompenzovaní. Pri prechode z režimu Humulín (NPH) 2x denne, alebo Insulatard HM bola celková denná dávka bazálneho inzulínu znížená o 20-30 %. K dosiahnutiu terapeutického cieľa sme použili titráciu Lantusu podľa domáceho selfmonitoringu. Humalog lispro a NovoRapid HM boli podávané v bolusových dávkach 3x denne pred hlavnými jedlami.

Účinnosť liečby sme stanovovali po 2 a 3 mesiacoch liečby. Subjektívna spokojnosť s liečbou bola hodnotená dotazníkmi. Hodnoty sú uvádzané ako aritmetický priemer a stredná chyba priemeru ($X \pm SEM$), významnosť rozdielov výsledkov bola vypočítavaná párovým Studentovým t-testom. Štatistická významnosť pri $P < 0,05$.

Výsledky: Pacienti mali na začiatku štúdie HbA_{1c} v priemere 11,28 ± 0,59 %, po 2 mesiacoch liečby 9,97 ± 2,32 % ($P < 0,02$) a po 3 mesiacoch liečby 9,24 ± 0,53 % ($P < 0,001$). Glykémie nalačno boli na začiatku sledovania 12,4 ± 0,6 mmol/l, po 2 mesiacoch liečby 8,9 ± 0,6 mmol/l ($P < 0,001$) a po 3 mesiacoch 7,91 ± 1,01 mmol/l ($P < 0,001$). Postprandiálna glykémia bola na začiatku 11,5 ± 0,8 mmol/l po 2 mesiacoch 10,0 ± 0,7 mmol/l ($P > 0,05$) a po 3 mesiacoch liečby 8,1 ± 0,6 mmol/l ($P < 0,05$). Celková dávka inzulínu sa nezmenila signifikantne, pred liečbou bola 39,3 ± 2,9, po 2 mesiacoch liečby 36,6 ± 2,7 a po 3 mesiacoch liečby 38,9 ± 3,5 jednotiek denne.

Deti a adolescenti veľmi dobre subjektívne ohodnotili liečbu Lantusom. Až 36 % dalo najvyššiu známku „veľmi spokojní“, 55 % bolo „spokojní“ a len 9 % hodnotených detí bolo „mierne nespokojní“.

Záver: Aplikácia inzulínového analógu Lantusu s kontinuálnym uvoľňovaním inzulínu zlepšilo glykémie i hladiny HbA_{1c} už po 2 a 3 mesačnej aplikácii aj u detí a adolescentov s diabetom typ 1. Liečba týmto analógom bola dobre znášaná a 91 % pacientov bolo s touto liečbou spokojná a veľmi spokojná.

31.

STANOVENÍ GLYKEMICKÉHO INDEXU ČOKOLÁDY A JOGURTU

D. Jelenová¹, R. Chlup², K. Chlupová², H. Študentová², J. Bartek³, P. Sečkař⁴, J. Zapletalová⁵

¹Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

²Ústav fyziologie a II. interní klinika FNO a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

³Ústav lékařské chemie a biochemie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

⁴Odbor zdravotních pojišťoven, Fakultní nemocnice Olomouc

⁵Oddělení biometrie a statistiky, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Úvod: Glykemický index (GI) je ukazatel, který srovnává hyperglykemizující schopnost určitého druhu jídla a standardní potraviny (glukózy). Poznatky výzkumu o významu GI uvádějí, že potraviny s nízkým nebo středním GI mohou příznivě ovlivňovat látkovou přeměnu u diabetiků, zpomalovat rozvoj makroangiopatie, obezity, metabolického syndromu, apod. Cílem této studie je stanovení GI čokolády a jogurtu s ohledem na možnost jejich využívání ve stravě diabetiků.

Metodika: 20 zdravých osob (bez zjištěné metabolické choroby) ve věku 21–31 let, 6 mužů a 14 žen, bylo edukováno v používání glukometru Glukometer Advance™ (Hypoguard) a ve vedení protokolu schváleného etickou komisí. Jednotlivá dávka testované potraviny (hořká čokoláda s rozinkami, arašidy a želé, ochucený jogurt a roztok glukózy jako standard) obsahovala 50g vstřebatelných sacharidů. Každá potravina byla testována v průběhu jednoho týdne celkem 3krát, vždy ve dvou denních odstupech. Probandi si měřili glykémii v čase 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 a 120 min od začátku konzumace testované potraviny. Z těchto hodnot byly sestaveny glykemické křivky a vypočítány inkrementální plochy pod křivkami (IAUC – incremental area under the curve). Glykemický index byl vypočítán zvlášť pro každou potravinu u každého probanda jako procentuální podíl IAUC po požití zkoumané potraviny a průměrné IAUC daného probanda po požití glukózy. Statistická analýza dat byla provedena pomocí programu SPSS v. 10; bylo využito ANOVA a Multiple Comparisons (LSD); za signifikantní byl považován rozdíl, kde $p < 0,05$.

Výsledky: Ke stanovení glykemického indexu bylo vyhodnoceno 171 testů u celkem 20 probandů: 55 s glukózou, 59 s čokoládou a 57 s jogurtem. Viz níže tabulka 1.

Závěr: Glykemický index testované hořké čokolády má hodnotu 43,6 ± 22,13 % a glykemický index testovaného ochuceného jogurtu hodnotu 43,2 ± 20,17 %. Mezi glykemickým indexem čokolády a jogurtu nebyl zjištěn signifikantní rozdíl. Glykemické indexy čokolády a jogurtu jsou významně nižší než glykemický index glukózy. Vysoká hodnota SD prokazuje velkou variabilitu glykemického indexu, příčiny této variability je nutné dále analyzovat.

Podporováno grantem IGA MZČR NR7825-3.

Tabulka 1 – Hodnoty glykemického indexu sledovaných potravin [%]

	Min	Max	Median	Průměr	SD
Glukóza	100	100	100	100	0,00
Čokoláda	15,8	104,6	37,1	43,6	22,13
Jogurt	16,8	96,4	40,0	43,2	20,17

Einunddreißig Teilnehmer (Alter 51 ± 13 Jahre, BMI $33,9 \pm 2,7$ kg/m², N-BZ 116 ± 5 mg/dl; Mittelwert \pm SD) beendeten die Studie. Sowohl nach der Diät mit B als auch nach Diät mit ME kam es zu einem signifikanten (ANOVA) Abfall von Körpergewicht ($-2,5 \pm 2,0$ vs. $-3,2 \pm 1,6$ kg), N-BZ (-8 ± 9 vs. -9 ± 14 mg/dl), Cholesterin (-20 ± 26 vs. -21 ± 25 mg/dl), LDL-Cholesterin (-17 ± 22 vs. -17 ± 19 mg/dl) und Triglyceriden (-29 ± 17 vs. -25 ± 13 mg/dl) mit einhergehender Verbesserung des HOMA-IR Wertes ($-0,7 \pm 1,2$ vs. $-1,1 \pm 2,3$).

Unter Berücksichtigung der Gewichtsabnahme (CO-ANOVA), war der Abfall des NBZ und der Anstieg des HOMA-IR-Wertes lediglich für B, nicht jedoch für ME statistisch signifikant. Dieses Ergebnis belegt eine Wirkung von B auf den N-BZ und die IR, die unabhängig von der erzielten Gewichtsabnahme ist.

Aufgrund dieser Ergebnisse schließen wir, dass eine Diät mit B die metabolischen Risikofaktoren für einen Typ-2-Diabetes günstig beeinflusst und dazu beitragen kann, das Risiko einer Manifestation von Diabetes zu verringern.

P-129

Bestimmung des glykämischen Index verschiedener Nahrungsmittel (Schokolade, Yoghurt) bei stoffwechselgesunden Probanden mittels Continuous Glukose Monitoring System (CGMS™)

* Chlup R.⁽¹⁾, Jelenová D.⁽²⁾, Chlupová K.⁽¹⁾, Študentová H.⁽¹⁾, Bartek J.⁽³⁾, Sečka P.⁽⁴⁾, Zapletalová J.⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Palacký Universität, Institut für Physiologie, Olomouc, ⁽²⁾ Palacký Universität, Institut für Pathophysiologie, Olomouc, ⁽³⁾ Palacký Universität, Institut für medizinische Biochemie, Olomouc, ⁽⁴⁾ Universitätskrankenhaus, Abteilung für Gesundheitsversicherung, Olomouc, ⁽⁵⁾ Palacký Universität, Abteilung für Biometrie und Statistik, Olomouc

Die hyperglykämisierende Auswirkung von Nahrungsmitteln im Vergleich zu Glukose wurde durch Bestimmung des glykämischen Index (GI) charakterisiert. Der GI wird konventionell aus den Flächen unter der von 7 Werten (nüchtern und 15, 30, 45, 60, 90, 120 min nach dem Essen) der kapillaren P-Glukose dargestellten Kurve und den Ausgangswerten ausgerechnet. Ziel dieser Studie war es, eine zur GI-Bestimmung bisher noch nicht beschriebene Methode auf ihre praktische Anwendbarkeit zu überprüfen.

Fragestellung: Wie groß sind die Werte und die Variabilität des mit dem CGMS™ bestimmten GI für Glukose, Bitterschokolade und Yoghurt?

Methodik: Bei 20 stoffwechselgesunden Probanden (Alter 21–31 Jahre, 6 Männer, 14 Frauen, geschult in der Bedienung des CGMS™ (Medtronic MiniMed), Glukometer Advance™ (Hypoguard) und in der Führung des von der Ethikkommission bestätigten Protokolls) wurde der CGMS™-Sensor subkutan in das Gesäß inseriert. Im Laufe einer Woche wurden jeweils 3mal in zweitägigen Abständen die obigen je 50 g Kohlenhydrate enthaltenden Nahrungsmittel getestet. Für jede Mahlzeit wurde die Fläche unter der Glykämiekurve (IAUC) von 25 der in 5-min.-Intervallen gespeicherten CGMS-Glukosekonzentrationen ausgerechnet und für jede Person ein mittlerer Nahrungsmittelbezogener GI bestimmt. Die Unterschiede zwischen den getesteten Nahrungsmittelgruppen wurden per Multiple Comparisons (LSD Tests) und ANOVA bestimmt.

Ergebnisse: Zur Bestimmung des GI wurden insgesamt 173 Tests ausgewertet: mit Glukose 59 Tests, mit Schokolade 58 Tests

und mit Yoghurt 57 Tests, je in 20 Probanden. S.

Min/Max/Median/Mean/SD

Glukose 100/100/100/100 /00

Schoko 8,8/80,7/38,7/44,0*/21,7

Yoghurt 12,8/94,5/32,3/38,1*/21,2

* $p < 0,05$ gegenüber Glukose

Schlussfolgerungen: Mit dem CGMS™ kann der GI einfacher als mit konventionellen Methoden bestimmt werden. Weitere Studien sind notwendig.

P-130

Postprandialer Anstieg der Triglyceriden bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie ohne Niereninsuffizienz

* Stylianou A.⁽¹⁾, Tentolouris N.⁽¹⁾, Perrea D.⁽¹⁾, Tselepis A. D.⁽²⁾, Lourda E.⁽²⁾, Kitsou E.⁽¹⁾, Katsilambros N.⁽¹⁾

⁽¹⁾ 1st Department of Propaedeutic Medicine, Athens University Medical School, Internal Medicine, Ag.Thoma 17, Athens, Greece, ⁽²⁾ University of Ioannina, Laboratory of Biochemistry, Department of Chemistry, Ioannina, Greece

Fragestellung: Die Mikroalbuminurie (MA) ist bei Diabetikern ein unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose. Die postprandiale (pp) Hypertriglyceridämie ist auch mit Atheroskleroseentwicklung sowohl bei Diabetikern als auch bei Nichtdiabetikern assoziiert. Der Effekt jedoch von MA auf pp Triglyceridämie ist bisher nicht so weit studiert. In dieser Studie untersuchen wir die pp Triglyceridämie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes Mellitus (T2DM) und MA im Vergleich zu Diabetikern ohne MA.

Material und Methoden: Untersucht wurden insgesamt 64 Patienten (Alter $62,2 \pm 7,2$ Jahre) mit T2DM, 30 mit und 34 ohne MA. Nach 12–14 Stunden Fasten wurde bei den Probanden ein standardisierter oraler Fettbelastungstest entsprechend einer gemischten fettreichen Mahlzeit (783 kcal: 51,6 % Fett, 27,5 % Kohlenhydrate, 20 % Eiweiß) durchgeführt. Es wurden nüchtern und zu den Zeitpunkten 2 h, 4 h und 6 h postprandial Triglyceride (TG), Glukose, Insulin, Fibrinogen, Cholesterin, HDL, LDL und freie Fettsäure (FFS) gemessen. Diese wurden als die Fläche unter den entsprechenden Kurven (area under the curve, AUC) quantifiziert. Die Insulinresistenz (IR) wurde nach dem HOMA-Modell berechnet. Mikroalbuminurie (2 von 3 Messungen über 30 mg Albuminurie/24 h) wurde mit RIA bestimmt. Patienten mit Niereninsuffizienz wurden ausgeschlossen.

Ergebnisse: Patienten mit MA zeigten fast 3,5fache höhere pp Steigerung der Triglyceriden verglichen mit Patienten ohne MA (Mittelwert \pm SD): $232,4 \pm 28,3$ vs. $69,3 \pm 12,7$ mgXh/dl, $p < 0,0001$. Weiterhin trat die pp Triglyceridesteigerung früh auf und blieb während der ganzen Studie hoch. Es wurden keine signifikante Unterschiede in den anderen Plasmalipiden und Glukose zwischen den beiden Gruppen bemerkt. Erwartungsgemäß war die IR bei Diabetikern mit MA signifikant höhere (M-Wert: $6,1$ vs $2,5$, $p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Patienten mit T2DM und MA weisen eine frühzeitige und prolongierte Steigerung der totalen Triglyceriden auf. Diese Beobachtung wird zum ersten Mal beschrieben und kann zum Teil das hohe kardiovaskuläre Risiko bei diesen Patienten erklären.

A
DiabetesPro
Professional Resources Online

Home
About Us
Donate Now
Join ADA
★ My Favorites


- DiabetesPro Home
- Meetings and Continuing Education Opportunities
- Scientific Sessions Webcasts
- Resources for Professionals
- Clinical Practice Recommendations
- Professional Membership
- Journals
- Books for Professionals
- Research Grant Applications and Administration
- About Diabetes Research
- Recognition Programs
- Professional Section Interest Groups
- Professional Section Quarterly

Function and Accuracy of Glucose Sensors beyond Their Stated Expiry Date

Year: 2005
Abstract Number: 560-P
Authors: RUDOLF CHLUP, DANIELA JELENOV[Aacute], **KAROLINA CHLUPOV** [Aacute], JANA ZAPLETALOV[Aacute], JOSEF BARTEK
Institutions: Olomouc, Czech Republic

Results: The sensor of the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS, Minimed-Medtronic, California) is declared to expire 6 months following its production and to measure the glucose concentration in interstitial fluid up to 3 days after its insertion. In this study, 20 sensors, each to be 3 to 18 months after the expiry date, were assessed for the prolonged function and accuracy in a 7-day period after the insertion. Twenty healthy volunteers (5 groups, 4 volunteers each), aged 23.4±2.92 (mean±SD) years were trained in handling with the CGMS and glucometer Advance (Hypoguard). Sensors were inserted into the subcutaneous tissue of the hip on the day 0 and kept in use up to 8 days. The sensor function was estimated according to the number of sensor results per day, the accuracy according to the mean absolute difference (MAD) between glucometer and sensor. There were no local complications. One sensor died on day 5. There was no difference between the accuracy of sensors 3 and 18 months beyond the expiry date. See Table and Figure for details.

Hence, neither the expiry date nor the recommended 3 day period of use limit the reliable function of a CGMS sensor. Having been properly stored, sensors were found to function as long as 18 months after the expiry date for at least 7 days after their insertion.



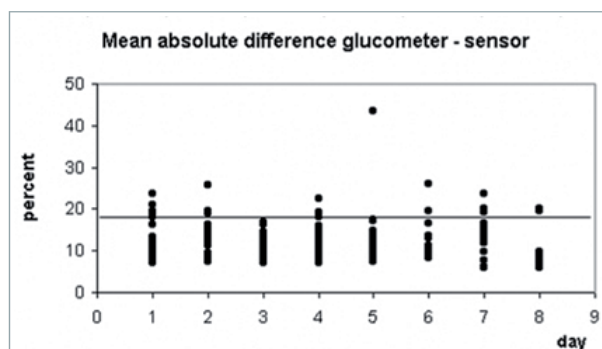
Data from CGMS sensor (means)

Day No	1	2	3	4	5	6	7
N	287.4	284.8	287.9	287.7	277.2	277.2	252.8
Glucose max	9.9	9.3	10.2	9.4	8.9	10.6	9.5
Glucose min	3.1	3.8	3.7	3.6	3.8	3.9	3.3
Glucose mean±SD	6.1±0.65	6.2±0.41	6.2±0.52	6.2±0.67	6.0±0.58	6.5±0.78	6.2±0.70
No of glucometer-sensor pairs	14.5	15.4	14.6	14.5	14.9	14.8	13.7
MAD±SD	13.3±4.86	13.6±4.15	12.2±2.84	13.4±4.06	14.0±7.40	12.5±4.50	13.8±4.66
Correlation r	0.8	0.6	0.8	0.9	0.7	0.9	0.7

[figure1]

Category: Clinical Therapeutics/New Technology - Pharmacologic Treatment of Diabetes or its Complications

Images:



tive Difference (MARD) between sensor and blood glucose (total sensor life and by day), Pearson's correlation coefficient (r) and Clarke Error Grid analysis. Clinical observations at the sensor insertion site were documented after sensor removal. **Results:** In total, data from 75 sensors with 4597 blood glucose reference values were evaluable with the following results: MARD = 14.4%, $r = 0.90$, Clarke Error Grid zone A: 81.7%, zone B: 17.3%, zone CDE: 1.0%. MARD values by day: day 1: 16.8%, day 2: 15.7%, day 3: 14.8%, day 4: 13.2%, day 5: 12.7%. **Conclusions:** The stability of the FreeStyle Navigator continuous glucose monitoring system allows accurate sensor use over a measurement period of 5 days.

230

INCA: Mobil- und Internettechnologie zur Sensor-gestützten Insulinpumpentherapie – Ein neuer Weg zur Closed-Loop Applikation

Kaupper T¹, Rauch H¹, Bott O², Hernando E³, Hoffmann P², Standl E¹, Pretschner D², Gomez E³, Schnell O¹

¹Institut für Diabetesforschung, München, Germany, ²Institut für Medizinische Informatik, Universität, Braunschweig, Germany,

³Polytechnische Universität, Madrid, Spain

Fragestellung: Ziel des europäischen Projekts INCA (Intelligent Closed-Loop Application) ist die Vernetzung der Sensor-gestützten Insulinpumpentherapie (CSII) via Mobilfunk- und Internettechnologie. Dabei steht die Optimierung der Insulinpumpentherapie bei Typ-1-Diabetes im Vordergrund. **Methodik:** 10 Typ-1-Diabetiker mit CSII wurden eingeschlossen: Alter 34 ± 12 J, Diabetesdauer 17 ± 9 J, CSII 5 ± 3 J, HbA1c $7,7 \pm 0,5$ %, BMI $25,0 \pm 2,6$ kg/m², keine diabet. Sekundärveränderungen bekannt. Die Patienten wurden in zwei Gruppen über 4 Monate in einem Cross-over Design untersucht: 2 Mo. konventionelle CSII (D-TRONplus, = Kontrollphase) gefolgt von 2 Mo. CSII, intermittierender Glukose-Sensor (CGMS), Datentransfer über Smart Phone und Internet (=INCA-Phase). **Ergebnisse:** In beiden Gruppen kam es während der INCA-Phase zu einer signifikanten Verbesserung der HbA1c-Werte: $7,6 \pm 0,6$ % vs. $7,3 \pm 0,6$ % ($p < 0,05$) und $7,9 \pm 0,3$ vs. $7,5 \pm 0,5$ % ($p < 0,05$). Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL veränderten sich nicht signifikant. Schwere Hypoglykämien traten nicht auf. Die Akzeptanz des INCA-Konzepts bei Insulinpumpenträgern war gut: 9 von 10 Typ-1-Diabetikern sahen die INCA-Phase als vorteilhaft an und wünschten eine Fortsetzung. **Schlussfolgerung:** INCA zeigt auf, dass Schritte der Vernetzung mit Blick auf eine Closed-Loop-Applikation erfolgreich die Behandlung bei Typ-1-Diabetikern mit Insulinpumpentherapie unterstützen können. Die Testung und Validierung einzelner Komponenten einer Server-basierten Applikation ist für Erfolge bei zukünftigen Closed-Loop-Applikationen unerlässlich.

231

Resultate kontinuierlicher Glukosemessungen (CGMS™) unter ambulanten Bedingungen zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung bei T2DM

Chlupova K¹, Kohnert KD¹, Heinke P¹, Augstein P¹, Chlup R², Salzsieder E¹

¹Institut für Diabetes, Gerhardt Katsch, Karlsburg, Germany, ²Palacky Universität, Institut für Physiologie, Olomouc, Czech Republic

Gelegentliche Blutzuckermessung und Bestimmung des HbA1c-Wertes bei T2DM ergeben kein vollständiges Bild über die Güte der Stoffwechseleinstellung. Es ist bekannt, dass trotz hinreichender HbA1c-Werte starke Glykämieschwankungen registriert werden können. **Fragestellung:** (1) Welcher Zusammenhang besteht zwischen dem HbA1c und den mittels CGMS™ erfassten prä- und postprandialen Glukosewerten (pp GW) und (2) unter welcher Therapie treten postprandiale (120 min) GW $> 8,0$ mmol/l am häufigsten auf? **Methodik:** Bei 80 T2DM Patienten aus Allgemeinärztlpraxen, behandelt mit Diät (D, N = 19), Sulfonylharnstoffen (SH, N = 15), Metformin (Met, N = 13), einer Kombination von SH+Met (N = 22) und Insulin (Ins, N = 11), geschult im Umgang mit CGMS™

und in Führung eines Tagebuches, wurde der CGMS™ Sensor (zweimal für 3 Tage im Abstand von 3 Monaten) subkutan in das Abdomen inseriert. In der statistischen Analyse wurden die von insgesamt 521 Mahlzeiten (Frühstück, Mittagessen und Abendbrot) prä- (0 min) und postprandialen (60, 120, 180 min) GW ausgewertet. **Ergebnisse:** Die NBG und HbA1c waren signifikant höher in der SH+Met behandelten Gruppe. Der HbA1c-Wert korrelierte mit dem Mean-Sensor GW der CGMS™ Messung ($r = 0,50$; $p < 0,001$), dessen wichtigsten Determinanten waren die 0 min-GW ($r = 0,89$; $p = 0,004$) und die 180 min-GW ($r = 0,89$; $p = 0,011$) des Mittagessens. Die HbA1c-Werte korrelierten ($p < 0,001$) mit den prä- und pp GW der Mahlzeiten. In der multiplen Regressionsanalyse erwiesen sich die NBG ($r = 0,70$; $p < 0,001$) und die pp GW 60 min ($p = 0,025$), 120 min ($p = 0,035$) und 180 min ($p = 0,049$) des Mittagessens als die wichtigsten Determinanten der HbA1c-Werte. Insgesamt waren 50% der postprandial (120 min) gemessenen GW $> 8,0$ mmol/l ($D = 35$ %; $SH = 66$ %; $Met = 37$ %, $SH+Met = 66$ %; $Ins = 48$ %). **Schlussfolgerungen:** (1) Zwischen dem HbA1c und den mittels CGMS™ erfassten präprandialen und pp GW bestehen signifikante Korrelationen, (2) die pp GW $> 8,0$ mmol/l sind am häufigsten unter Therapie SH+Met (66%), bzw. SH (66%). Durch das CGMS™ können Defizite in der Stoffwechselführung frühzeitig erkannt und für die Optimierung der Therapie genutzt werden.

232

Kennwerte der kontinuierlichen Glukosemessung bei Typ 1 Diabetes

Haak T¹, Scheff C¹, Kulzer B¹, Hermanns N¹

¹Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Mergentheim, Diabetes Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim, Germany

Ziele: Die kontinuierliche Glukosemessung liefert sowohl für den Patienten als auch den Behandler eine Fülle von Informationen. Die Interpretierbarkeit der so gewonnenen Daten wird durch das Fehlen von Normwerten erschwert. Ziel dieser Untersuchung war die Bestimmung der Dauer von hypo- (Glukose < 70 mg/d), eu- (Glukose $70 - 180$ mg/dl) und hyperglykämischen Phasen (Glukose > 180 mg/dl) zur Gewinnung von Normdaten an einer deutschen Stichprobe. **Methodik:** An dieser Studie nahmen 41 stationär behandelte Typ 1 Diabetiker (Alter: $31,6 \pm 10,5$ J.; HbA1c: $8,1 \pm 1,8$ %; Diabetesdauer: $14,7 \pm 7,5$ J.) teil. Die kontinuierliche Glukosemessung erfolgte für die Patienten verblindet mit dem CGMS®-System der Firma Medtronic/Minimed (CGMS). Die mittlere Tragedauer betrug $46,3 \pm 23,1$ Std. **Ergebnisse:** Die Korrelation zwischen der Referenzmessung der Blutglukose (Hexokinasemethode) und dem CGMS betrug $r = 0,91$, die absolute relative Abweichung (ARA) $13,95 \pm 15,5$ %. In den hypo- ($15,1 \pm 16,7$ %), eu- ($14,5 \pm 15,9$ %) und hyperglykämischen Bereichen ($10,5 \pm 11,1$ %) zeigte die ARA keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,104$). Die Band Altmann Analyse zeigte eine mittlere Abweichung von $1,2 \pm 23,4$ mg/dl. Die Dauer der hypo-, eu- und hyperglykämischen Glukosephasen pro Tag betragen (jeweils im Vergleich mit Daten einer amerikanischen Normstichprobe von 60 Typ 1 Diabetikern [Bode et al., Diabetes Care, 2005, 28, 2361 - 2366]): hypoglykämische Phase = $2,5 \pm 2,6$ vs. $2,3 \pm 1,5$ Std., ($t = -0,48$, $p = ns$), euglykämische Phase = $18,0 \pm 3,8$ vs. $14,5 \pm 3,1$ Std. ($t = -5,0$, $p < .01$); hyperglykämische Phase $3,5 \pm 3,5$ vs. $7,2 \pm 3,9$ Std. ($t = 4,8$, $p < .01$). **Schlussfolgerung:** Die CGMS hat über alle Glukosebereiche eine befriedigende Messgenauigkeit. Bemerkenswert ist im Hinblick auf mögliche Hypoglykämieprobleme besonders die Dauer der hypoglykämischen Phase. Im Vergleich zur amerikanischen Stichprobe dauerte die euglykämische Phase signifikant länger, die hyperglykämische Phase signifikant kürzer. Die Entwicklung von Normwerten des kontinuierlichen Glukoseverlaufs ist eine unabdingbare Voraussetzung zur Interpretation dieser Ergebnisse.

haben im mehrjährigen Verlauf der Modulerprobung zu 95% die Vorgaben des DVGS bzw. LSB erfüllt. Die Modularbeit ist den gegenwärtigen sozioökonomischen Bedingungen mehrerer Bundesländer angepasst und garantiert somit die spätere regionale Arbeit der Absolventen. Die künftige praktische Tätigkeit ist orientiert auf Fachkliniken mit hohem Präventions- und Rehabilitationsanteil von DM 2 – Patienten unter Gefäßkomplikationen. Zusätzlich ist die Leitung ambulanter DM Sportgruppen wie auch weiterer Patienten mit Sportaktivitäten in lokalen Sportvereinen bzw. Fitness- oder Wellnessstudios vorgesehen. Die praktische Umsetzung / Überleitung des "Disco – Projektes" setzt eine größere Zahl von Lizenzträgern "Sport und Diabetes" in den nächsten Jahren voraus. Die Absolventen stellen aktuell und in Zukunft ein enormes Potential dar für die interdisziplinäre Teamarbeit. Die weitere nationale Umsetzung von Bewegung und Diabetes sollte die Potenzen der gezeigten universitären Modularbeit mit Lehrkliniken breiter nutzen.

421

Konventionelle Bestimmung des glykämischen Index verschiedener Nahrungsmittel (Schokolade, Apfelmuss, Reisbrot, Yoghurt) bei pumpenbehandelten Typ-1 Diabetikern

Chlup R¹, Jelenová D¹, Kudlová P¹, Bartek J¹, Nakládalová M¹, Seěkaø P², Zapletalová J¹, Langová K¹, Pukowietz L¹, Chlupova K¹

¹Medizinische Fakultät, Palacký Universität, Olomouc, Czech Republic,

²Universitätskrankenhaus, Olomouc, Czech Republic

Einleitung: Die hyperglykämisierende Auswirkung von Nahrungsmitteln im Vergleich zur Glukose wurde durch den glykämischen Index (GI) charakterisiert. Der GI wird konventionell bei stoffwechselgesunden Probanden (SWGP) aus den Flächen unter den je von 9 Werten (nüchtern und 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 min nach dem Essen) der kapillaren P-Glukose dargestellten Kurven und deren Ausgangswerten (IAUC) ausgerechnet. **Ziele:** zu überprüfen, ob die bei SWGP konventionell bestimmten GI Werte für Glukose, Bitterschokolade, Apfelmuss, Reisbrot und Yoghurt auch für pumpenbehandelten Typ-1 Diabetiker (PB-DM1) gültig sind. **Methodik:** Bei 20 SWGP/und bei 20 PB-DM1 (Alter 24,4±0,7/45,5±3,6 Jahre, p < 0,05; BMI 22,3±0,7/25, 4±1,0, p < 0,05; HbA1c nach IFCC 2,91±0,05/6,37±0,57%, p < 0,05; Insulindosis 0,0/34,6±1,74 IE pro 24h, Mittelwerte±SE), geschult in der Bedienung des Glukometers Advance™, Hypoguard, und in der Führung des von der Ethikkommission bestätigten Protokolls) wurden im Laufe einer Woche jeweils 3mal in zweitägigen Abständen die obigen je 50g Kohlenhydrate enthaltenden Nahrungsmittel getestet. Für jede Mahlzeit wurde die IAUC ausgerechnet und für jede Person (und nachfolgend für beide jeweiligen Gruppen) ein mittlerer Nahrungsmittel-bezogener GI bestimmt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen (SWGP und PB-DM1) wurden mittels t-Test und Mann-Whitney Test verglichen, p < 0,05 wurde als signifikant betrachtet. **Ergebnis:** In SWGP/PB-DM1 Gruppen wurden 282/285 Tests (d.h. bis 60 Tests pro Nahrungsmittel) ausgewertet. Bei SWGP/PB-DM1 wurden folgende GI bestimmt: Glukose 100,00/100,00% Schokolade 43,61±4,95; 42,70±3,98% (p=0,888); Apfelmuss 46,11±4,78/31,27±3,47% (p=0,016); Reisbrot 76,42±4,41/74,49±5,74% (p=0,791); Yoghurt 43,19±4,51/51,74±4,72% (p=0,198). **Schlussfolgerungen:** Beim Vergleich der GI für Schokolade, Reisbrot und Yoghurt zwischen SWGP und PB-DM1 wurden keine signifikante Unterschiede gefunden. Nur der GI für Apfelmuss war bei PB-DM1 signifikant niedriger. Dazu bleiben u.a. noch die Algorithmen der Insulinierung auszuwerten. Projekt IGAMZCR NR7825 – 3.

422

Einfluss verschiedener Zwischenmahlzeiten am Nachmittag auf den postprandialen Blutzuckerwert bei Menschen mit Typ 2 Diabetes

Schöne S¹, Bürkert A², Tombek A¹, Kohlenberg-Müller K³, Haak T¹

¹Diabetes-Zentrum Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Germany, ²Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, Germany, ³Fachhochschule Fulda, Fulda, Germany

Fragestellung: In beiden randomisierten Studien wurde untersucht, welchen Einfluss verschiedene BE-Mengen zur Zwischenmahlzeit ZMZ auf den postprandialen pp Blutzucker ausüben. In der Studie A wurde der Einfluss von Kuchen untersucht, in der Studie B (gleiches Studiendesign) wurde Obst als ZMZ verwendet. Es wurden u.a. folgende Fragestellungen untersucht: 1) In wie weit führen die verzehrten ZMZ, ohne zusätzliche Medikamente, zu einem Anstieg des Blutzuckers pp? 2) Lässt eine fettreiche ZMZ den Blutzucker pp stärker ansteigen als eine fettarme ZMZ? **Methodik:** An der Studie A nahmen 40 Probanden teil, in der Studie B 20 (Probanden soziodemographisch abgeglichen). Die Studien hatten 2 Durchgänge und dauerten 6 Tage. Die Probanden bekamen 0,2,4 BE zur ZMZ, in zufälliger Abfolge. Der Blutzucker wurde 15 Uhr (vor der ZMZ), 16 Uhr und 17 Uhr bestimmt. Die Ergebnisse wurden mithilfe von Histogrammen und geschichteten Kreuztabellen dargestellt. Die Signifikanz wurde mit dem X2-Test überprüft. **Ergebnisse:** In Studie A waren 95% der Probanden adipös, in Studie B 100%. In beiden Studien wies kein Proband einen HbA1C Werte < 6,5% auf. Bei Studie A erreichten um 16 Uhr und um 17 Uhr weniger Probanden den Zielwert als bei Studie B. (Studie A: 16 Uhr 0 BE 47,5%, 2 BE 22,5%, 4 BE 10% unter 120 mg/dl, 2. Durchgang 0 BE 55%, 2 BE 30%, 4 BE 12,5% unter 120 mg/dl; 17 Uhr 0 BE 32,5%, 2 BE 15%, 4 BE 5% unter 100 mg/dl, 2. Durchgang 0 BE 40%, 2 BE 17,5%, 4 BE 5% unter 100 mg/dl – Studie B: 16 Uhr: 0 BE 75%, 2 BE 30%, 4 BE 40% unter 120 mg/dl, im 2. Durchgang 0 BE 80%, 2 BE 30%, 4 BE 40% unter 120 mg/dl; 17 Uhr 0 BE 60%, 2 BE 35%, 4 BE 15% unter 100 mg/dl, 2. Durchgang 0 BE 45%, 2 BE 20%, 4 BE 20% unter 100 mg/dl). Bei Studie B lagen max. 15% (min.5%) über 180 mg/dl, bei Studie A hingegen max.35% (min.2,5%). **Schlussfolgerung:** Beim Verzehr fettarmer ZMZ ist der Anstieg vom Blutzucker pp deutlich geringer als bei der fettreichen ZMZ. Somit ist der Verzehr von mehreren BE zur ZMZ bei Menschen mit Typ 2 Diabetes deutlich unproblematischer, wenn fettarme Produkte bevorzugt werden.

423

Nahrungs-AGE (Advanced Glycation Endproducts)-induzierte Endotheldysfunktion und oxidativer Stress bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM)

Negrean M¹, Stirban A¹, Stratmann B¹, Gawlowski T¹, Horstmann T¹, Götting C², Kleesiek K², Müller-Rösel M¹, Koschinsky T³, Uribarri J⁴, Vlassara H⁴, Tschöpe D¹

¹Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität, Diabetesklinik, Bad Oeynhausen, Germany, ²Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Bad Oeynhausen, Germany, ³Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf, Germany, ⁴Mount Sinai School of Medicine, Experimental Diabetes and Aging, New York, United States of America

Fragestellung: Eine AGE-reiche Mahlzeit führt bei Patienten mit T2DM zu einer vorübergehenden Gefäßdysfunktion. Die Akuteffekte von Nahrungs-AGE auf den oxidativen Stress und Plasma Marker der Endotheldysfunktion bei diesen Patienten wurden bis jetzt nicht untersucht. **Methodik:** Wir haben 19 stationäre Patienten mit T2DM über 6 Tage untersucht (Alter: 55.4 2.2, HbA1c: 8.8 0.5%, 13 oral-/4 oral+Insulin/2 mit Insulin behandelt). Am 4. und 6. Tag wurden die Effekte einer AGE-reichen (HAGE) bzw. AGE-armen (LAGE) Mahlzeit (15.100 vs. 2.750 AGE kU) auf die Serummarker der Endotheldysfunktion, oxidativen Stress und Serum-AGE in einem randomisierten, cross-over Design untersucht. Die Parameter wurden nüchtern und 2, 4 und 6 Std nach der HAGE bzw. LAGE Mahlzeit bestimmt.

Continuous Glucose Monitoring - A New Effective Approach to Determine the Glycemic Index of Foods (DEGIF 1)

Rudolf Chlup, M.D.; Daniela Jelenová, M.D.; Karolina Chlupová, M.D.; Josef Bartek, M.D.; Hana Studentová, M.D.; Jana Zapletalová, Ph.D.; Katerina Langová, M.A.; Ludmila Chlupová

Palack University, Olomouc
Olomouc, Czech Republic
rudolf.chlup@fnol.cz

Introduction

The glycaemic index (GI) is a measure of the food power to raise plasma glucose (PG) concentration after a meal. The aim of this prospective study was to assess the possibilities of the Continuous Glucose Monitoring System (CGMSTM), Minimed-Medtronic, to determine the GI, i.e., to compare the GI estimated for selected foods by a conventional method using the Glucometer Advance™ system (GAS), Hypoguard, and by means of the CGMS.

Methods

Portions of food containing 50 g of carbohydrates were eaten after 4 to 10 h fast by 20 healthy volunteers. Using GAS, P-glucose curves were constructed from 9 PG values at time 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 min after the meal; using CGMS, from 25 values of interstitial fluid glucose concentration stored in the CGMS memory. In each method, the GI was calculated by dividing the incremental area under the curve for the tested food by the area for the standard glucose. In each volunteer each food was tested 3 times. The GI for each food was calculated as the mean from the average GI's of 20 volunteers. MS Excel and SPSS v. 10.1 were used to analyze the data.

Results

The GI values (mean±SD) measured by GAS/CGMS were for dark chocolate 43.6±22.13%/44.0±21.71%; for apple baby food 46.1±21.38%/53.8±37.69%; for puffed rice squares 76.4±19.70%/92.7±75.58%; for yogurt 43.2±20.17%/37.7±21.55%. No significant difference was seen between the GI's determined by GAS vs. CG

Conclusions

The determination of GI's by a conventional method (GAS) and by the CGMS resulted in similar results. The CGMS is comfortable for tested persons and appears to become a sophisticated approach to determine the GI.

Acknowledgements IGAMZCR7825-3

Prezentovaný projekt je jednou z aktivit ČDS v rámci Národního diabetologického programu.

Podporováno MSM 0021620814.

58.

ÚHRADA DIABETOLOGICKÉ PÉČE POJIŠŤOVNOU, POROVNÁNÍ PLÁN – SKUTEČNOST

D. Kövešlygetyová, T. Pelikánová

Centrum diabetologie IKEM, Praha

Úvod: Diabetologie patří mezi obory, které se z hlediska úhrad pojištěn řadí k hůře ohodnoceným. Od 1. 1. 2006 je platný nový sazebník výkonů, který zahrnuje zvýšení ceny za lékařskou práci. Sazebník by měl vést ke zlepšení finanční situace diabetologických ambulancí a nemocnic, které pečují o pacienty s diabetem.

Cílem práce je: porovnání množství získaných finančních prostředků v roce 2005 a 2006 s nárůstem návštěv v ambulantní péči a mírným poklesem pacientů při hospitalizaci.

Metodika: K vyhodnocení jsme použili všechny výkony vykazované pojišťovněm v roce 2005 a 2006 v ambulanci a během hospitalizace diabetiků. Hodnoceno bylo:

a) Lůžkové oddělení – má 28 lůžek (z toho 4 TISSová). V roce 2005 bylo obsazeno z 92 % (TISS z 100 %). V roce 2006 byla obloženost lůžek 90 % (z toho TISS 93 %). Celkový počet hospitalizovaných pacientů byl v roce 2005 – 1016 a v roce 2006 – 959 (o 57 méně). Skladba pacientů se téměř nezměnila: nemocní se syndromem diabetické nohy 2005 – 32 %, 2006 – 31,6 %; předtransplantační vyšetření 2005 – 11 %, 2006 – 7,5 %; transplantace 2005 – 4 %, 2006 – 6,9 % o cca 37 %; komplikace po transplantaci 2005 – 17 %, 2006 – 19,3 %; kontrola po transplantaci 2005 – 1 % a 2006 – 0,4 %; pacienti k edukaci 2005 – 2 %, 2006 – 1,8 %, jiná onemocnění diabetu 2005 – 10 %, 2006 – 8,3 % a nemocní s ostatními diagnózami 2005 – 4 % a 2006 – 5,1 %.

b) Ambulance – v roce 2005 činil počet návštěv 25 755, z toho 90 % nemocných bylo léčených inzulínem a cca 60 % byli nemocní s komplikacemi diabetu. Dále na podiatrické ambulanci byl počet návštěv 6768. V roce 2006 byl nárůst návštěv o cca 2200 (přesně 27 959 návštěv); skladba pacientů stejná jako v roce 2005; počet návštěv na podiatrii se zvýšil o 929, celkem na 7697 návštěv.

Výsledky: Počty bodů v roce 2005 a vypočtený počet bodů v roce 2006 za předpokladu zachování absolutního počtu vykázaných výkonů znázorňuje tabulka.

Tabulka 1 k 58

skutečnost	body 2005	body 2006	nárůst bodů	cena	%
celkem	19 888 514	24 725 990	4 837 476	4 305 354 Kč	19,6
lůžkové odd.	13 180 742	15 057 850	1 877 108	1 670 626 Kč	11,1
ambulance	6 707 772	9 668 140	2 960 368	2 634 728 Kč	30,7

Pro srovnání (tabulka z roku 2006)

Tabulka 2 k 58

plán	body 2005	nové hodnocení 2006	nárůst bodů	cena	%
celkem	19 888 514	23 208 370	3 319 856	2 954 672 Kč	14,5
lůžkové odd.	13 180 742	13 747 119	566 377	504 076 Kč	4,1
ambulance	6 707 772	9 461 251	2 753 479	2 450 596 Kč	29,0

Celkový nárůst vykázané péče činí 19,6 % – 4 837 476 bodů, což odpovídá 4 305 354 Kč (při hodnocení 0,89 Kč/bod). Body získané ambulantní činností v roce 2006 činí cca 1/3 vykázaných bodů, stejně jako v roce 2005. Objem vykázané péče na ambulanci se zvýšil o 30,7 % (předpokládaný nárůst). Úhrada lůžkové péče je o 11,1 % vyšší než v roce 2005 a zároveň o cca 6 % více než plán. Viz obě tabulky.

Závěr: Náklady na léčbu pacientů stoupají úměrně s přibývajícím počtem nemocných a počtem chronických komplikací diabetu. Zvýšení bodového hodnocení jednotlivých výkonů se projevilo kladně jak v ambulantní péči, tak v péči hospitalizovaných pacientů. Nově ohodnocené lékařské i ošetrovatelské výkony tak přispěly ke kvalitnější léčbě pacientů s cukrovkou.

Podporováno MZO 00023001.

59.

DEMONSTRACE NOVÉHO SOFTWAREVÉHO PROGRAMU DEGIFXL KE STANOVENÍ SKUPINOVÉHO A INDIVIDUÁLNÍHO GLYKEMICKÉHO INDEXU POTRAVIN POMOCÍ CGMS®

R. Chlup^{1,2}, P. Sečkař⁵, P. Kudlová³, K. Peterson², K. Langová⁶, J. Bartek⁴

Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

¹*II. interní klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci*

²*Ústav fyziologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci*

³*Ústav ošetrovatelství a porodní asistence Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci*

⁴*Ústav lékařské chemie a biochemie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci*

⁵*Odbor zdravotních pojišťoven, Fakultní nemocnice Olomouc*

⁶*Oddělení biometrie a statistiky Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci*

Úvod: Glykemický index (GI) je ukazatel hyperglykemizující schopnosti potravin. Stanovení GI je časově náročné a dosud nebylo standardizováno. Inter- i intraindividuální variabilita GI je všeobecně známá, v praxi se ale využívá pouze průměrných hodnot GI měřených ve skupině probandů.

Cílem sdělení je 1) demonstrovat funkční jednoduchý softwarový program ke stanovení GI na základě kontinuálního monitorování koncentrace glukózy v intersticiální tekutině pomocí CGMS® a Solutions Software® 7310 v.3.0C, Medtronic

Minimed, 2) ukázat výhody tohoto nového softwaru vyvinutého v Microsoft Excel 2000 pod pracovním názvem DegifXL.

Metodika: K testování programu DegifXL bylo využito dat 20 zdravých dobrovolníků, která byla uložena v paměti CGMS®. Předpokladem k využívání softwarového programu DegifXL je vyškolený pracovní tým, zaškolené testované osoby, porce potravin obsahující vždy 50 g sacharidů a další příslušný software a hardware. Za účelem zhodnocení přínosu nového programu byl sledován čas nutný ke stanovení GI pomocí CGMS® s Degif XL, který byl porovnán s časem při využívání konvenční metody.

Výsledky: DegifXL umožňuje provedení dvou testů za den (snídaně, večeře) u jedné osoby. Celkový počet osob a/nebo

testů a/nebo načasování testu v průběhu dne lze upravit podle potřeby. Jsou demonstrovány skupinové i individuální glykemické indexy pěti testovaných potravin. Z celkového počtu 300 testů provedených u 20 osob (u každého 15 testů) splnilo 277 (92 %) požadovaná kritéria pro další zpracování. Čas nutný k získání výsledků byl dvanáctkrát kratší než u konvenčních metod (160 minut vs. 2000 minut).

Závěr: DegifXL umožňuje nejen stanovení průměrného GI ve skupině testovaných osob, ale také stanovení individuálního GI pro každou testovanou osobu zvlášť. DegifXL a CGMS® jsou vhodným prostředkem k rutinnímu stanovení GI.

Podporováno grantem IGA NR 7825-3.



S 19

DEMONSTRATION OF NEW SOFTWARE PROGRAM DEGIFXL4 FOR THE DETERMINATION OF THE GLYCAEMIC INDICES OF FOODSTUFFS

Z Fajkusová¹, P Sečkař², P Kudlová³, J Hučíková¹, **K Peterson**¹, H Pribylová¹, V Matusková¹, L Fajkošová¹, K Langová⁴, R Chlup^{1,5}

¹ Dept. of Physiology, Faculty of Medicine, Palacky University, Olomouc, Czech Republic

² Dept. of Health Insurance, Teaching Hospital Olomouc, Czech Republic

³ Dept. of Biophysics, Faculty of Medicine, Palacky University, Olomouc, Czech Republic

⁴ Dept. of Nursing and Birth Assistance, Faculty of Medicine, Palacky University, Olomouc, Czech Republic

⁵ IInd Dept. of Medicine, Teaching Hospital Olomouc, Olomouc, Czech Republic

Introduction: The glycaemic index (GI) is conventionally defined as the ratio of the area under glycaemic curve (AUC) of the tested food to the AUC of the standard (glucose). Both areas are calculated for a 120 min-interval after ingestion. The program DegifXL4 was developed at the Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic, to be used together with Solutions™ and Continuous Glucose Monitoring System (CGMS™, Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA). This new software enables the determination of the GI at breakfast, lunch, snack and dinner to enhance the capacity of the investigating centre. The aim of this presentation is to carry out a live-demonstration of the various functions of DegifXL4.

Materials and methods: The glucose levels of 26 volunteers were monitored after they consumed either 50g of glucose or one of ten alternative foodstuffs for breakfast, dinner, lunch or snack. Having accomplished the 9-day meal plan, the data were downloaded from the CGMS monitors into the PC to calculate the GIs using the Software DegifXL4, revised, manually corrected and completed according to protocols. A total of 640 tests with 11 meals were performed in healthy persons and 491 (77%) of these were suitable for further evaluation.

Results: The current version of DegifXL4 consists of four spreadsheets, named SETUP, DATA, LIST OF PROBANDS, and STATISTICS. In the course of this presentation, various functions of the software are demonstrated. The strength of this new protocol is automated GI calculation for four meals a day taken in a group of subjects in a test period of several days. The program enables to choose filters defined by the user (e.g. sex, diabetes type etc.) to calculate either conventional "group-averaged GI" or "subject-related GI", which is obtained from an individual. Further processing of data for statistical analysis is possible with the statistical programs, e.g. SPSS v. 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Conclusions: The software Degif XL4 is helpful for easy determination of subject-related GIs which may be quickly compared with the respective group-related GI. Use of DegifXL4 is quite simple, so an educated person might be able to determine his/her subject-related GIs at home. However, the routine determination of a group-related GI should be carried out in a specialized centre staffed by qualified professionals who have been properly trained.



S 18

ACCEPTANCE OF LONG-LASTING CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEM (CGMS™) IN PERSONS WITH DIABETES ON INSULIN PUMPS

H Pribylová¹, V Matusková¹, Z Fajkusová¹, K Langová², **K Peterson**¹, P Kudlová³, R Chlup^{1,4}

¹ Dept. of Physiology, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic

² Dept. of Biophysics, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic

³ Dept. of Nursing and Birth Assistance, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic

⁴ IInd Dept. of Medicine, Teaching Hospital Olomouc, Olomouc, Czech Republic

Introduction:

Continuous Glucose Monitoring System CGMS™ (Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA) is becoming a useful tool for diabetes control. However, detailed data focused on CGM sensors are missing. The aim of this prospective study was to assess the attractiveness of the CGM and demands for sensors in persons with diabetes (PWD) on insulin pumps.

Methods:

Thirty-seven PWD aged 19 to 83 years, duration of diabetes 1 to 44 years, using insulin pump Paradigm X22, Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA, and performing intensive selfmonitoring on glucometer Linus, Wellion, Austria, were given a concise 30-min lecture on CGM and offered transcutaneous sensors for a 3-month period free of charge. The education of PWD was performed individually or in small groups by an experienced educator. The number of PWD who accepted this offer and who completed the study was registered. Several months later the same offer was repeated. The diabetes control at start and end of the study was compared.

Results:

Twenty of 37 PWD (54%) accepted the challenge and entered the sensor study. In the course of 3 weeks, 5 of them interrupted CGM due to technical problems with the transmitter (n = 1) or due to personal reasons (n = 4). The reasons for a primary sensor refusal (n = 17, i.e., 46%) were (a) insufficient educational capacity of the center (n = 9) or (b) PWD had not enough time due to work (n = 5) or family, and, (c) (n = 2) and blindness (n = 1).

Five to nine months later, 12 of 15 PWDs were offered the sensor's again and 10 of them accepted it. The values of HbA1c at the end of the 3-month sensor use decreased by about 1%.

Conclusions:

The sensors were accepted for repeated long-lasting use by about 30% of PWDs on insulin pumps. The main reason for the CGM denial was the insufficient educational capacity of the diabetes centre.

High Correlation between Hemoglobin A1c and Average 1- to 3-Month Interstitial Fluid Glucose Concentrations

Rudolf Chlup, M.D., C.Sc.; Karolina Peterson, M.D.; Kateřina Langová, M.A.;
Jana Zapletalová, Ph.D.; Helena Příbylová; Veronika Matušková; Jarmila Hučíková;
Pavla Kudlová, M.A.; Mária Pallayová, M.D.

Palacký University Olomouc,
Olomouc, Czech Republic
rudolf.chlup@fnol.cz

Introduction:

Hemoglobin A1c (HbA1c) reflects the mean plasma glucose concentration (PG) over the previous 8 to 10 weeks. PG is closely related to the glucose concentration in interstitial fluid. This study compares the HbA1c with the mean interstitial fluid glucose concentration (ISFG) measured continuously (up to 288 values per day) over the preceding 4-, 8- and 12-week periods.

Methods:

The sensor was inserted subcutaneously into the gluteal or abdominal region. Signals were transmitted wirelessly into the Paradigm® 722 insulin pump (Medtronic MiniMed, Northridge, CA). Individual sensors were functioning for 4 to 9 days. Sensor calibration was performed twice daily by means of the Hypoguard Advance glucometer. Ten people with type 1 diabetes (PWD1) aged 23–69 years, with a diabetes duration of 21.5 ± 3.5 years (mean \pm SE), and treated with the Paradigm 722 insulin pump (insulin aspart) were provided with sensors over 12 weeks (three 1-month periods). Medtronic MiniMed Solutions pumps and meters software 7311 v.7.0 were used to download data from the pump into a personal computer. Mean ISFG from the first, second, and third months and HbA1c at the end of each period were analyzed by means of the statistical program SPSS v.14.0.

Results:

There was no difference in the mean number of ISFG values per person in individual months (8187 vs 7537 vs 7456). Pearson's correlations (r) were found between HbA1c and mean ISFG from each previous month (approximately 0.9 each). There was also a strong correlation ($r > 0.9$) between the final HbA1c and the mean ISFG determined for 2 and 3 previous months ($p < 0.05$).

Conclusions:

Continuous glucose monitoring appears to be a helpful tool in establishing precise relationships between HbA1c and mean ISFG. Assessment that is more detailed is in progress.

Reduction of Hemoglobin A1c Resulting from 1 Month of Continuous Glucose Monitoring in Persons with Type 1 Diabetes on Paradigm® 722

Karolina Peterson, M.D.; Rudolf Chlup, M.D., Ph.D.; Kateřina Langová, M.A.;
Jana Zapletalová, Ph.D.; Helena Příbylová; Jarmila Hučíková;
Tereza Jadviščoková; Pavla Kudlová, M.A.; Mária Pallayová, M.D.

Palacký University Olomouc,
Olomouc, Czech Republic
karolinapeterson@yahoo.com

Introduction:

The insulin pump Paradigm® 722 (Medtronic MiniMed, Northridge, CA) enables daily reading of 288 glucose concentrations determined by a subcutaneously inserted sensor. Sensor signals are transmitted wirelessly into the pump, enabling one to see the glucose concentration on the display and adapting treatment. This study assessed the changes in hemoglobin A1c (HbA1c) concentrations in the course of a 12-week period with a nearly continuous use of glucose sensors in persons with type 1 diabetes on Paradigm 722.

Methods:

Ten previously educated type 1 diabetics 23 to 69 years old, diabetes duration 21.5 ± 3.5 years (mean \pm SE), and insulin pump therapy 3.88 ± 1.19 years, underwent real-time continuous glucose monitoring (RT-CGM) over the 12-week period using the Paradigm 722 (insulin aspart) and enough consecutive continuous glucose sensors. All subjects performed intensive self-management according to their actual real-time glycemic trends and self-monitored glucose values. No special Bolus Wizard training was provided. HbA1c was determined at baseline and at 4-, 8-, and 12-weeks follow-up.

Results:

All patients actively used real-time values and alerts to control their glycemic fluctuations. HbA1c (IFCC, normal range 2.4–4.0%) decreased from $7.5 \pm 0.75\%$ at baseline to $6.3 \pm 1.81\%$ at the end of the 4th week ($p = 0.034$) and remained stable at 8-week ($6.03 \pm 0.52\%$) and 12-week ($6.08 \pm 0.52\%$) follow-up. Differences in HbA1c among the 4th, 8th, and 12th weeks were not significant. Thanks to early detection of developing hypoglycemia in real time with immediate appropriate treatment, we did not observe any serious hypoglycemia.

Conclusions:

Paradigm 722 with RT-CGM used over the 12-week period resulted in a significant improvement of HbA1c occurring as early as within the first month. However, these benefits remain limited by constant care for sensors and the transmitter.

17.

RIZIKO LOKÁLNÍCH KOMPLIKACÍ PŘI DLOHODOBÉM**POUŽÍVÁNÍ SENZORU CGMS****R. Chlup^{1,2}, V. Matušková², Z. Fajkusová², T. Jadviščoková²,****M. Pallayová³, P. Kudlová⁴, K. Peterson², K. Langová⁵**¹*II. interní klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci*²*Ústav fyziologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci*³*Ústav fyziologie Lekárskej fakulty Univerzity PJ Šafárika, Košice, Slovensko*⁴*Ústav ošetrovatelství a porodní asistence Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci*⁵*Oddělení biometrie a statistiky Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci*

Cíl: Cílem práce bylo zjistit, jaké lokální komplikace vznikají v místě zavedení transkutánního senzoru při kontinuálním monitoringu koncentrace glukózy. **Metoda:** Od r. 2003 do konce r. 2007 byl senzor (Medtronic-MiniMed, Northridge, CA, USA) nasazen u zdravých osob a u osob s diabetem 1. typu v 9 nezávislých studiích (Olomouc, Košice). Celkem bylo nasazeno 420 senzorů. Počet senzorů nasazených u jedné osoby v uvedeném období byl minimálně jeden, maximálně až 30 senzorů. Sensory byly zaváděny do podkoží hýždě, břicha nebo paže. Před zavedením bylo místo vpichu 3× dezinfikováno sprejem Cutasept F (Bode Chemie, Hamburk, Německo).

Výsledky: Většina senzorů byla zavedena po dobu 5–8 dnů. Přestože výrobce deklaruje pouze třídní životnost senzorů, většina jich fungovala bez závad 7 dní. V průběhu 2537 dnů se senzorem vznikla pouze jedna závažná komplikace: absces na hýždě u osoby s diabetem 1. typu, který byl drénován (vypuštěno 10–20 ml purulentní tekutiny, kultivačně *Streptococcus pyogenes*) a chirurgicky léčen po dobu 14 dnů. Rozvoj tohoto abscesu začal 3. den po zavedení senzoru. Ostatní drobné komplikace jako svědění, bolest, pálení a zarudnutí místa vpichu se objevovaly asi u 10 % probandů. U 5 % probandů došlo po zavedení senzoru k lehkému subkutánnímu krvácení v místě vpichu, které však jen ojediněle vedlo k poruše senzoru.

Závěr: Sedmidenní zavedení senzoru nevedlo ke vzniku závažných lokálních komplikací. Doporučenou třídní dobu pro zavedení senzoru do podkoží je proto vhodné pečlivě přehodnotit.

18.

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S VYUŽITÍM KONTINUÁLNÍ MONITORACE GLYKEMIE NA JEDNOTCE INTENZIVNÍ PÉČE**M. Mráz¹, P. Kopecký², J. Bláha², M. Bártlová¹, J. Křemen¹, L. Božanská¹, T. Roubíček¹, Š. Svačina¹, M. Haluzík¹**¹*3. interní klinika 1. LF Univerzity Karlovy a VFN, Praha*²*Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF Univerzity Karlovy a VFN, Praha*

Úvod: Kontinuální monitoring glykemie představuje nový, slibně se rozvíjející přístup k optimalizaci intenzivní inzulinové terapie u kriticky nemocných pacientů. V naší pilotní studii jsme se proto zaměřili na posouzení výkonu nového on-line kontinuálního systému monitorace glykemie v podmínkách postoperační kardiologické jednotky intenzivní péče (JIP).

Metodika: Do studie bylo zařazeno 15 pacientů (10 mužů, 5 žen, průměrný věk 67,8 ± 12,2 roku), kteří podstoupili plánovanou kardiologickou operaci. Glykemie v postoperačním období byla kontinuálně sledována pomocí subkutánního on-line kontinuálního systému (Guardian Real-Time CGMS, MiniMed Medtronic) a porovnávána s hodnotami glukózy v arteriální krvi. Výkon kontinuálního systému byl posuzován pomocí několika metod – Clarkova analýza chybové mířky

(Clarke error-grid analysis – EGA), výpočet absolutní difference (AD) a relativní absolutní difference (RAD). K analýze korelace mezi párovými glykemiemi byl použit Spearmanův korelační koeficient. Získané údaje byly rovněž hodnoceny podle kritérií ISO (International Standardisation Organisation) pro přesnost glukózových senzorů.

Výsledky: V průběhu celého monitoringu, který trval u jednoho pacienta v průměru 2,3 dne, bylo získáno 495 párových hodnot glykemie. Z těchto hodnot se 97,2 % nacházelo v klinicky akceptovatelných zónách Clarke EGA (60,8 % v zóně A a 36,4 % v zóně B) a jenom 2,8 % v neakceptovatelných zónách C a D. Kritéria ISO (rozdíl mezi referenční a kontinuální glykemií do 0,8 mmol/l při hodnotách do 4,2 mmol/l a do 20 % při vyšších hladinách) splňovalo 59,2 % (do 4,2 mmol/l) resp. 60,8 % (nad 4,2 mmol/l) glykemií. Absolutní difference dosahovala 1,3 mmol/l (SD 1,5 mmol/l, medián 0,9 mmol/l) a relativní absolutní difference byla 20,2 % (SD 16,1 %, medián 15,9 %). Mezi kontinuální a arteriální glykemií existovala významná vzájemná korelace ($r = 0,578$, $p < 0,001$).

Závěr: Kontinuální glukózový monitorovací systém Guardian Real-Time CGMS vykazoval v naší pilotní studii u kardiologických pacientů na JIP výkon do značné míry srovnatelný s výsledky u pacientů bez kritického onemocnění. Jsou však potřebné rozsáhlejší studie, které by tuto problematiku důkladněji prozkoumaly a umožnily by otestovat předpokládaný pozitivní vliv zkoumaného přístupu na glykemickou kompenzaci u kriticky nemocných pacientů.

Podporováno grantem MSM 0021620814.


19.

PSYCHOLOGICKÁ PÉČE PRO PACIENTY S DIABETEM. INFORMACE O PROBÍHAJÍCÍM PROJEKTU**S. Lacigová***Diabetologické centrum Plzeň, I. interní klinika LF UK Plzeň*

Úvod: Diabetes mellitus je typické psychosomatické onemocnění. Psychické poruchy a psychosociální vlivy jsou u nevy léčitelné nemoci pravidelně přítomné a mají těsný vliv na kompenzaci. Nemusí se vždy jednat o depresi nebo suicidium. Často jsou přítomné jen poruchy chování, které jsou mylně považovány za nespokojenost nebo ignoraci. Cílem práce je informovat o pokračování projektu „Psychologická péče pro pacienty s diabetem“.

Proběhlé aktivity od ledna 2007:

- Dotazníková akce „Jaká je současná psychologická péče v diabetologii?“ (poster v Luhačovicích 2007).
1. společný workshop diabetologů, psychiatrů a psychologů (Praha, hotel Populus 16.–17. 11. 2007). Hlavní diskutované body:
 - Lze poznat hranici, kdy už je nezbytná odborná psychologická nebo psychiatrická péče?
 - Úhrada poskytnuté psychiatrické a psychologické péče.
 - Jak nastavit spolupráci mezi diabetologem, psychologem a psychiatrem.
 - Měření efektivity psychologické péče a jejího pozitivního vlivu na zdravotní stav pacienta s diabetem.
- Pevný bod – vytváření kontaktů z řad psychiatrů, psychologů a psychoterapeutů, kteří se aktivně zajímají o problematiku léčby diabetu a jsou ochotni spolupracovat s diabetology (jejich kontakty jsou uveřejněny na www.diab.cz).
- Psychologický rozbor spolupracujícího a nespokojujícího pacienta s diabetem (s a bez komplikací). Pilotní studie (PhDr. E. Hilšer).
- Vytvoření webové rubriky již existující sekce „Psychologické aspekty diabetu“.


DiabetesPro
Professional Resources Online

Home
About Us
Donate Now
Join ADA
★ My Favorites

DiabetesPro Home

Meetings and Continuing Education Opportunities

Scientific Sessions Webcasts

Resources for Professionals

Clinical Practice Recommendations

Professional Membership

Journals

Books for Professionals

Research Grant Applications and Administration

About Diabetes Research

Recognition Programs

Professional Section Interest Groups

Professional Section Quarterly


Efficiency of Simple Algorithms for Premeal Boluses in High Glycemic Index Meals in Persons with Type 1 Diabetes mellitus using Insulin Pumps and Transcutaneous Sensors


Year: 2008
Abstract Number: 1695-P
Authors: KAROLINA PETERSON, NATALIA LIPPAIOVÁ, RUDOLF CHLUP, MÁRIA PALLAYOVÁ, KATEŘINA LANGOVÁ, *Olomouc, Czech Republic, Košice, Slovakia*
Institutions: Košice, Slovakia; Olomouc, Czech Republic

Results: The consumption of glucose or foods with high glycemic index (GI) in persons with type 1 diabetes (PWD1) is a hot topic. The aim of this pilot prospective trial was to assess the efficiency of empirically suggested algorithms for premeal insulin boluses in PWD1 using insulin pumps Paradigm X22 with CGMS sensors, Medtronic MiniMed, Northridge, CA. Six PWD1 (aged 46.2 ± 15.09 y, diabetes duration 14.5 ± 9.65 y, HbA1c/IFCC $6.3 \pm 1.59\%$, BMI 23.6 ± 1.67 kg/m², mean \pm SD) were followed for 3 weeks with stable daily nutrients- and energy intake. During the 2nd week, subjects consumed 11 alternative meals in 3 replicates, each containing 50g of carbohydrates (GI>75%: glucose, chocolate rice squares, white bread, honey, ravioli with meat and cheese, mashed potatoes with fish, buttered apricot dumplings, waffles) eaten according to a defined meal plan in order to recalculate their GI. The insulin boluses were adjusted according to tested algorithms (Table 1), hypos (n = 5) were treated by glucose tabs. Individual average glucose levels and daily insulin doses over 3 sequential one-week periods see Table 2. In the whole group, one-week consumption of high GI foods had only a negligible impact on average glucose levels (9.1 ± 2.33 vs. 9.2 ± 2.30 vs. 9.0 ± 2.43 mmol/l) and daily insulin aspart doses (39.1 ± 8.14 vs. 39.7 ± 10.7 vs. 38.6 ± 9.97 IU/d). So, the suggested algorithms for premeal insulin boluses appear to limit the risk of hyperglycemia resulting from intake of high GI foods.

Table 1. Algorithms for adjustment of insulin boluses (IG - interstitial glucose)[table1]
Table 2. Influence of high GI foods on daily insulin doses and average glucose levels when using the tested algorithms [table2]

Category: Nutrition - Clinical

Related Content:  [Posters](#)



IS PROLONGED INSERTION OF TRANSCUTANEOUS SENSORS SAFE?

R. Chlup^{1,2}, **V. Matušková**¹, **T. Jadvišková**¹, **H. Příbylová**¹, **P. Kudlová**³, **M. Pallayová**^{4,5}, **K. Langová**⁶, **N. Lippaiová**¹,
K. Peterson¹

¹ Institute Of Physiology, Faculty Of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic;

² 2nd Department Of Medicine, Faculty Of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic;

³ Institute Of Nursing And Birth Assistance, Faculty Of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic;

⁴ Department Of Physiology, Faculty Of Medicine, P.J. Šafárik University, Košice, Slovak Republic;

⁵ 1st Department Of Medicine, Faculty Of Medicine, P.J. Šafárik University, Košice, Slovak Republic;

⁶ Institute Of Biophysics, Faculty Of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic

Background and aims: To assess the serious adverse events (SAE) related to prolonged transcutaneous glucose sensor insertion.

Methods: During last three years we've used sensors in 8 independent studies, totally there were 364 sensors (Minimed-Medtronic) used in 209 patients: 169 persons with diabetes (PWD), 40 healthy persons (HP). Sensors were inserted subcutaneously. The skin was sprayed with an antiseptic (Cutasept F, Bode Chemie, Hamburg, Germany) before sensor insertion.

Results: In the course of 2117 sensor-days there was only one serious complication: abscess in gluteal region in a PWD 1. The pain started on day 3; sensor removal followed on day 4, however the intensive surgical care including the abscess drainage lasted 14 days.

Conclusions: Only one SAE occurred in the observational period and this appeared within the FDA approved period for sensor use. There were no SAE in sensors used for up to 9 days. Hence, prolonged insertion of sensors appears to be safe.

GLYCAEMIC INDEX DEVELOPMENT IN THE COURSE OF 210 MINUTES AFTER FOOD INTAKE IN HEALTHY VOLUNTEERS

R. Chlup^{1,2}, Z. Fajkusová¹, V. Matušková¹, L. Fajkošová¹, J. Hučíková¹, M. Pallyayová^{3,4}, P. Kudlová⁵, J. Zapletalová⁶, J. Luža¹,
K. Peterson¹

¹ Institute Of Physiology, Faculty Of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic;

² 2nd Department Of Medicine, Faculty Of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic;

³ Department Of Physiology, Faculty Of Medicine, P.J. Šafárik University, Košic, Slovak Republic;

⁴ 1st Department Of Medicine, Faculty Of Medicine, P.J. Šafárik University, Košic, Slovak Republic;

⁵ Institute Of Nursing And Birth Assistance, Faculty Of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic;

⁶ Institute Of Biophysics, Faculty Of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic

The glycaemic index (GI) is a measure of the food power to raise plasma glucose concentration after a meal.

The aim of this prospective trial was to compare the GIs of foodstuffs determined for the intervals of 120, 150, 180 and 210 min.

Methods: Portions of tested foods containing 50 g of carbohydrates were eaten for breakfast, lunch, snack and dinner by 20 healthy volunteers. Glucose concentrations were measured by means of the CGMS and processed by Solutions Software (Medtronic Minimed) and Degif XL4 (Palacký University, Olomouc, CZ).

Results: see table.

Conclusions: Continuous but variable increase of GI from 120min to 210min in all tested meals (except honey) may be due to specific pathways and metabolic rates of foodstuffs related to pure glucose.

RELATION BETWEEN GLYCEMIC INDEX OF INGESTED FOODS AND MEAN PLASMA GLUCOS CONCENTRATION MEASURED BY CGMS IN HEALTHY PERSONS

R. Chlup¹, K. Peterson², J. Zapletalova³, K. Langova³, P. Seckar⁴, P. Kudlova⁵

¹Faculty of Medicine, Palacky University Olomouc, Department of Physiology and ^{11nd} Department of Medicine, ²Faculty of Medicine, Palacky University Olomouc, Department of Physiology, ³Faculty of Medicine, Palacky University Olomouc, Department of Biophysics, ⁴Teaching Hospital, Department of Health Insurance, ⁵Faculty of Medicine, Palacky University Olomouc, Department of Nursing, Olomouc, Czech Republic

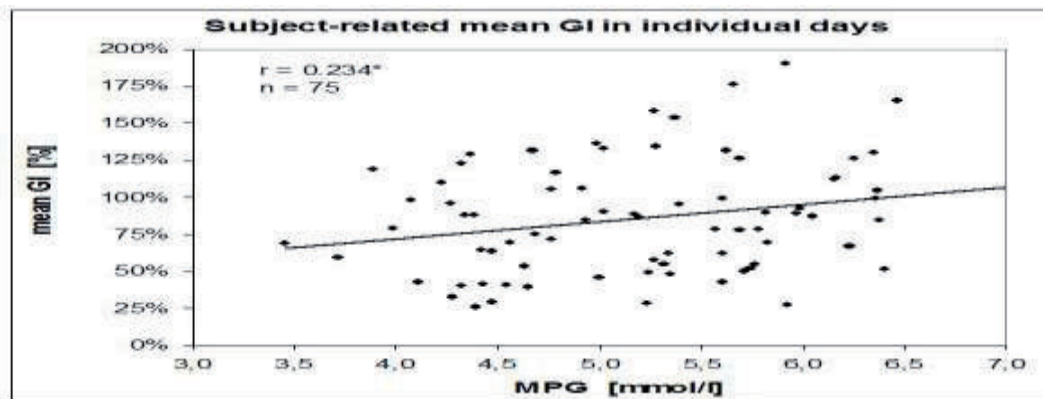
Introduction: Low glycemic index foods suppress the development of diabetes, obesity, etc. The question arises whether the mean value of the GI influences the mean plasma glucose concentration (MPG).

Objectives: To assess the relation:

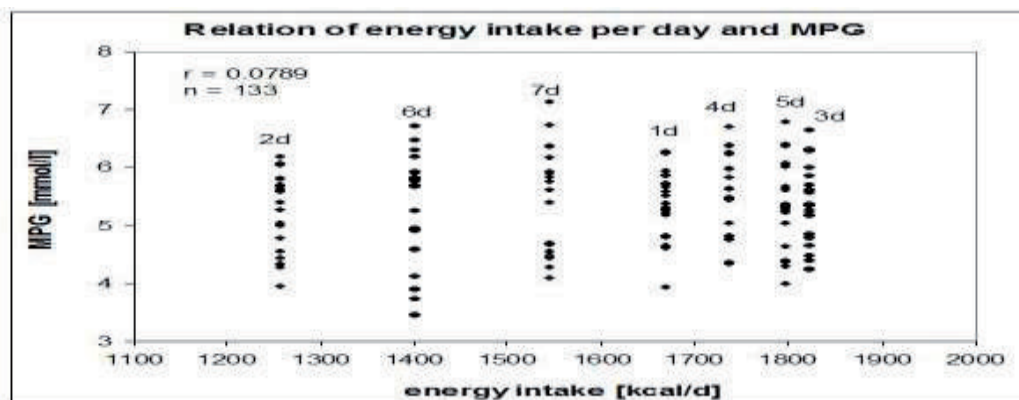
1. between the mean subject-related glycemic index (GI) of all meals consumed per day and the daily MPG measured by Continuous Glucose Monitoring System (CGMS), Medtronic-Minimed, Northridge, CA;
2. between the energy intake and MPG of the respective day.

Methods: Four of 10 different mixed meals/glucose with known content of nutrients and GI were consumed daily by twenty healthy subjects (age 21.9 ± 1.39 y, BMI 23.6 ± 0.63 kg/m², 7 men) in the course of 7 days. No other foods were eaten. Mean GI and MPG were determined every day using the CGMS. MS Excel 2000 and SPSS v. 15.0 were used to analyze the data.

Results:



[Fig. 1]



[Fig. 2]

Conclusion: Neither the GI of foods nor the energy intake appear to have a substantial influence on the MPG in healthy persons.

ACCURACY OF WAWESENSE TECHNOLOGY GLUCOMETER LINUS IN DAILY ROUTINE

R. Chlup¹, B. Doubravova², J. Zapletalova³, K. Peterson⁴, K. Langova³, J. Bartek⁵

¹Palacký University Olomouc, Faculty of Medicine, Department of Physiology and IInd Dept of Medicine, Olomouc, ²Institute of Neurology and Geriatrics, Department of Biochemistry, Moravsky Beroun, ³Palacký University Olomouc, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Olomouc, ⁴Palacký University Olomouc, Department of Physiology, ⁵Palacký University, Faculty of Medicine, Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Olomouc, Czech Republic

Introduction: Conventional glucometer systems for plasma glucose monitoring are based on static electrochemistry using a fixed input signal (voltage). The recent systems based on wavesense dynamic electrochemistry (glucometer Linus, Wellion) use a time-varying input signal inducing an output signal processed by digital algorithms to give a more accurate glucose reading.

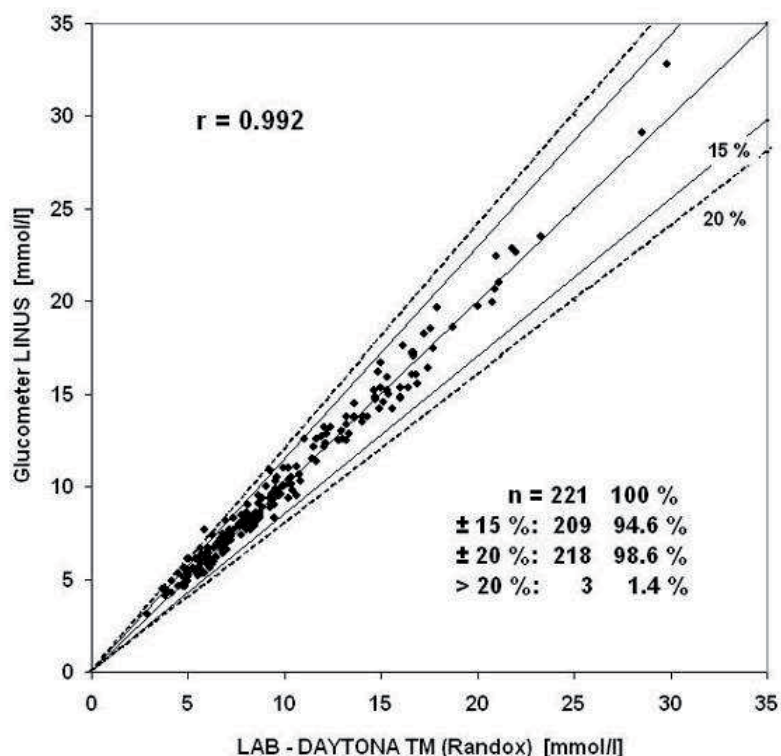
Objectives: To compare the plasma glucose (PG) readings from glucometer Linus and PG values obtained by means of an approved analyser Daytona.

Methods: In the course of 5 weeks 221 fingerprick capillary blood samples were taken from various out- and in-persons with diabetes at different times of the day and investigated using glucometer Linus (teststrips Charge 197). Within two following minutes blood was collected in a capillary tube and centrifuged; the plasma was investigated on the analyser Daytona. Statistical analysis was performed using the software SPSS v. 15.0, SPSS, Inc., Chicago, USA.

Results: A total of 221 paired values are plotted on the Error Grid Diagram indicating that 98.6% of the glucose readings (Linus vs. Daytona) are within the clinically accurate zone A and 1.4% within the acceptable zone B. See Figure 1 for details.

Conclusions: Glucometer Linus based on the wavesense technology appears to be accurate and reliable device for PG-selfmonitoring.

Supported by IGA NR 7825-3, MZCR.



[Fig. 1: Error Grid Diagram-PG Linus vs PG Daytona]

$p < 0,0001$). Auch die Verbesserung des ADDQoL-Score im Verlauf war ausgeprägter unter IDET (Diff. 0,07; $p = 0,0053$), während sich im EQ-5D kein signifikanter Unterschied ergab (Score und VAS). Im Verlauf der Beobachtung sank das HbA1c um 1,13/1,01%-Punkte auf 7,3/7,3% (Diff. n. s.) und der NBZ um 44,8/38,5 auf 130,6/132,1 mg/dl (Diff. -2,5 mg/dl; $p = 0,004$). Das Körpergewicht sank unter IDET um 1,16 kg auf 88,3 kg ($p = 0,00032$), während es unter NPH zu einer nicht signifikanten Abnahme von 0,4 kg auf 88,4 kg kam (Diff. Abnahme IDET/NPH 0,62 kg; $p = 0,005$). Die durchschnittliche Insulindosis bei Abschluss betrug 22,6 (IDET) bzw. 22,8 (NPH) Einheiten pro Tag. Hypoglykämien traten unter IDET seltener auf als unter NPH (Abschluss/jeweils Ereignisse pro Patientenjahr IDET vs. NPH): Gesamt 0,58 vs. 0,80 ($p < 0,0001$), nächtliche Ereignisse 0,09 vs. 0,21 ($p < 0,0001$). Auch schwere Hypoglykämien ereigneten sich seltener unter IDET (Ereignisse pro 1000 Patientenjahre: 3,6 vs. 7,6; $p = 0,0006$). 81,8% der Patienten mit IDET und 69,2% mit NPH beendeten die Studie mit einer einmal täglichen Insulingabe (zu Beginn 87,0/74,6%). **Schlussfolgerungen:** Nach Einleitung einer Insulintherapie in Kombination mit OAD kommt es unter IDET und NPH im Verlauf von 6 Monaten zu Verbesserungen von TZ und diabetesspezifischer LQ, diese Veränderungen sind unter IDET jedoch signifikant stärker als unter NPH. Bei vergleichbarem Insulinbedarf stellen sich auch die Gewichtsentwicklung und Häufigkeit hypoglykämischer Ereignisse unter IDET signifikant günstiger dar.

P 231

Therapiezufriedenheit und Lebensqualität von Patienten mit Typ 2 Diabetes nach Einstellung auf Insulin: LIGHT GERMANY

Hermanns N¹, Kaiser M², Reuter HM³, Wilhelm B⁴, Grundner M⁴

¹Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Mergentheim (FIDAM), Bad Mergentheim, Germany, ²Diabetologische Schwerpunktpraxis Frankfurt Bergen-Enkheim, Frankfurt/M, Germany, ³Diabetologische Schwerpunktpraxis, Jena, Germany, ⁴Novo Nordisk, Abteilung Medizin, Mainz, Germany

Fragestellung: LIGHT ist eine nationale Beobachtungsstudie, die Therapiezufriedenheit (TZ) und Lebensqualität (LQ) nach Einleitung einer Insulintherapie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes untersuchte. Neben einem Vergleich von Insulindetemir (IDET) mit NPH-Insulin (NPH) sollten unter Anwendung validierter Instrumente allgemeine Aussagen zur Abhängigkeit von TZ und LQ von weiteren Parametern getroffen werden. **Methodik:** Bei Patienten, die im Rahmen der Ersteinstellung auf Insulin entweder IDET oder NPH in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD) erhielten, wurden zu Beginn der Dokumentation, sowie nach ca. 3 und 6 Monaten mittels DTSQ Daten zur TZ erhoben. Als sekundärer Zielparameter wurde neben der Erhebung diabetologischer Routineparameter die LQ diabetesspezifisch (ADDQoL) und generisch (EQ-5D: Score und visuelle Analogskala (VAS)) erfasst. **Ergebnisse:** Insgesamt konnten die Daten von 8125 Patienten ausgewertet werden. Die TZ, sowie die diabetesspezifische und generische LQ waren 6 Monate nach Therapiebeginn für beide Insuline signifikant besser als zu Beginn der Dokumentation. Die Angabe der Differenzen („Diff.“) erfolgt jeweils um die Faktoren Baseline, Alter, HbA1c und BMI im ANCOVA-Modell korrigiert. Im direkten Vergleich der Präparate war die Entwicklung der TZ (DTSQc nach 6 Monaten/als Treatment Satisfaction Scale Total) mit +10,7 vs. +9,0 unter IDET signifikant besser als unter NPH (Diff. 1,44; $p < 0,0001$), die im DTSQs erfasste TZ war zu Beginn mit 22,8 vs. 22,1 (Diff. 0,76; $p < 0,0001$) höher unter IDET als unter NPH. Nach 6 Monaten Insulintherapie konnte hinsichtlich der diabetesspezifischen LQ sowohl für IDET als auch NPH eine signifikante Verbesserung gezeigt werden (ADDQoL Score, jeweils Baseline und Abschluss: -1,89 und -1,55 für IDET/-1,85 und -1,61 für NPH), diese war mit 0,35 vs. 0,25 unter IDET ausgeprägter (Diff. 0,07; $p = 0,0053$). Im generischen LQ-Instrument EQ-5D ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen IDET und NPH (Score und VAS). Auswertungen der Gesamtpopulation ergaben folgende Zusammenhänge der TZ-Entwicklung im Verlauf (DTSQc): negativ mit Alter, BMI, HbA1c und Nüchtern-BZ (NBZ) bei Abschluss, positiv mit HbA1c und BMI bei Therapiebeginn, kein Zusammenhang mit Geschlecht oder Bildungsstand. Für den ADDQoL ergab sich ein negativer Zusammenhang mit BMI, HbA1c und NBZ bei Abschluss. Ein positiver Zusammenhang bestand mit weiblichem Geschlecht, kein Zusammenhang hingegen mit dem Alter. Während der EQ-5D (Score) einen negativen Zusammenhang mit Alter, BMI und NBZ bei Abschluss aufwies, bestand kein Zusammenhang mit HbA1c, Geschlecht und Bildungsstand. **Schlussfolgerungen:** In der Kombination mit OAD führen beide lang wirksamen Insuline ca. ein halbes

Jahr nach Therapiebeginn zu einer Verbesserung von TZ und LQ, die Effekte bezüglich TZ und diabetesspezifischer LQ sind unter IDET jedoch signifikant stärker als unter NPH.

P 232

Langfristige Behandlung mit Insulinpumpe bei Typ-2 Diabetikern hat meistens eine Verminderung des Insulinbedarfs und eine verbesserte Stoffwechsellage und Zufriedenheit zur Folge

Chlup R^{1,2}, Peterson K¹, Kudlova P³, Pribylova H^{1,3}, Tomcalova J¹, Kolcava P⁴, Langova K⁵
¹Palacky Universität Olomouc, Institut f. Physiologie, Olomouc, Czech Republic, ²Universitätskrankenhaus, II Klinik f. innere Medizin, Olomouc, Czech Republic, ³Palacky Universität Olomouc, Fakultät der Gesundheitswissenschaften, Olomouc, Czech Republic, ⁴Institut f. Neurologie und Geriatrie, Moravsky Beroun, Czech Republic, ⁵Palacky Universität Olomouc, Institut f. Biophysik, Olomouc, Czech Republic

Einleitung: Die kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) wird nicht routinemässig, trotzdem aber, auch bei Typ-2 Diabetikern eingesetzt. Unter Indikationen sind hier insbesondere unausreichende Stoffwechselqualität mit Dämmerungsphänomän und Entwicklung von Spätkomplikationen zu nennen. Eine vorstehende Motivation und ausführliche Schulung des Diabetikers und seiner Familie sind Grundvoraussetzungen. **Ziele:** Überprüfung des Einflusses einer langfristig durchgeführten Pumpenbehandlung auf Körpergewicht (BMI), HbA1c-Werte und Insulinbedarf bei schwer kompensierbaren Typ-2 Diabetikern. **Methode:** In den Jahren 2003 – 2007 wurde bei 22 Typ-2 Diabetikern (Alter 62,9 ± 2,34 Jahre, Diabetesdauer 17,0 ± 1,59 Jahre, 13 Männer, 9 Frauen), welche in einer vorherigen Zeitperiode mit intensiver komplementären Insulintherapie (1 – 10 E eines kurzwirkenden Präparates – meistens Insulin Aspart – zu jeder Mahlzeit) behandelt worden waren, eine Insulinpumpe (Minimed 508 oder Paradigm, Medtronic, CA, USA, bzw. Animas 1200, Animas, USA) eingesetzt. Die Diabetiker wurden zur intensiven Selbstkontrolle mit Glukometer Advance, Hypoguard oder Linus, Agamatrix, USA (5 – 10 mal pro Tag) und zur Selbstentscheidung über die anschließende Therapieintensität (ähnlich wie vor der Pumpeneinführung) weiterhin trainiert. Die Parameter werden als Mittelwerte ± SE angegeben. HbA1c IFCC Referenzbereich ist 2,3 – 4,0%. Statistische Auswertung wurde mittels Paarvergleich (t-Test) durchgeführt, $p < 0,05$ wurde als signifikant betrachtet. **Ergebnisse:** Die komplette Datensätze zum Paarvergleich (Anfangswerte vs. Werte bei der letzten Kontrolle im Jahr 2008) standen bei allen 22 Diabetikern zur Verfügung. Die mittlere Betreuungsdauer mit Insulinpumpe betrug 3,6 ± 0,33 Jahre, wobei nur ein Diabetiker wegen seiner Unzufriedenheit mit dieser Therapieart weitere Pumpenbehandlung trotz seiner Stoffwechsellageverbesserung ablehnte. Die 21 Diabetiker fühlten sich mit der Pumpe besser als bevor (nach Fragebogen und Gespräch). Davon sind 3 im Jahr 2008 verstorben (koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, M. Alzheimer). BMI hat sich in der ganzen Gruppe nicht geändert (32,4 ± 0,94 kg/m² vs. 31,6 ± 0,82 kg/m², $p = 0,168$), der mittlere HbA1c-Wert auch nicht (7,4 ± 0,50% vs. 7,3 ± 0,46%, $p = 0,893$), obwohl er verminderte sich bei 11 Diabetikern (8,3 ± 0,70% vs. 6,5 ± 0,47%). Der tägliche Insulinbedarf nahm ab (50,8 ± 3,19 E/d vs. 37,8 ± 3,09 E/d, $p = 0,001$). **Schlussfolgerungen:** Behandlung mit Insulinpumpe kann auch bei Typ-2 Diabetikern zur Stoffwechsellageverbesserung und zur Reduzierung des Insulinbedarfs im Vergleich zur konventionellen komplementären Insulintherapie wesentlich beitragen und wird von der Mehrzahl der untersuchten 22 Diabetikern akzeptiert. Unterstützt von IGA NR 7825 – 3, Ministerium f. Gesundheitswesen und MSM 6198959216, Ministerium f. Schulwesen, Tschechische Republik.

Presentation 813
Number :Title: **Impact of the oral glucose spray, liquid sugars or dextrose tablets on the evolution of plasma glucose concentration in healthy persons**Authors: **R. Chlup**^{1,2}, J. Zapletalova³, **K. Peterson**¹, R. Perera¹, K. Langova³, A. Tancred¹, J. Smital¹, H. Pribylova¹, I. Poljakova¹;
¹Dept. of Physiology, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic, ²Ind Dept. Of Medicine, Teaching Hospital, Olomouc, Czech Republic, ³Dept. of Biophysics, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic.

Keyword: 37 Nutrition and diet

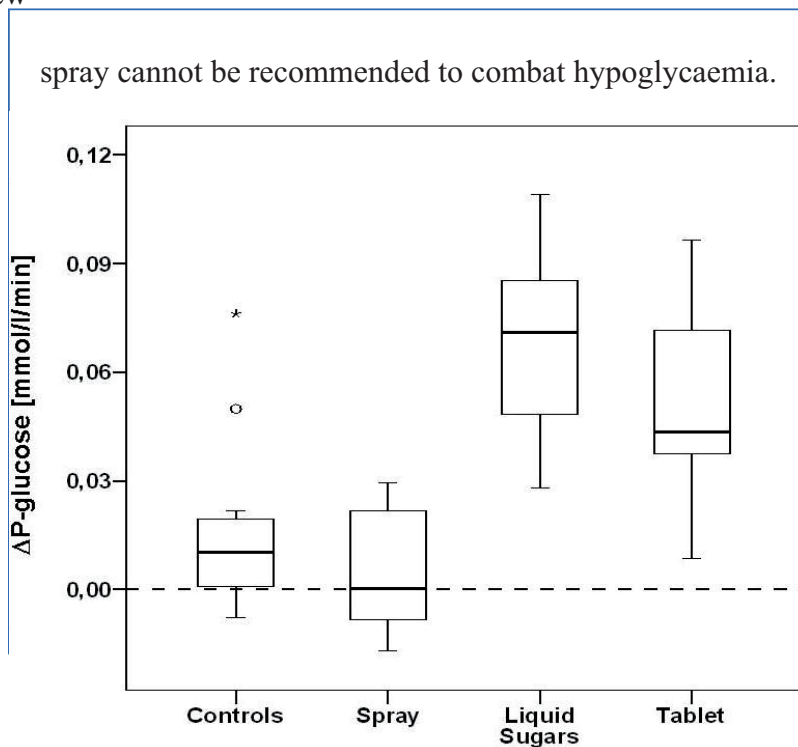
Abstract: **Background:** In order to combat hypoglycaemia in persons with diabetes, oral glucose spray was believed to offer a sophisticated solution of this complication. However, clear references to the effects of oral glucose spray on plasma glucose concentration (PG) are missing.

Aims: The purpose of this prospective controlled trial was to assess the efficacy of three commercially available glucose products on the evolution of PG: (1) the oral glucose spray, (2) liquid sugar jelly, (3) dextrose tablet.

Methods: Sixteen healthy volunteers aged 21.8 ± 0.78 y (mean \pm SE), BMI 23.5 ± 0.84 kg/m², tested their PG over the course of three sets of 4 sessions (S) each: S₀-control fasting, S₁ with oral administration of 10 glucose spray-doses (5 doses on the mucosa of each cheek, as indicated by the manufacturer, without swallowing), i.e., 0.84 g of glucose at time 0; S₂ with consumption of 1 sachet (13 ml) of the liquid sugar (ca. 5.2 g glucose, 5.2 g fructose, 5.2 g sucrose); S₃ with chewing and consumption of 1 dextrose tablet (6 g). Each S was performed between 6 and 9 h a. m., after fasting for the previous 6 hours. PG was tested in finger-prick capillary blood using personal glucometer Linus, Wellion, Agamatrix, Inc., Salem, NH, at start, at 5, 10, 15, 20 and 30 min. During all tests, the subjects remained seated, and did not engage in any physical activity. Statistical software SPSS v. 15, SPSS, Inc, Chicago, IL, was used. Means of 3 sessions in each of 16 subjects were analyzed.

Results: Wilcoxon-signed-rank-test revealed no differences between the change of the mean PG at start vs. 5-minute intervals neither in control- nor in intervention sessions. For the 30-minute time period after ingestion, analysis of regression coefficients demonstrated increase of PG after consumption of a sachet of liquid sugar (0.068 mmol/l/min, p = 0.001) which prevails over a single dextrose tablet (0.052 mmol/l/min, p = 0.002) but does not appear after oral glucose spray (0.005 mmol/l/min, p = 0.215), as compared to control session (see boxgraphs in Figure for details).

Conclusion: Liquid sugar jelly and dextrose tablets are effective means to increase PG within 10 minutes after ingestion. Oral glucose spray resulted in no increase of PG in the course of 30 minutes after its use. So, oral glucose



Weak Relation between Daily Energy Intake and Mean Plasma Glucose Concentration in Healthy Persons as Assessed by Continuous Glucose Monitoring

Presented During:

[General Poster Session](#)

Abstract No:

1787-P

Abstract Type:

Poster

Author(s):

KAROLINA PETERSON, RUDOLF CHLUP, JANA ZAPLETALOVA, PAVLA KUDLOVA, HELENA PRIBYLOVA, JOSEF BARTEK

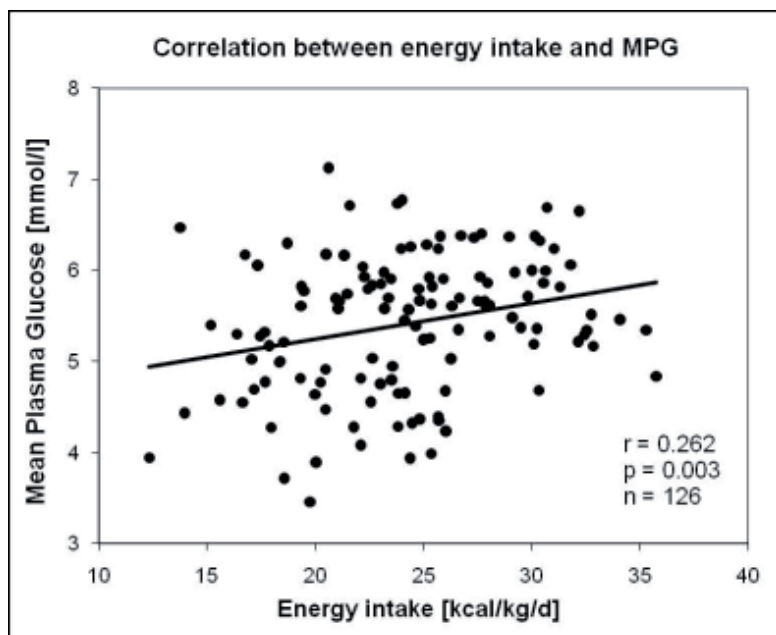
Location(s):

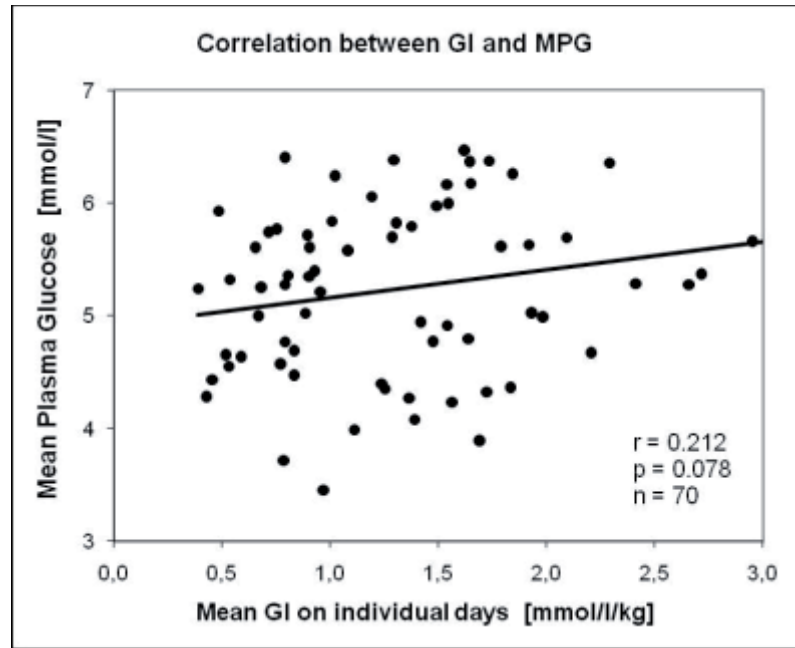
Olomouc, Czech Republic

Abstract Body:

Increased mean plasma glucose concentration (MPG) may support the development of obesity and diabetes. There is a question whether an increase of MPG may result from enhanced energy intake and/or from the high glycemic index (GI) of consumed foods. The purpose of this study was to assess the relation 1) between the subject-related energy intake and MPG on the respective day, and, 2) between the mean bodymass related GI of all meals consumed per day and the respective daily MPG. Four of 11 different mixed meals with known content of nutrients, energy and GI were consumed daily by 20 healthy subjects (aged 21.9 ± 1.39 y, BMI 23.6 ± 0.63 kg/m², 7 men, 13 women) in the course of 7 days. There was 50 g of carbohydrates and variable amounts of proteins and fat in each meal in order to cover energy expenditure. No other foods were eaten during this study period. Mean GI and MPG were determined every day using the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) with monitor Guardian and transmitter, Medtronic-Minimed, Northridge, CA. MS Excel 2000 and SPSS v. 15.0, SPSS Inc, Chicago, IL, were used to analyze the data. Pearson correlation revealed only weak relationship between the body mass related daily energy intake and MPG ($p = 0.003$, Figure 1), and between body mass related mean GI and MPG ($p = 0.078$, Figure 2). Nevertheless, even these weak correlations suggest that long-lasting consumption of high energy and high GI foods may result in an increase of MPG with further consequences.

Figure 1[figure1]Figure 2[figure2]





Category

- Nutrition - Clinical

DegifXL – a new software program for determination of group-related and person-related glycemic indexes of foods by means of continuous glucose monitoring system CGMSTM

Rudolf Chlup^{1,2}, Pavel Sečkař³, Jana Zapletalová⁴, Kateřina Langová⁴, Pavla Kudlová⁵, Karolina Peterson^{1,7}, Josef Bartek⁶, Jarmila Hučíková¹

¹ Dept. of Physiology, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic;

² IInd Dept. of Medicine, Teaching Hospital and Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic;

³ Dept. of Health Insurance, Teaching Hospital Olomouc, Czech Republic;

⁴ Dept. of Biophysics, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic;

⁵ Dept. of Nursing and Birth Assistance, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic;

⁶ Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic;

⁷ Institute of Diabetes „Gerhardt Katsch“, Karlsburg, Germany

Introduction: Glycemic index (GI) is a measure of hyperglycemic power of food related to glucose. Its determination is time-consuming and has not been standardized. There is a known interpersonal variability of GI.

The aims of the study were (1) to create a simple software program to determine the GI, using the CGMSTM data, including the Solutions SoftwareTM 7310 v. 3.0C, Medtronic-Minimed; (2) to assess the benefits of this new software developed in Microsoft Excel 2000 under the descriptive name DegifXL. A demonstration of this software is the core of this presentation.

Methods: Data of 20 healthy volunteers stored in CGMSTM memory were used for testing. A trained team of investigators and test persons, portions of foods each containing 50 g of carbohydrates and the respective hardware and software, were the prerequisites. Time needed for the data processing by means of CGMSTM with DegifXL and by a conventional method was registered.

Results: In one person DegifXL enables to perform two tests per day (breakfast and dinner). The total number of persons and/or tests and/or timing may be adapted. From a total of 300 tests performed in 20 persons (15 tests each) in order to evaluate the function of DegifXL, 277 (92 %) tests reached the evaluation criteria and the data processing was 12 times shorter (160 min versus 2000 min) than by conventional methods.

Conclusions: Not only does DegifXL offer an averaged GI related to the selected group of test persons but also an „individual“ person-related GI separately for every test person. So, the DegifXL and CGMS Solutions SoftwareTM were shown to be efficient tools for routine determination of GI.

Supported by IGA NR 7825-3, Ministry of Health, Czech Republic.

Novinky ve stravování osob s diabetem 1. a 2. typu 2009

R. Chlup, K. Peterson, G. Kuzmina, K. Langová

II. interní klinika, Ústav fyziologie a Ústav biofyziky LF UP v Olomouci

Literatura: Interní medicína pro praxi, 2009, 11 Suppl B.

Přehledové sdělení o tradičních diabetických dietách a moderní liberalizované stravě osob s diabetem. Zvláštní pozornost je věnována glykemickému indexu potravin, úloze vlákniny, příznivým účinkům omega 3 mastných kyselin, aterosklerotickým účinkům kyselin transmastných, redukčním dietám, alternativním formám výživy a vlivu etylalkoholu.

Zásady pro přípravu stravy diabetiků jsou stejné jako u zdravých. Při sestavování jídelníčku je však třeba věnovat pozornost aktuálnímu vývoji glykemie.

Liberalizovaná strava úzce souvisí s intenzifikací léčby inzulinem. Optimálním předpokladem pro její uplatnění je kontinuální monitoring glykemie pomocí transkutánního senzoru CGMS při současném využívání inzulínové pumpy a kalkulátoru pro preprandální bolusy inzulínu. V běžné praxi je ale zatím stále používán klasický intenzivní selfmonitoring glykemie osobními glukometry. Je žádoucí kontrolovat glykemie alespoň 5x denně. Je nezbytné znát energetickou potřebu při různých činnostech, složení a konzumované potraviny a její glykemický index. Koncentrované sacharidy nejsou zakazovány. Diabetik může jíst všechno, musí však vědět kdy a kolik. U diabetiků 1. typu usilujeme o rovnováhu mezi příjmem a výdejem energie pomocí individuálních algoritmů pro dávkování inzulínu. U obézních diabetiků 2. typu platí, že při glykemii nad 10 mmol/l nezvyšujeme dávku inzulínu, avšak omezuje přísun sacharidů případně i lipidů a proteinů.

Glykemický index (GI) udává hyperglykemizující sílu potravin. Vypočítává se jako poměr plochy pod křivkou po konzumaci 50 g čisté glukózy a testované potraviny obsahující 50 sacharidů v čase 0 až 120 min. po začátku konzumace. Rozlišujeme potraviny s vysokým GI, tj. 70% a více (glukóza, rýžové chlebičky, pečené brambory), se středním GI, tj. 56% až 69% (zmrzlina, džus, med) a s nízkým GI, tj. 55% a méně (čokoláda, ovoce, jogurty). GI má velkou variabilitu. Je stanovován pomocí CGMS. Měl by být součástí nutričních tabulek. Potraviny s nízkým GI jsou přínosem pro prevenci diabetu, obezity, aterosklerózy a nádorů.

Vláknina má příznivý vliv na funkci trávicího traktu, pokles LDL- a vzestup HDL cholesterolu. Vláknina je nevstřebatelný polysacharid, jehož denní potřeba činí 20 g – 40 g.

Příznivé účinky omega 3 mastných kyselin. Tyto kyseliny se vyskytují především v rybím tuku. Mohou působit proti rozvoji diabetu, atopického ekzému a aterosklerózy. Mají význam pro vývoj novorozenců, pro kognitivní funkce a paměť (kyselina dokohehexaenová).

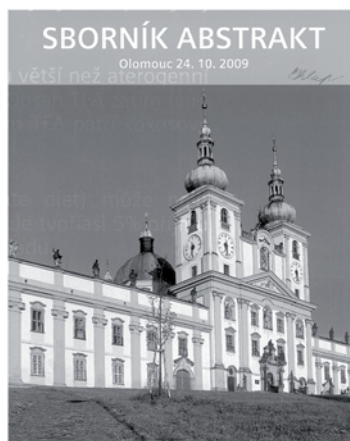
Aterosklerotické účinky transmastných kyselin (TFA – transfatty acids) jsou větší než aterosklerotické účinky nasycených mastných kyselin. Vedou ke zvýšení LDL cholesterolu. Obsah TFA zatím není běžně uváděn v nutričních tabulkách. Mezi potraviny s vysokým obsahem TFA patří kokosový olej, linecké pečivo, kakaové řezy, kávěnky, koblíhy a zmrzliny.

Atkinsonova nízkosacharidová redukční dieta (LCD-low carbohydrate diet) může najít uplatnění při snižování hmotnosti obézních diabetiků 2. typu. Sacharidy zde tvoří 5% příjmu energie, bílkoviny a tuky jsou neomezeny. Navozená ketóza snižuje pocit hladu.

Alternativní formy výživy („vegetariánská strava“). Známá je strava ovo-lakto-vegetariánská, při které je nižší riziko rozvoje diabetu, aterosklerózy i karcinomu a lehčí průběh revmatické polyartritidy. Absolutní vyloučení všech živočišných bílkovin včetně mléčných výrobků („vegánská strava“) však může být nebezpečné.

Etylalkohol. Energie vázaná v etylalkoholu (30 kJ/g) je biologicky dostupná v 75%. Z 1 g alkoholu je tedy k dispozici 21 kJ. Alkohol je alkoholdehydrogenázou oxidován na acetaldehyd, ze kterého vzniká acetát. Acetát vstupuje do Krebsova cyklu. Alkohol dilatuje cévy, omezuje rozvoj aterosklerózy, působí analgeticky, zlepšuje komunikaci, ale vede ke snížení pozornosti a kritičnosti, může indukovat hypoglykémii i hyperglykémii.

Podporováno grantem IGA NR7825-3.



10

diabetes mellitus | oční komplikace

10. symposium

DIABETOLOGIE

pátek / 16. 4. 2010 / 15.10–16.10

Současné možnosti intenzivního monitoringu glykemie

doc. MUDr. Rudolf Chlup, CSc.^{1,2},

MUDr. Karolina Peterson²,

Bc. Helena Příbylová^{2,3}

¹ II. interní klinika Fakultní nemocnice
Olomouc

² Ústav fyziologie, Lékařská fakulta,
Univerzita Palackého v Olomouci

³ Ústav ošetrovatelství, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého v Olomouci

Jsou uvedeny informace o klasickém monitoringu pomocí glukometrů a o metodách kontinuálního měření koncentrace glukózy v plazmě pomocí invazivních systémů (CGMS, Medtronic, Minimed, USA; Seven, DexCom, STS, USA; Navigator, Abbott, USA). I když spolehlivost některých systémů již byla opakovaně ověřena, nepodařilo se je zatím zařadit mezi standardní vybavení odborných pracovišť. Toto přehledové sdělení se pokouší usnadnit základní orientaci v dané problematice.

Selfmonitoring u osob s diabetem začal semikvantitativním stanovováním ztrát cukru do moči pomocí Benediktova činidla v roce 1912.

Éra glukometrů začala až v roce 1976, kdy společnost AMES uvedla glukometr Eytone.

Dnes se přesnost glukometrů blíží atestovaným analyzátorům v akreditovaných laboratořích. V moderní diabetologické ambulanci se glukometry stávají běžnou pomůckou nejen pro diabetiky 1. typu léčené inzulínem, ale i pro některé diabeti-

ky 2. typu. Prakticky se přestává využívat vyšetřování glukózy v moči. Základním prostředkem pro kontrolu diabetu je glykemický profil.

Experimentální vývoj senzoru začal v roce 1970. První v praxi použitelný implantabilní senzor pro kontinuální monitorování glukózy v intersticiální tekutině se však objevil až počátkem devadesátých let (MiniMed, CA, USA). O několik let později následoval senzor DexCom (STS, San Diego, USA) a Navigator (Abbott, Alameda, USA) a rovněž minimálně invazivní metody využívající mikrodialýzy intersticiální tekutiny (GlucoDay, A. Menarini Diagnostics).

Vyvíjejí se i neinvazivní senzory jako Gluowatch Biographer, Animas Corporation, USA a Pendra Watch (Pendragon Medical Ltd., Švýcarsko), které však nejsou spolehlivé.

Při kontinuálním měření glykemie se na displeji monitoru ukazuje nejen poslední aktuální hodnota glykemie, ale i trend jejího vývoje za několik posledních hodin. Na rozdíl od klasického selfmonitoringu lze průběžně upravovat léčbu, aniž by musel být prováděn odběr kapilární nebo žilní krve. Kontinuální monitory glukózy slouží při léčbě diabetu ke čtyřem účelům: (1) k rozpoznání a k předpovídání hyperglykemie, (2) k rozpoznání a k předpovídání hypoglykemie, (3) k výpočtu průměrné glykemie a (4) k posouzení variability glykemie.

Pouze implantabilní podkožní senzory dosahují v současné době dostatečné spolehlivosti. Proto je lze využívat v rutinním provozu, nicméně

jejich výsledky musí být pravidelně kontrolovány glukometrem. Stanovují koncentraci glukózy pomocí glukooxidázy. Jejich funkce je obvykle zachována po dobu 5–7 dní. Senzory CGMS (Medtronic, Northridge, USA) fungovaly i 18 měsíců po uplynutí data expirace. Komplikace v místě inserce senzoru jsou přitom zanedbatelné.

Výsledky kontinuálního monitoringu korelují s hodnotami HbA1c. Také klinický stav diabetiků se v jeho průběhu obvykle zlepšuje. Předpokladem pro racionální nasazení kontinuálního monitoringu do léčby je ale intenzivní edukace lékařů, sester i diabetiků.

Mezi schválené a dostupné kontinuální monitory v současné době patří: CGMS, Guardian® RT, inzulinové pumpy Paradigm X22 a Paradigm X54 Veo (Medtronic Minimed, Northridge, CA), Seven (DexCom DST, Dexcom, San Diego, CA) a Navigator (Abbott, Alameda, CA).

V České republice jsou zatím registrovány pouze systémy Medtronic Minimed a Dexcom. Zatím neexistují žádné standardy ani závazná doporučení pro používání kontinuálních monitorů.

Literatura: www.abbott.com, www.dexcom.com, www.minimed.com

Aktuální možnosti intenzivní léčby inzulinem

**Bc. Helena Příbylová^{1,2},
MUDr. Karolina Peterson¹**

¹ Ústav fyziologie, Lékařská fakulta,
Univerzita Palackého v Olomouci

² Ústav ošetřovatelství, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého v Olomouci

Hlavním cílem intenzivní **léčby** diabetu (DM) inzulinem je zajistit rovnováhu mezi příjmem

a výdejem energie a uchovat normoglykemii, což vede k omezení rozvoje pozdních komplikací. U osob s diabetem 1. typu jde o léčbu **substituční** a u osob s diabetem 2. typu o léčbu **komplementární** (doplňkovou).

Substituční léčba pozůstává z náhrady bazální a prandiální sekrece inzulinu v závislosti na fyzické aktivitě a příjmu potravy. Cílové hodnoty glykemie jsou individuální, obvykle 4–8 mmol/l při dobré fyzické i duševní kondici. Cílem terapie je umožnit co nejlepší látkovou přeměnu při současné volnosti životního stylu. Substituční léčba se provádí dvěma způsoby:

- 1) **Kontinuální podkožní infuze inzulinu pumpou** (IP), která patří v současnosti k nejpokrokovějším metodám léčby osob s diabetem a napomáhá k co nejtěsnějšímu přiblížení se fyziologické produkci inzulinu zdravou slinivkou břišní.

Tab. 1: Preparáty inzulinu používané v ČR

Humánní inzuliny	
Krátce působící	Actrapid, Humulin R, Insuman Rapid
Depotní (dlouhopůsobící)	Insulatard, Humulin N, Insuman Basal
Premixované směsi	HumulinM3, Mixtard 30
Krátce působící inzulinová analoga (používaná do inzulinových pump)	
Aspart	NovoRapid
Lispro	Humalog
Glulisin	Apidra
BiAsp30	NovoMix
Inzulinová analoga s prodlouženým účinkem	
Glargin	Lantus
Detemir	Levemir

- 2) Konvenčně pomocí **inzulinového pera** pěti až šesti preprandiálními podkožními dávkami krátkodobého inzulínu/analogu denně podle aktuální situace. K úhradě bazální sekrece lze přitom použít depotního analogu (Lantus nebo Levemir).

Komplementární léčba pozůstává z doplňkových neboli komplementárních dávek inzulínu (1–10 m.j.), inzulínového analogu, případně krátkodobého inzulínu před každým jídlem.

Tam, kde nelze v praxi provádět pravidelnou substituci, respektive komplementaci inzulínové sekrece fyziologickým způsobem, lze použít inzulínových směsí, dvoufázových analogů, případně depotních inzulínů aplikovaných ráno a večer.

Příprava diabetiků k invazivním výkonům

Zdeňka Vachutková, MUDr. Věra Loyková

II. interní klinika FN Olomouc

Diabetes mellitus je skupinou chronických etiopatogeneticky heterogenních onemocnění. Vzniká v důsledku nedostatečného účinku inzulínu, při jeho absolutním nebo relativním nedostatku a je provázena poruchou metabolismu cukrů, tuků a bílkovin. Diagnóza vychází z průkazu hyperglykemie a klinických známek nemoci.

Klasifikace DM dle nejnovějšího dělení – etiologická klasifikace

A. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus 1. typu:

- autoimunitní
- idiopatický

Diabetes mellitus 2. typu:

- převážně inzulínorezistentní
- převážně inzulínodeficitní

Ostatní specifické typy (MODY)

Gestační diabetes mellitus

B. Další poruchy homeostázy glukózy

- Hraniční glykemie nalačno
- Porušená glukózová tolerance

Na diabetologickém oddělení II. interní kliniky hospitalizujeme pacienty s různými diagnózami, ale převážnou část pacientů tvoří diabetici s různými stupni komplikací. Jedná se většinou o polymorbidní pacienty, u kterých je náročná příprava před jakýmkoliv vyšetřením či invazivním výkonem.

Cílem naší prezentace je seznámit Vás s přípravou pacientů před výkony:

- endoskopickými – ERCP, kolonoskopie
- radiologickými – CT, PET CT
- předoperačními

Správně provedená příprava před plánovaným chirurgickým či jiným výkonem snižuje riziko akutních, ale i pozdních komplikací.

24.

RETROSPETIVNÍ ANALÝZA POSTPRANDIÁLNÍ GLYKÉMIE VE VZTAHU K METABOLICKÉ KOMPENZACI A DALŠÍM SLEDOVANÝM PARAMETRŮM U AMBULANTNÍCH PACIENTŮ S DIABETEM MELLITEM

D. Janíčková Žďárská, M. Kvapil

Diabetologické centrum, FN v Motole, Praha

Úvod: DM je progresivní chorobou, která po letech svého trvání vede ke vzniku orgánových komplikací. Dříve bylo jejich riziko spojováno pouze s glykovaným hemoglobinem (HbA1c) dnes již jsou k dispozici data, ukazující těsný vztah mezi rozvojem pozdních komplikací a postprandiální glykémie (PPG), která je nezávislým rizikovým faktorem.

Cíl: Cílem retrospektivní analýzy ambulantních diabetických pacientů bylo získat informaci o metabolické kompenzaci vyjádřené HbA1c glykemií nalačno (FPG) a PPG stanovenou po standardizované snídani. Dále pak vyhodnotit vzájemné vztahy mezi sledovanými parametry (metabolická kompenzace, demografická data, druh antidiabetické léčby, trvání a typ DM, přítomnost orgánových komplikací) a hladinou PPG.

Soubor a metodika: Do analýzy bylo zařazeno 1125 nemocných (568 mužů – 50,5 %), u kterých byla změřena glykémie nalačno a glykémie postprandiální po standardizované snídani (bagenta Crocodile). Demografická data, druh antidiabetické léčby, typ a délka trvání DM, poslední známá hodnota HbA1c, přítomnost orgánových komplikací a dotaz na význam PPG pro další léčbu vyplnili ošetřující diabetologové do formuláře jednotného dotazníku. Základní charakteristika souboru je uvedena v tabulce.

	Typ DM	HbA1c	PPG	FPG	BMI	Trvání DM
muži	DM 1. typu n = 22	6,9 ± 3,4	9,7 ± 3,4	7,0 ± 2,2	25,8 ± 7,9	10,7 ± 10,1
	DM 2. typu n = 529	6,3 ± 1,8	10,6 ± 3,6	8,0 ± 4,6	30,9 ± 5,8	10,5 ± 11,3
ženy	DM 1. typu n = 31	6,6 ± 3,1	10,2 ± 4,4	7,2 ± 2,3	28,7 ± 5,7	14,6 ± 10,4
	DM 2. typu n = 526	6,0 ± 1,6	10,3 ± 3,7	8,3 ± 8,3	30,2 ± 4,8	14,1 ± 7,9

Hodnoty v tabulce jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka

Vztahy mezi pohlavím typem diabetu a ukazateli kompenzace byly hodnoceny 2faktorovou analýzou ANOVA s faktory pohlaví, typ diabetu a mezifaktorovou interakcí. ANOVA byla následována testy vícenásobného porovnávání (test nejmenšího významného rozdílu). Simultánní hodnocení vztahů mezi ukazateli kompenzace diabetu a sledovanými parametry bylo provedeno s využitím více-rozměrné regrese s redukcí dimenzionality. Závislosti mezi dichotomickými daty byly testovány Fisherovým exaktním testem.

Výsledky: Při hodnocení metabolické kompenzace dosáhlo HbA1c < 5,3% 377 (34,7 %) osob, PPG < 7,5 mmol/l 229 (20,4 %) osob, FPG < 6 mmol/l 269 (239 %) osob. Výbornou metabolickou kompenzací vyjádřenou současně uvedenými hodnotami HbA1c, PPG a FPG splnilo pouze 75 (6,9 %) nemocných. Relevance PPG ke změně léčby byla dle dotázaných lékařů významná v 825 případech (73,3 %). PPG srovnatelně s FPG korelují s hladinou HbA1c statisticky významně ($p < 0,0001$), avšak bez rozdílu při různé výši HbA1c, stejně tak vzhledem k ostatním sledovaným parametrům.

Závěr: PPG v rozmezí cílových hodnot kompenzace dosáhlo pouze 20,4 % osob. V 73,3 % případů byla hodnota PPG podléhající změně terapie.

Projekt vznikl za podpory ĚDS a grantu společnosti Eli Lilly.

25.

POROVNÁNÍ DYNAMIKY ZMĚN GLYKÉMIÍ MOZKU A PODKOŽÍ POUŽITÍM CGMS PŘI CLAMPU U LABORATORNÍHO POTKANA – PILOTNÍ PROJEKT

M. Žourek¹, M. Jandová¹, P. Kyselová², D. Čechurová¹, Z. Rušavý¹¹Diabetologické centrum, 1. interní klinika FN a LF UK, Plzeň²DIEKO, Plzeň

Úvod: Kontinuální monitorace glykémie se stává metodou volby při léčbě diabetu a je použitelná i v clampových studiích u lidí i laboratorních zvířat. Nejsou však žádné informace o dynamice glykemií v mozkové tkáni ve srovnání s podkožím a arteriální krví.

Cíl: Cílem pilotní studie bylo porovnat změny glykemií v mozku a podkožních tkání za použití CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) během rychlého poklesu glykémie.

Metodika: Do studie bylo zařazeno 6 potkanů kmene hHTG (hereditární hypertrygliceridemický potkan). Všechny experimenty byly prováděny v souladu s § 17 péče o laboratorní zvířata. Po uvedení do celkové anestézie byla potkanům zavedena kanyla do vena jugularis a arteria carotis, dále jim byl zaveden senzor CGMS do podkoží a mozku. Clampová vyšetření navazovala na provedené operační úkony. Během pokračování anestézie byl proveden hyperglykemický clamp s cílovou glykemií 12 mmol/l a po 30minutovém vyrovnaném stavu byl aplikován bolus inzulínu Actrapid 5 j/kg hmotnosti a glykémie byla monitorována dalších 120 minut. Po ukončení experimentu byla zvířata usmrcena.

Měřeným parametrem byly arteriální glykémie a dále glykémie získané pomocí CGMS. Dynamika změn glykemií byla hodnocena korelační analýzou pomocí identifikace korelační funkce.

Výsledky: Senzor CGMS z podkoží vykazoval 15–30minutové zpoždění za glykemiemi z arteriální krve. Změny glykemií v mozku byly zaznamenány senzorem CGMS s 20–30minutovým předstihem oproti hodnotám z podkoží.

Závěr: Tato pilotní studie ukazuje dosud nepublikovaná data o změnách glykémie mozku a podkoží měřených senzorem CGMS. Ukazuje se, že glykémie se v mozkové tkáni mění rychleji než v podkoží, a to až s 30minutovým předstihem. Zjištěné výsledky mohou mít významný klinický dopad na pacienty v intenzivní péči.

AcáTV [V a` Ua` c` gä` R Gyk`f` ^` _`y` ká` ěd`/^` F` _`žVck`ž Karlovy, MSM 0021620814.

26.

POKLES KONCENTRACE HBA1C PŘI DLOUHODOBÉM KONTINUÁLNÍM MONITORINGU GLYKÉMIE U OSOB S DIABETEM LÉČENÝCH INZULÍNOVOU PUMPOU NEPŘETRVÁVÁ PO JEHO SKONČENÍ

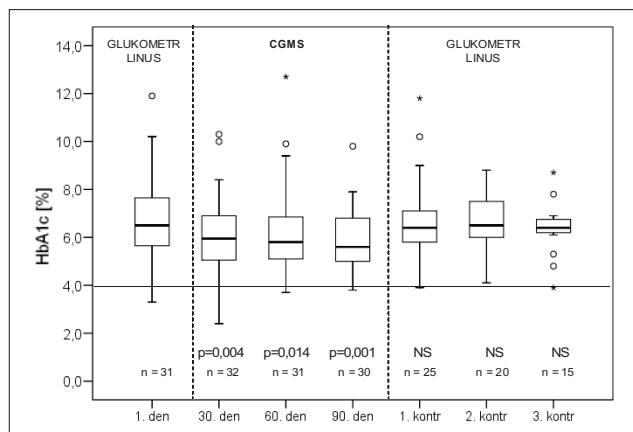
R. Chlup^{1,2}, H. Příbylová¹, J. Zapletalová³, J. Posker¹, Z. Hradilová¹, P. Kudlová⁴, K. Peterson¹, M. Nakládalová⁵¹Ústav fyziologie LF UP, Olomouc²interní klinika FN Olomouc³Ústav biofyziky LF UP, Olomouc⁴Ústav fyziologie LF UP, Olomouc⁵Klinika pracovního lékařství FN Olomouc a LF UP, Olomouc

Úvod: Cílem této prospektivní studie bylo zjistit, zda pokles koncentrace HbA1c v průběhu tříměsíčního kontinuálního monitoringu glykémie (CGM) přetrvává i po jeho skončení.

Metodika: V letech 2007–2009 vstoupilo do studie 32 osob s diabetem. Medián věku byl 36,5 (18–68, min.–max.) let, BMI 24,1 (21,2–34,6) kg/m², trvání diabetu 21 (1–44) let, léčba pomocí pumpy (aktuálně Paradigm X22, Medtronic-Mi-

nimed, Northridge, CA, USA, a inzulín aspart) trvala 4 (0–16) roky, 17 mužů a 15 žen. Probandi byli sledováni po dobu 12 měsíců ve třech periodách: 1. výchozí perioda s konvenčním selfmonitoringem (SMPG) na glukometru Linus, Agamatrix, USA (trvání 6 měsíců, frekvence 3–10krát/d), 2. intervenční perioda s CGM pomocí transkutánních senzorů (trvání 3 měsíce), 3. závěrečná perioda opět jen s SMPG (6 měsíců). Ve výchozí periodě byl třikrát vyšetřen HbA1c a probandi edukováni v CGM. V intervenční periodě byl HbA1c vyšetřen každý měsíc, tj. 30., 60. a 90. den od zavedení prvního senzoru, a v závěrečné periodě každé 2 měsíce (kontrola 1, 2 a 3). Algoritmus dávkování inzulínu i další medikace zůstaly po dobu studie nezměněny. K analýze byl použit Wilcoxonův párový test a hodnoty parametrů vyjadřovány jako medián, min.–max.

Výsledky: Během výchozí periody s SMPG se HbA1c neměnil. Při CGM došlo již za 30 dní k poklesu HbA1c z 6,50 % na 5,95 % ($p = 0,004$), za 60 dní na 5,80 % ($p = 0,014$), za 90 dní na 5,60 % ($p = 0,001$). Během 2 měsíců po skončení CGM se však zlepšená koncentrace HbA1c signifikantně zvýšila a dosáhla původních méně příznivých hodnot (6,40 %), které se nelišily od hodnot výchozích a přetrvávaly i za 4 měsíce (6,50 %) a za 6 měsíců (6,40 %) – viz obr. 1.



Obr. 1: Vývoj HbA1c v průběhu CGM a SMPG. P vyjadřuje signifikanci $< 5\%$ vs. 1. den.

Závěr: Příznivý vliv CGM na koncentraci HbA1c byl pozorován jen v období souvislého využívání senzorů.

27. SUBJEKTIVNÍ A OBJEKTIVNÍ POHLED NA HYPOGLYKÉMII

S. Lacigová¹, P. Mullerová², M. Jandová², V. Legerský³

Úvod: Morbidita i mortalita nemocných s diabetem souvisí s úrovní kompenzace diabetu. Těsná kompenzace však častěji vede k akutní komplikaci, hypoglykémii. Včas nezaléčená hypoglykémie může způsobit smrt. Uvádí se, že 2–4% úmrtí nemocných s diabetem 1. typu (DM1) je na vrub hypoglykémii.

Cíl: Jak velká je obava z hypoglykémie u nemocných? Je příčinou nedostatečné kompenzace? Je hypoglykémie častou příčinou úmrtí nemocných s DM1?

Metodika: Subjektivní pohled na hypoglykémie byl získán zpracováním dotazníků. Informace o úmrtí nemocných s DM1 byly získány z pitevnických protokolů zemřelých v letech 1995–2005 v Plzeňském kraji. Soubor zemřelých byl omezen věkem 50 let.

Výsledky dotazníku: Celkem bylo vyhodnoceno 95 dotazníků (62 mužů, 33 žen; s průměrným věkem 39 let, s trvání DM1 17 let). Hypoglykémie má u žen i mužů zhruba stejné projevy, liší se na individuální úrovni. Tyto projevy 92 % souboru dobře registruje, zbytek hypoglykémii nepozná. Muži se domnívají, že obavy z hypoglykémie lze odstranit poučením, u žen takto jednoznačný názor není. Jen 55 % mužů a 48 % žen si myslí, že mají diabetes pod kontrolou. Osvědčený postup, který by pomáhal při zvládnutí diabetu, nemá 22 % žen a 37 % mužů. Ženy obvykle plně informují své blízké o diabetu, muži ne vždy. Pacienti nejčastěji uvádí, že je hypoglykémie zatěžují jen občas. Všeobecně mají nemocní více obav z komplikací diabetu než z hypoglykémie.

Analýza 20 000 pitevnických protokolů: Daná kritéria splňovalo jen 35 osob. Hypoglykémie byla uvedena jako bezprostřední příčina smrti u 7 zemřelých (20 %).

Závěr: Hypoglykémie je akutní komplikací diabetu. Jen vzácně končí úmrtím. Většina nemocných s DM1 umírá stejně jako nediabetická populace na kardiovaskulární onemocnění. Námi zjištěné vysoké procento úmrtí na hypoglykémii (20 %) oproti uváděnému v literatuře (2–4 %) je dáno věkovým vymezením souboru. Se stoupajícím věkem v době úmrtí stoupá počet úmrtí na KVO a klesá na hypoglykémii.



Dotazník nepotvrdil vysokou obavu z hypoglykémie. Všeobecně se nemocní více obávají chronických komplikací, ale to je stále slabým motivem k zlepšení kompenzace.

28. VEDENIE MOTOROVÝCH VOZIDIEL A DIABETES NA SLOVENSKU, VÝSLEDKY DOTAZNÍKOVEJ ŠTÚDIE SO ZAMERANÍM NA EDUKÁCIU

V. Doničová¹, J. Brož², M. Babčák³, A. Philipiová⁴, V. Žovínová⁵, M. Mokáň⁶, B. Sňahničanová⁶, I. Dravecká⁷, A. Zselénáková⁸


Úvod: Hypoglykémia ovplyvňuje sústredenie a výkon pri vedení motorového vozidla a diabetickí pacienti by mali dodržiavať preventívne opatrenia zamerané na zníženie výskytu a závažnosti nežiadúceho poklesu glykémii pri šoférovaní. Cieľ: Sledovanie sme vykonávali s cieľom zistiť súčasné zaužívané zvyklosti vedenia motorového vozidla u diabetických pacientov liečených inzulínom, ich úroveň vedomostí a edukácie.

Metodika: Sledovania sa zúčastnilo 111 pacientov (27 žien a 84 mužov) liečených inzulínom (priemerný vek $48,52 \pm 3,44$ r; trvanie inzulínovej liečby $9,01 \pm 0,7$ r) v období od r. 2007–2009.

[Home](#) [About Us](#) [Donate Now](#) [Join ADA](#) [★ My Favorites](#)

- DiabetesPro Home
- Meetings and Continuing Education Opportunities
- Scientific Sessions Webcasts
- Resources for Professionals
- Clinical Practice Recommendations
- Professional Membership
- Journals
- Books for Professionals
- Research Grant Applications and Administration
- About Diabetes Research
- Recognition Programs
- Professional Section Interest Groups
- Professional Section Quarterly



Glycaemic Index of Foods in Healthy Persons vs Persons with Type 1 Diabetes Mellitus

Abstract Number: 2562-PO

Authors: RUDOLF CHLUP, PAVLA KUDLOV[Aacute], PAVEL SECKAR, JANA ZAPLETALOV[Aacute], JOSEF BARTEK, **KAROLINA CHLUPOV[Aacute]**, JIR[Iacute] LUZA.


Institutions: Olomouc, Czech Republic; Karlsburg, Germany.


Results: The glycaemic index (GI) is a measure of the food power to raise plasma glucose (PG) concentration after meal. The aim of this prospective open-label trial was to compare the GI of 4 selected foods in 20 healthy persons (HP) and in 20 persons with type 1 diabetes (PWD1) on insulin aspart administered of pumps (Medtronic-Minimed) using their previously optimized algorithms for insulin substitution. Portions of tested foods containing 50 g of carbohydrates were eaten for breakfast and for dinner after 10 and 4 h fast, respectively. PG-curves were constructed from 25 glucose values obtained by means of the Continuous Glucose Monitoring System (CGMSTM), Medtronic-Minimed, within 120 min after the meal in 5-minute intervals. In each person, each food was tested 3 times within 8 days and its GI was calculated as the mean from the averaged GI's of 20 HP and separately from GI's of 20 PWD1. MS Excel, software DegifXL and the statistical program SPSS v. 10.1 were used to analyze the data from a total of 251 successful tests. In both HP and PWD1, the GI's of dark chocolate, apple baby food, yogurt were significantly lower than the GI of puffed rice squares and glucose ($p < 0.05$). In PWD1, GI of yogurt and apple baby food was different ($p < 0.05$). When comparing HP and PWD1, no significant difference was seen between the respective GI's of tested foods except yogurt (Table 1). Hence, the hyperglycaemic effect appears to be mostly identical.

Table 1: GI of tested foods in HP and in PWD1 (mean \pm SE)

Food	Healthy persons	PWD1	p
n	20	20	-
Age [y]	21 - 32	22 - 63	-
BMI [kg/m ²]	18.5 - 26.5	18.0 - 29.0	-
Glucose [%]	100	100	
Dark chocolate [%]	44.0 \pm 4.85	55.4 \pm 8.34	0.236
Apple baby food [%]	53.8 \pm 8.43	37.9 \pm 3.89	0.09
Puffed Rice squares [%]	76.9 \pm 6.34	87.9 \pm 8.88	0.307
Flavoured Yogurt [%]	37.7 \pm 4.82	66.2 \pm 8.96	0.007

Category: Nutrition - Clinical





Professional Resources Online

Home
About Us
Donate Now
Join ADA
★ My Favorites

- DiabetesPro Home
- Meetings and Continuing Education Opportunities
- Scientific Sessions Webcasts
- Resources for Professionals
- Clinical Practice Recommendations
- Professional Membership
- Journals
- Books for Professionals
- Research Grant Applications and Administration
- About Diabetes Research
- Recognition Programs
- Professional Section Interest Groups
- Professional Section Quarterly

Influence of Oral Antidiabetic Drugs on Hyperglycemic Power of Foods In Persons with Type 2 Diabetes Mellitus (DEGIF 4)

Abstract Number: 2720-PO

Authors: KAROLINA PETERSON, RUDOLF CHLUP, PAVLA KUDLOV[Aacute], LENKA SLEZ[Aacute]KOV[Aacute], JANA ZAPLETALOV[Aacute], KATERINA LANGOV[Aacute], BLANKA DOUBRAVOV[Aacute], JOSEF BARTEK, PAVEL SECKAR, MARIE NAKL[Aacute]DALOV[Aacute], *Olomouc, Czech Republic, Moravsk [yacute] Beroun, Czech Republic*

Results: The hyperglycemic power of food is determined by its glycemic index (GI). The purpose of this prospective open-label trial was 1) to compare the GI's of 4 selected foods in persons with type 2 diabetes (PWD2) treated with B-cell stimulators (BS) and/or metformin (M) with the respective GI's in healthy persons (HP) (Table 1), 2) to assess the influence of BS/M a) on the GI and b) on the hyperglycemic effect of the mixed meal test (MMT). To determine the GI, portions of tested foods containing 50 g of carbohydrates (CH) and portions of MMT (75 g CH) were eaten for breakfast or for dinner after 10 and 4 h fast, respectively. PG-curves were constructed from 25 glucose values obtained by the CGMSTM, Medtronic-Minimed, within 120 min after the meal in 5-min intervals and from 9 glucometer Advance, Hypoguard, values in 15-min intervals. Each food was tested 3 times within 9 days. In HP's (n=20) the GI was calculated as the mean from 20 GI's averaged from Test 1, 2, 3; in PWD2, individual GI's from Test 1, 2, 3, 4 were compared (Wilcoxon). BS/M were stopped on day 2 and re-started on day 9. Test 4 was performed 6 weeks later and compared to HP (Mann-Whitney). MS Excel, software DegifXL and the statistical program SPSS v. 10.1 were used to analyze the data. There was no significant difference between the GI of respective foods in HP and PWD2 (p > 0.05) except apple baby food. In PWD2, no influence of BS/M on the GI and on the hyperglycemic power of MMT could be statistically demonstrated.




Table 1: Characteristics of PWD2 and HP at baseline (mean±SE; *** p<0.001)

Group	PWD2 (n = 17)	HP (n = 20)	Reference range
Age [years]	57.76±2.45	24.4±0.71***	n/a
Duration of diabetes [years]	6.35±0.83	0	n/a
BMI [kg/m ²]	32.09±1.08	22.30±0.73	< 25
HbA1c/IFCC [%]	5.57±0.45	2.91±0.05***	2.1 - 4.0
Total cholesterol [mmol/l]	5.10±0.36	4.45±0.19	< 5
HDL cholesterol [mmol/l]	1.29±0.09	1.7±0.11***	1 - 1.6
LDL cholesterol [mmol/l]	2.56±0.25	2.28±0.16	< 2.6
Triacylglycerols [mmol/l]	2.83±0.54	1.02±0.13***	< 1.7
C-peptide[ug/l]	3.64±0.39	1.4±0.11***	1.1 - 5.0

Table 2: GI [%] at baseline (Test 1), after withdrawal and restart of BS/M (Test 2-4); mean±SE

Group Test	PWD2 Test 1 (n = 17)	PWD2 Test 2 (n = 17)	PWD2 Test 3 (n = 17)	PWD2 Test 4 (n = 17)	HP Test 1,2,3 (mean) (n = 20)	p<0.05
No of days without BS/M	0-2	2-5	5-8	40-50 days after restart of BS/M	n/a	
Glucose	100	100	100	100	100	
Apple baby food	68.18±15.04	47.94±6.35	92.59±42.91	30.29±6.15	53.8±8.43	Test4 vs HP; Test4 vs 1; Test4 vs 3
Dark chocolate	48.18±6.59	58.94±6.78	55.82±15.46	54.29±12.99	44.0±4.85	
Puffed rice squares	91.82±8.52	47.94±6.35	195.47±106.59	82.71±15.72	76.9±6.34	
Flavoured yogurt	48.53±5.34	62.47±8.35	77.00±24.24	51.94±8.41	37.7±4.82	
Mixed meal test	46.65±13.71	-	103.24±49.68	36.18±6.38	-	
Metformin mg/24 h (in 9 PWD2)	500 - 2550	0	0	500 - 2550	0	
B-cell stimulators mg/24 h (in 10 PWD2)	glimepirid 2-3/repaglinid 1.5/ gliclazid 30-160	0	0	glimepirid 2-3/repaglinid 1.5/ gliclazid 30-160	0	

Category: Nutrition - Clinical

DiabetesPro
Professional Resources Online

Home
About Us
Donate Now
Join ADA
★ My Favorites

- DiabetesPro Home
- Meetings and Continuing Education Opportunities
- Scientific Sessions Webcasts
- Resources for Professionals
- Clinical Practice Recommendations
- Professional Membership
- Journals
- Books for Professionals
- Research Grant Applications and Administration
- About Diabetes Research
- Recognition Programs
- Professional Section Interest Groups
- Professional Section Quarterly

Effects of Two-month Consumption of Selected Foods with Low/High Glycemic Index on Metabolic and Anthropometric Parameters in Healthy Persons (DEGIF 5)

Abstract Number: 2719-PO

Authors: RUDOLF CHLUP, JARMILA REHOROV[Aacute], KATERINA LANGOV [Aacute], JANA ZAPLETALOV[Aacute], PAVLA KUDLOV[Aacute], HELENA PRIBYLOV[Aacute], **KAROLINA PETERSON**, JOSEF BARTEK, LENKA SLEZ[Aacute] KOV[Aacute], *Olomouc, Czech Republic*

Results: Foods with low glycemic index (GI) are recommended in a healthy diet. This prospective randomized open-label trial compares the effect of a 2-month consumption of food with low and high GI, respectively, (Table 1) on surrogate markers as BMI, TAG, LDL-CH, HDL-CH and HbA1c. Four test- and one control group, each of 15 healthy persons aged 20 to 50 y were investigated over 4 months: in the 2-month active period (A) all persons in test groups included one of 4 test foods into their daily meal plan and the remaining 3 foods were excluded from their diet; in the course of the previous/sequential 2-month passive period (P) no tested foods were eaten. Other eating habits remained unchanged within both periods in all of the groups. Data were collected at the start and at the end of each period. Differences were calculated by subtracting the values (start minus end). The statistical program SPSS v. 14.0 was used to analyze the results. There was only a little effect of the 2-month consumption of dark chocolate, apple baby food, strawberry flavoured yogurt and puffed rice squares on respective parameters (Table 2) which were at start within normal range. There was no significant difference neither between changes in the active and passive period in four test groups nor in comparison with the control group. Hence, this study has not brought any evidence that foods with low GI should be preferred for a healthy diet.

Table 1: Glycemic index and composition of tested foods

Tested food	GI [%]	Minimum daily portion [g]	Carbohydrates [g]	Proteins [g]	Fat [g]	Total energy [kJ]
Dark chocolate	44	92	50	5.9	24.3	1898
Apple baby food	54	278	50	0.6	0.6	883
Puffed rice squares	77	60	50	4.8	0.7	958
Flavoured yogurt	38	313	50	10.6	6.6	1287

Table 2: Differences in parameters (start - end of active period) in individual groups; mean±SE

Group	BMI [kg/m ²]	TAG [mmol/l]	LDL-CH [mmol/l]	HDL-CH [mmol/l]	Apo A1 [mmol/l]	Apo B [mmol/l]	HbA1c [%]
Dark chocolate (n=15)	-0.147 ±0.212	-0.026 ±0.123	-0.079 ±0.076	-0.078 ±0.047	-0.087 ±0.030 p=0.012	0.001 ±0.026	0.240 ±0.115
Apple baby food (n=15)	-0.031 ±0.132	-0.241 ±0.092 p=0.020	0.195 ±0.141	0.088 ±0.148	-0.014 ±0.058	0.005 ±0.060	-0.006 ±0.058
Flavoured yogurt (n=15)	-0.021 0.108	-0.260 ±0.145	0.246 ±0.098 p=0.025	0.015 ±0.058	-0.123 ±0.056 p=0.045	0.032 ±0.085	0.073 ±0.142
Puffed rice squares (n=15)	-0.020 ±0.148	-0.178 ±0.101	0.181 ±0.098	0.079 ±0.063	0.014 ±0.145	0.051 ±0.028	-0.078 ±0.134

Category: [Nutrition - Clinical](#)


[Home](#)
[About Us](#)
[Donate Now](#)
[Join ADA](#)
[★ My Favorites](#)
[DiabetesPro Home](#)
[Meetings and Continuing Education Opportunities](#)
[Scientific Sessions Webcasts](#)
[Resources for Professionals](#)
[Clinical Practice Recommendations](#)
[Professional Membership](#)
[Journals](#)
[Books for Professionals](#)
[Research Grant Applications and Administration](#)
[About Diabetes Research](#)
[Recognition Programs](#)
[Professional Section Interest Groups](#)
[Professional Section Quarterly](#)


Relation between HbA1c and Average one-month Interstitial Fluid Glucose Concentration (ISFG) Determined by Continuous Glucose Monitoring - Preliminary Results of an Ongoing Study

Abstract Number: 2083-PO

Authors: RUDOLF CHLUP, KAROLINA PETERSON, JANA ZAPLETALOV[Aacute], KATERINA LANGOV[Aacute], PAVLA KUDLOV[Aacute], HELENA PRIBYLOV [Aacute], VERONIKA MATUSKOV[Aacute], *Olomouc, Czech Republic*

Results: HbA1c reflects the mean plasma glucose concentration (PG) over the preceding 8 to 10 weeks. PG is closely related to the glucose concentration in interstitial fluid (ISFG). The present study compares the HbA1c with the mean ISFG measured continuously (up to 288 values per day) over the preceding 4-week period. The sensor was inserted into subcutaneous tissue of the gluteal region or abdomen. Signals were transmitted wirelessly into the insulin pump Paradigm 722, Medtronic MiniMed, Northridge. Individual sensors were functioning for 4 to 9 days. Sensor calibration was performed twice daily by means of glucometer Advance, Hypoguard. Six persons with type 1 diabetes (PWD1) aged 47.3 ± 7.97 y (mean \pm SE), diabetes duration 22.0 ± 5.10 y, treated with insulin aspart administered by means of the pump Paradigm 722 (43.2 ± 5.97 IU/d) were equipped with sensors over 8 weeks (two 4-week periods). Medtronic Minimed Solutions pumps and meters software 7311 v.7.0 was used to download the data from pumps into a PC. Mean ISFG from the first and second 4-week period and HbA1c at start and at the end of each period were analysed by means of the statistical program SPSS v.14.0 (Table 1). Pearsons Correlations were found between HbA1c 2 (day 30) and the mean ISFG1 from the first 4-week period ($r = 0.892$, $p = 0.017$) and between HbA1c 3 (day 60) and the mean ISFG2 from the second 4-week period ($r = 0.702$, $p = 0.120$). The relation between the difference HbA1c 3 - HbA1c 2 and difference of mean ISFG 2 - mean ISFG 1 was nearly zero ($r = -0.199$, $p = 0.705$). Hence, continuous glucose monitoring appears to be helpful in establishing precise relations between the concentration of HbA1c in blood and mean ISFG over several preceding weeks.

Tab. 1: HbA1c and ISFG in PWD1 on Paradigm 722 and sensor

Parameter	HbA1c 1 (Start) [%]	ISFG 1 [mmol/L]	HbA1c 2(Day 30) [%]	ISFG 2 [mmol/L]	HbA1c 3 (Day 60) [%]
N	6	6	6	6	6
Minimum	4.7	5.8	4.6	6.0	4.2
Maximum	10.2	16.3	9.3	15.8	8.4
Median	6.5	8.0	5.8	7.8	5.2
Mean	6.8	9.1	6.3	9.1	5.9
Std. Error of Mean (SE)	0.76	1.52	0.71	1.46	0.66

Category: [Clinical Therapeutics/New Technology - Glucose Monitoring and Sensing](#)



Home About Us Donate Now Join ADA My Favorites

DiabetesPro Home

Meetings and Continuing Education Opportunities

Scientific Sessions Webcasts

Resources for Professionals

Clinical Practice Recommendations

Professional Membership

Journals

Books for Professionals

Research Grant Applications and Administration

About Diabetes Research

Recognition Programs

Professional Section Interest Groups

Professional Section Quarterly



Benefits of continuous glucose monitoring transmitted to Paradigm 722

Abstract Number: 2099-PO

Authors: KAROLINA PETERSON, RUDOLF CHLUP, KATERINA LANGOV[Aacute], JANA ZAPLETALOV[Aacute], PAVLA KUDLOV[Aacute], HELENA PRIBYLOV [Aacute], *Olomouc, Czech Republic*

Results: The recent insulin pump Paradigm 722, Medtronic MiniMed, Northridge, enables daily reading of 288 interstitial fluid glucose concentrations determined by a sensor inserted into subcutaneous tissue; sensor signals are transmitted wirelessly into the insulin pump in 5 min. intervals, enabling the person to see his/her actual glucose concentration on the pump display and adapt further treatment. This study assess the development of HbA1c concentrations in the course of a 2-month period with nearly continuous use of glucose sensors in 6 persons with type 1 diabetes (PWD1) on Paradigm 722 (Table 1). For comparison, HbA1c in 6 PWD1 on Paradigm 712 performing intensive selfmonitoring (3 to 5 times/d) on glucometer Advance, Hypoguard, (Table 2) was evaluated. All previously educated and good compliant PWD1 were on continuous subcutaneous insulin infusion (insulin aspart) for at least 5 previous months. The statistical program SPSS v.14.0 was used to analyze the data. Between both groups, there was no difference in age ($p=0.815$), in diabetes duration ($p=0.441$) and in daily insulin dose ($p=0.469$). In each PWD1, the regression coefficient (r) from 3 values of HbA1c was calculated. In PWD1 on Paradigm 722, the negative r demonstrates the decrease of HbA1c which is not seen in PWD1 on Paradigm 712. Independent samples test revealed difference between regression coefficients obtained from PWD1 on Paradigm 722 and on Paradigm 712 ($p=0.003$). So, the use of insulin pump Paradigm 722 with continuous glucose monitoring resulted in significant improvement of HbA1c. However, these benefits are limited by increased discomfort for PWD1 due to the necessity of constant care of the sensor and transmitter.



Table 1: HbA1c in the course of 2 months in 6 PWD1 on Paradigm 722 (continuous glucose monitoring)

PWD1	Age [y]	Diabetes duration [y]	Insulin [IU/d]	HbA1c 1 [%]	HbA1c 2 [%]	HbA1c 3 [%]	Regression coefficient r
1	56	43	58.2	4.7	4.6	4.2	-0.25
2	31	23	48.0	6.5	6.2	5.1	-0.70
3	18	7	61.2	6.9	7.1	7.4	0.25
4	68	21	26.8	10.2	9.3	8.4	-0.90
5	64	12	32.3	5.7	5	5.1	-0.30
6	47	26	32.7	6.5	5.4	5.2	-0.65
mean ± SE	47.3 ± 7.97	22.0 ± 5.11	43.2 ± 5.97	6.7 ± 0.76	6.2 ± 0.71	5.9 ± 0.66	-0.43 ± 0.17

Table 2: HbA1c in the course of 6 months in PWD1 on Paradigm 712 (selfmonitoring 3-5 times/d)

PWD1	Age [y]	Diabetes duration [y]	Insulin [IU/d]	HbA1c 1 [%]	HbA1c 2 [%]	HbA1c 3 [%]	Regression coefficient r
C1	23	21	38.1	11.0	10.8	10.8	0.50
C2	59	35	25.2	6.3	5.9	5.9	0.45
C3	58	14	32.4	6.3	4.8	4.8	0.05
C4	29	20	54.7	6.5	6.0	6.0	0.15
C5	40	7	47.7	5.3	4.7	4.7	0.70
C6	60	1	26.0	3.8	3.6	3.6	0.20
mean ± SE	44.8 ± 6.72	16.3 ± 4.87	37.4 ± 4.84	5.4 ± 0.83	6.5 ± 0.98	6.1 ± 1.00	0.34 ± 0.10

Category: Clinical Therapeutics/New Technology - Insulin Delivery Systems

Home
About Us
Donate Now
Join ADA
My Favorites

- DiabetesPro Home
- Meetings and Continuing Education Opportunities
- Scientific Sessions Webcasts
- Resources for Professionals
- Clinical Practice Recommendations
- Professional Membership
- Journals
- Books for Professionals
- Research Grant Applications and Administration
- About Diabetes Research
- Recognition Programs
- Professional Section Interest Groups
- Professional Section Quarterly

Demands for Continuous Glucose Monitoring (CGMS^R) in Persons with Diabetes on Insulin Pumps Paradigm X22

Year: [2008](#)

Abstract Number: 1978-PO

Authors: RUDOLF CHLUP, HELENA PĚBYLOVÁ, KAROLINA PETERSON, KATEŘINA LANGOVÁ, VERONIKA MATUŠKOVÁ, PAVLA KUDLOVÁ, SVATAVA TÁNCOSOVÁ, JIŘÍ LUŽA, *Olomouc, Czech Republic, Moravský Beroun, Czech Republic*


Institutions: Moravský Beroun, Czech Republic; Olomouc, Czech Republic

Results: Continuous Glucose Monitoring is becoming a useful tool for diabetes control. However, exact data about patient's interest in transcutaneous sensors are missing. The aim of this prospective study was to assess the demands for long-lasting use of sensors in persons with diabetes (PWD) on insulin pumps. Forty PWD aged 19 to 83 years, duration of diabetes 1 to 44 years, using insulin pump Paradigm X22 were given a concise 30-min lecture on CGM and offered transcutaneous sensors for a 3-month period free of charge. The education of PWD was performed individually or in small groups by an experienced educator. Several months later the same offer was repeated. The diabetes control at start and end of the study was compared.

Twenty two of 40 PWD (55%) accepted the suggestion and entered the 3-month sensor study. The reasons for a primary sensor refusal (n=18, 45%) were insufficient educational capacity of the center (n=9), lack of time due to occupation (n=5) or family (n=2) and blindness (n=1), nevertheless, 13 of them (33% of 40) would be interested in a short use of sensor (up to one week) without being involved in the study. In the course of 3 study-weeks, 5 persons (12%) interrupted CGM due to technical problems with the transmitter (n=1) or due to personal reasons (n=4); To date, 17 PWD (43%) are using the sensor continuously, all of them are showing interest in long-lasting use in the future.

Hence, the sensors (free of charge) are demanded for long-lasting use by about 43% of PWDs on insulin pumps Paradigm X22. The main reason for the CGM denial was the insufficient educational capacity of the diabetes center.

Category: [Clinical Therapeutics/New Technology - Glucose Monitoring and Sensing](#)



American Diabetes Association.

DiabetesPro
 Professional Resources Online

Home
About Us
Donate Now
Join ADA
★ My Favorites

- DiabetesPro Home
- Meetings and Continuing Education Opportunities
- Scientific Sessions Webcasts
- Resources for Professionals
- Clinical Practice Recommendations
- Professional Membership
- Journals
- Books for Professionals
- Research Grant Applications and Administration
- About Diabetes Research
- Recognition Programs
- Professional Section Interest Groups
- Professional Section Quarterly

Impact of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion on Metabolic Parameters and Well-Being in Persons with Type 2 Diabetes

Year: [2010](#)

Abstract Number: 2096-PO

Authors: RUDOLF CHLUP, KAROLINA PETERSON, JANA ZAPLETALOVA, PAVLA KUDLOVA, VERONIKA MATUSKOVA, EMILIA DURAJKOVA, KATERINA LANGOVA

Institutions: Olomouc, Czech Republic, Moravsky Beroun, Czech Republic

Results: In persons with type 2 diabetes mellitus (PWD2), therapeutic potential of insulin pumps (IP) is yet to be specified. The purpose of this open prospective uncontrolled study was to compare development of HbA_{1c} concentration, daily insulin dose, BMI and well-being in PWD2 using IP. Data are presented as medians with minimum and maximum values. A total of 44 poorly controlled PWD2 previously on intensive plasma glucose selfmonitoring (up to 10 measurements/d) and supplementary insulin therapy, aged 58.5 (27 - 75) y, diabetes duration 13 (0 - 36) y, C-peptide 534.5 (101 - 4038) nmol/l, 33 men, 11 women, were put on IP (various models; short-acting insulins or insulin aspart were used) and checked in 1- to 3-month intervals as before. Well-being incl. satisfaction with the IP therapy was assessed according to the routine questionnaire and interviews. Wilcoxon Signed Ranks Test was applied to compare the results (Table 1).

Table 1: Comparison of investigated parameters before IP (at start) and at the last check-up of the period on IP (n = 44)

Parameter	Before IP median (min - max)	Last check-up on IP median (min - max)	Difference	P (Wilcoxon)
HbA _{1c} (IFCC ^a) [%]	7.3 (3.9 - 14.1)	6.8 (2.9 - 12.0)	0.4 (-3.9 - 9.6)	0.560
Insulin aspart [IU/d]	48.0 (16 - 138)	37.9 (1.2 - 87)	11.0 (-45 - 101)	0.0003
BMI [kg/m ²]	30.9 (21.2 - 42.5)	30.7 (24.5 - 41.8)	0.3 (-5.3 - 6.7)	0.763
Well-being (satisfaction with therapy)	unsatisfactory	satisfactory	improved (in 43/44PWD2)	N/A

^a Conversion of HbA_{1c} values: NGSP = (0.915 * IFCC) + 2.15 [%]

The treatment period on IP lasted 3.0 (0.1-8) y. One PWD2 gave up using the pump 2 y after the start due to discomfort. Eight PWD2 died (coronary heart disease 3, stroke 2, Alzheimer disease 2, renal failure 1) at the age of 68 (66-78) y and diabetes duration of 23.5 (15-34) y having used the pump for 4 (2-6) y. In this trial, IP therapy contributed to a significant reduction of insulin dose/d, and, in approximately 50 % of PWD 2 to a better metabolic control in comparison to conventional therapy. There was no change in BMI. IP was well accepted in the majority of educated PWD2.

Category: [Insulin Delivery Systems](#)

THOMSON REUTERS
PROF. SCIENCE & BUSINESS FULLY QUALIFIED

Poster 1



STANOVENÍ GLYKEMICKÉHO INDEXU ČOKOLÁDY A JOGURTU



D. Jelenová¹, R. Chlup², K. Chlupová², H. Študentová², J. Bartek³, P. Sečka⁴, J. Zapletalová⁵

¹Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

²Ústav fyziologie a II. interní klinika FNO a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, e-mail: rudolf.chlup@fnol.cz

³Ústav lékařské chemie a biochemie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

⁴Odbor zdravotních pojišťoven, Fakultní nemocnice Olomouc

⁵Oddělení biometrie a statistiky, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Úvod

Glykemický index (GI) je ukazatel hyperglykemizující schopnosti potravin. Jeho význam uznala Světová zdravotnická organizace v roce 1998. Konzumace potravin s nízkým GI příznivě ovlivňuje látkovou přeměnu: zpomaluje rozvoj obezity, metabolického syndromu i cévních komplikací a zlepšuje tělesný i duševní výkon. V České republice u řady potravinářských výrobků GI dosud nebyl stanoven.

Cíl

Stanovit glykemický index

- a) hořké čokolády Studentská pečeť
- b) ochuceného jogurtu Revital.

Závěr

Byly stanoveny tyto hodnoty glykemického indexu:

- a) hořká čokoláda $43,6 \pm 22,13 \%$
- b) ochucený jogurt $43,2 \pm 20,17 \%$.

Metodika

Dvacet zdravých osob (6 mužů, 14 žen) ve věku 20-31 let si měřilo glykémii pomocí glukometru AdvanceTM, Hypoguard (obr.1) v 15-min intervalech po dobu 2 h od konzumace testované potraviny. Jedna porce (obr.2-4) obsahovala 50 g vstřebatelných sacharidů (tab.1). Každá potravina byla v průběhu jednoho týdne testována třikrát (tab.2).

$$GI = \frac{\text{plocha pod glykemickou křivkou po požití zkoumané potraviny}}{\text{průměrná plocha pod glykemickou křivkou po požití glukózy}} \cdot 100 [\%]$$

Obr. 1: Glukometr



Tab.1: Složení testovaných potravin

	Porce [g]	Sacharidy [g]	Bílkoviny [g]	Tuky [g]	Energie [kJ]
Glukóza 20%	250,0	50,0	0	0	850,0
Hořká čokoláda	91,9	50,0	5,9	24,3	1898,0
Jogurt	300,0	50,0	10,6	6,0	1287,6

Obr. 2: Glukóza



Obr. 3: Hořká čokoláda



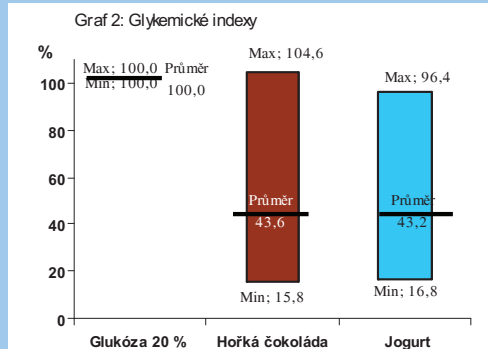
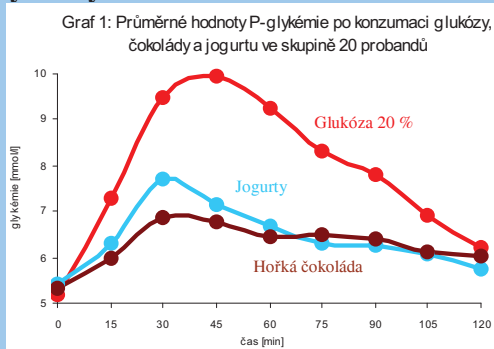
Tab.2: Konzumace testovaných potravin

	Po	Út	St	Čt	Pá	So	Ne	Po
Snídaně		Glukóza		Čokoláda		Jogurty	Glukóza	
Večeře	Čokoláda		Jogurty	Glukóza		Čokoláda		Jogurty

Obr. 4: Jogurty



Výsledky



Poster 2

Bestimmung des glykämischen Indexes verschiedener Nahrungsmitteln (Schokolade, Yoghurt) bei stoffwechselgesunden Probanden mittels Continuous Glucose Monitoring System (CGMS™)



Chlup R.¹, Jelenová D.², Chlupová K.¹, Študentová H.¹, Bartek J.³, Sečkař P.⁴, Zapletalová J.⁵

¹Palacký Universität, Institut für Physiologie, Olomouc, ²Palacký Universität, Institut für Pathophysiologie, Olomouc, ³Palacký Universität, Institut für medizinische Biochemie, Olomouc, ⁴Universitätskrankenhaus, Abteilung für Gesundheitsversicherung, Olomouc, ⁵Palacký Universität, Abteilung für Biometrie und Statistik, Olomouc



Einführung

Die hyperglykämisierende Auswirkung von Nahrungsmitteln im Vergleich zu Glukose wurde durch Bestimmung des glykämischen Indexes (GI) charakterisiert. Der GI wird konventionell aus den Flächen unter der von 7 Werten (nüchtern und 15, 30, 45, 60, 90, 120 min nach dem Essen) der kapillaren P-Glukose dargestellten Kurve und den Ausgangswerten ausgerechnet. Bei mehreren Lebensmitteln in Europa ist der glykämische Index in den Ernährungstabellen noch nicht routinemäßig angegeben. Auch seine Bestimmungsmethoden sind bis jetzt nicht standardisiert worden.

Ziel

Ziel dieser Studie war es, eine zur GI-Bestimmung bisher noch nicht beschriebene Methode (mittels CGMS™) auf ihre praktische Anwendbarkeit zu überprüfen.

Fragestellung

Wie gross sind die Werte und die Variabilität des mit dem CGMS™ bestimmten GI

- für Glukose
- für Bitterschokolade mit Zutat
- für Yoghurt

Zusammenfassung

Mit dem CGMS™ kann der GI zuverlässig und einfach bestimmt werden.

Die mittlere mit dem CGMS™ bestimmten Werte des glykämischen Indexes sind

- für Glukose 100%
- für Bitterschokolade $44 \pm 21,7\%$
- für Yoghurt $38,1 \pm 21,2\%$

Die relativ grosse Variabilität ist durch die Standardabweichung (SD) ersichtlich.

Schlussfolgerungen

Schokolade und Yoghurt (gesüsst) sind zur Bekämpfung einer Hypoglykämie ungünstig. Weitere Studien sind notwendig.

Methodik

1) Getestete Nahrungsmittel

Abb. 1: Glukoselösung



Nahrungsmittel	Menge [g]	KH [g]	Protein [g]	Fett [g]	Energie [kJ]
Glukose 20%	250	50	0	0	850,0

Abb. 2: Bitterschokolade mit Nüssen, Gelee und Rasinen



Nahrungsmittel	Menge [g]	KH [g]	Protein [g]	Fett [g]	Energie [kJ]
Bitterschokolade	91,9	50	5,9	24,3	1898,0

Abb. 3: Yoghurt Revital mit Erdbeerenzusatz, gesüsst



Nahrungsmittel	Menge [g]	KH [g]	Protein [g]	Fett [g]	Energie [kJ]
Yoghurt	312,5	50	10,6	6,6	1287,6

2) Probanden und technische Ausrüstung

Bei 20 stoffwechselgesunden Probanden (Alter 21-31 Jahre, 6 Männer, 14 Frauen, geschult in der Bedienung des CGMS™, Medtronic MiniMed (Abb. 4), Glukometer Advance™, Hypoguard (Abb. 5), und in der Führung des von der Ethikkommission bestätigten Protokolls) wurde der CGMS™-Sensor subkutan in das Gesäss inseriert.

Abb. 4: CGMS (Continuous Glucose Monitoring System): Monitor (links) Kurven mit 7-tägigen Ergebnissen (rechts)



Abb. 5: Glukometer Advance



3) Anlage der Studie

Im Laufe einer Woche wurden jeweils 3mal in zweitägigen Abständen die obigen je 50 g Kohlenhydrate enthaltenden Nahrungsmittel getestet (Tab. 1).

Tab. 1:

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8
Frühstück		Gluk		Schoko		Yog	Gluk	
Abendessen	Schoko		Yog	Gluk		Schoko		Yog

4) Ausrechnung des glykämischen Indexes

Für jede Mahlzeit wurde die Fläche unter der Glykämiekurve (IAUC) von 25 der in 5-min. Intervallen gespeicherten CGMS-Glukosekonzentrationen ausgerechnet (Abb. 6 und 7)

Abb 6: Ausrechnung der IAUC (Incremental Area Under the Curve)

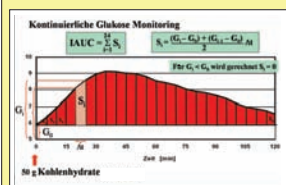
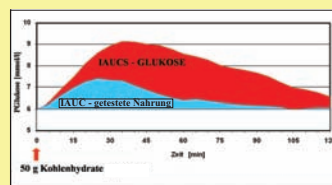


Abb 7: Hyperglykämisierende Auswirkung der Glukose und der getesteten Nahrung



Ergebnisse

Zur Bestimmung des GI wurden 180 Tests durchgeführt. Sieben Tests wurden wegen inkompletter Datensätze nicht in Betracht genommen, so dass insgesamt 173 Tests wurden ausgewertet:

- mit Glukose 59 Tests,
 - mit Schokolade 58 Tests,
 - mit Yoghurt 57 Tests,
- je in 20 Probanden.

Die CGMS-Glykämiekurven der getesteten Nahrungsmittel sind in der Abb. 8 und 9 dargestellt. Abb. 10 zeigt die Glykämiekurven mittels Glukometer Advance zum Vergleich. Die CGMS glykämische Indexe siehe Abb. 11.

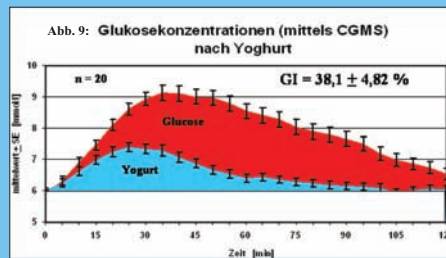
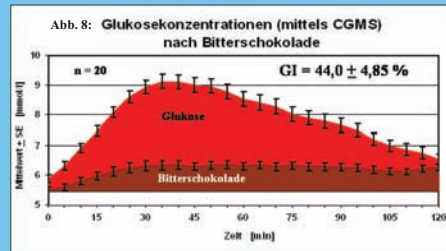


Abb. 10: Mittlere P-Glukosewerte mittels Glukometer Advance

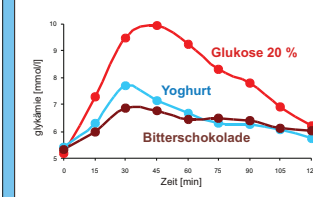
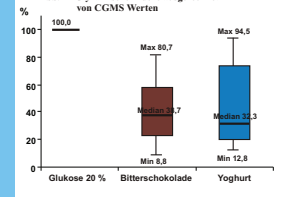


Abb. 11: Glykämische Indexe ausgerechnet von CGMS Werten



Für jede Person ein mittlerer Nahrungsmittel bezogener GI nach der untenangegebenen Formel bestimmt:

$$GI = \frac{IAUC_{\text{getestetes Essen}}}{IAUC_{\text{Glukose}}} \times 100 [\%]$$

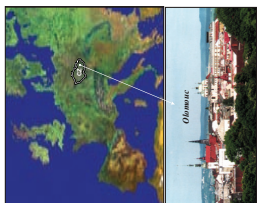
5) Statistische Auswertung

Die Unterschiede zwischen den getesteten Nahrungsmittelgruppen wurden per ANOVA, einschliesslich Multiple Comparisons (LSD Tests), bestimmt. $p < 0,05$ wurde als signifikant betrachtet.

FUNCTION AND ACCURACY OF GLUCOSE SENSORS BEYOND THEIR STATED EXPIRY DATE



Rudolf Chlup^{1,2}, Daniela Jelenová³, Karolina Chlupová¹, Jana Zapletalová⁵ and Josef Bartek⁴
¹Institute of Physiology, ²1st Department of Medicine, ³Institute of Pathophysiology, ⁴Institute of Medical Chemistry and Biochemistry and ⁵Department of Biometrics of the Teaching Hospital & Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic, European Union



INTRODUCTION

The sensor of the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS, Minimed-Medtronic, California, Fig. 1 and Fig. 2) is declared to expire 6 months following its production and to measure the glucose concentration in interstitial fluid up to 3 days after its insertion. On the other hand, occasional use of a sensor beyond these stated dates has resulted in no serious problems. Glucometer Advance, Hypoguard appears to be reliable as a reference meter (Fig. 3). The purpose of this study was to demonstrate potential possibilities and risks of sensors when used beyond their expiry date.



Fig. 1 Sensor of the CGMS connected to the connecting cable



Fig. 2 CGMS: Sensor, monitor and connecting cable, calibration for data transfer, sensor for sensor insertion, laser case for monitor

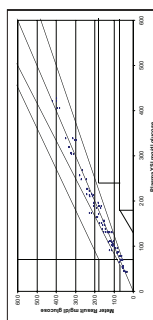


Fig. 3 Error grid diagram (Cario) showing the good accuracy of Advance Microstream Capillary Blood Glucose (CG) at 10 different points (1-10)

AIMS

1. To evaluate the function and the accuracy of CGMS sensors when used 3 and 18 months beyond their expiry date in the course of one week.
2. To demonstrate, whether the recommended 3 day period of use really limit the sensor function.
3. To assess the local adverse events at the site of sensor insertion.

METHODS

Twenty healthy volunteers (6 groups, 4 volunteers each), aged 23.4±2.92 (mean±SD) years were trained in handling with the CGMS (Fig. 4) and in insertion of the sensor (Fig. 5) (Fig. 6) and in the use of the CGMS (Fig. 7). Sensors were inserted into the subcutaneous tissue of the abdomen (Fig. 8) and kept in use up to 8 days. Volunteers measured glucose 18 times a day (Fig. 5). The sensor function was estimated according to the number of sensor results per day, the accuracy according to the mean absolute difference (MAD) between glucometer and sensor. Data were transferred from CGMS monitor into PC via connecting cable and Comlation. Software GlucoBalance was used to transfer data from glucometer Advance. Data analysis was performed by means of CGMS software and MS Excel.

RESULTS

Fig. 6 and 7 demonstrate the output in real time. See Fig. 8 - 15 and Tables 2 and 3 for values of individual parameters and their details in investigated groups. Fig. 6 and 7 demonstrate the output in real time. See Fig. 8 - 15 and Tables 2 and 3 for values of individual parameters and their details in investigated groups.

Volunteer	Sex	Age	Monitor No.	Expiry date	Date of insertion	Days after the expiry date
1	F	25	3582-2004	18.10.2004	19.10.2004	1
2	F	25	3582-2004	18.10.2004	19.10.2004	1
3	F	25	3582-2004	18.10.2004	19.10.2004	1
4	F	25	3582-2004	18.10.2004	19.10.2004	1
5	F	25	3582-2004	18.10.2004	19.10.2004	1
6	F	25	3582-2004	18.10.2004	19.10.2004	1
7	F	25	3582-2004	18.10.2004	19.10.2004	1
8	F	25	3582-2004	18.10.2004	19.10.2004	1
9	F	25	3582-2004	18.10.2004	19.10.2004	1
10	F	25	3582-2004	18.10.2004	19.10.2004	1
11	F	25	3582-2003	11.11.2003	12.11.2003	1
12	F	25	3582-2003	11.11.2003	12.11.2003	1
13	F	25	3582-2003	11.11.2003	12.11.2003	1
14	F	25	3582-2003	11.11.2003	12.11.2003	1
15	F	25	3582-2003	11.11.2003	12.11.2003	1
16	F	25	3582-2003	11.11.2003	12.11.2003	1
17	F	25	3582-2003	11.11.2003	12.11.2003	1
18	F	25	3582-2003	11.11.2003	12.11.2003	1
19	F	25	3582-2003	11.11.2003	12.11.2003	1
20	F	25	3582-2003	11.11.2003	12.11.2003	1
Mean		25.4	2.5	3582.0	3582.0	3582.0
SD		0.7	0.3	0.0	0.0	0.0

Table 1 Characteristics of individual volunteers and sensors

Day	No. of sensor results	Mean (mmol/L)	SD (mmol/L)	Max. (mmol/L)	Min. (mmol/L)
1	18	5.5	0.8	7.5	3.5
2	18	5.5	0.8	7.5	3.5
3	18	5.5	0.8	7.5	3.5
4	18	5.5	0.8	7.5	3.5
5	18	5.5	0.8	7.5	3.5
6	18	5.5	0.8	7.5	3.5
7	18	5.5	0.8	7.5	3.5
8	18	5.5	0.8	7.5	3.5
9	18	5.5	0.8	7.5	3.5
10	18	5.5	0.8	7.5	3.5
11	18	5.5	0.8	7.5	3.5
12	18	5.5	0.8	7.5	3.5
13	18	5.5	0.8	7.5	3.5
14	18	5.5	0.8	7.5	3.5
15	18	5.5	0.8	7.5	3.5
16	18	5.5	0.8	7.5	3.5
17	18	5.5	0.8	7.5	3.5
18	18	5.5	0.8	7.5	3.5
19	18	5.5	0.8	7.5	3.5
20	18	5.5	0.8	7.5	3.5
Mean	360	5.5	0.8	7.5	3.5
SD	360	0.8	0.3	0.0	0.0

Table 2 Data from CGMS sensor. Maximum values per day at 200.



Fig. 4 Glucometer Advance Hypoguard
 Statistical analysis was performed by means of software SPSS v. 10.1. p<0.05 was off Advance (9 times within 120 min) and entering the values into the CGMS software.

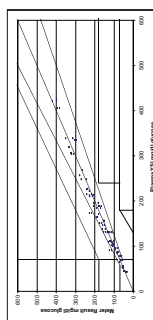


Fig. 5 Eating breakfast or dinner followed by capillary B glucose software SPSS v. 10.1. p<0.05 was off Advance (9 times within 120 min) and entering the values into the CGMS software.

CONCLUSIONS

1. Neither the expiry date nor the recommended 3 day period of use limit the reliable function of a CGMS sensor.
2. Having been properly stored, sensors were found to function as long as 18 months after the expiry date for at least 7 days after their insertion.
3. There were no serious complications at the site of insertion, except one slight allergic reaction on adhesive tape.

RESULTS

Fig. 6 and 7 demonstrate the output in real time. See Fig. 8 - 15 and Tables 2 and 3 for values of individual parameters and their details in investigated groups.

Day	No.	1	2	3	4	5	6	7
N values per day	287.4	284.8	287.9	287.7	277.2	282.8		
Glucose max	9.3	10.2	9.4	8.9	10.6	9.5		
Glucose min	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1		
No. of glucose	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1		
MAD	13.34	13.84	13.15	12.22	14.13	14.40	14.97	14.50
MAD SD	0.8	0.6	0.8	0.5	0.7	0.9	0.9	0.7
Commentary								

Table 3 Comparison of values with recommended 3 day period of use

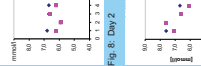


Fig. 6 Mean absolute difference glucometer - sensor



Fig. 7 CGMS mean glucose values, day 1 to 7, n=20



Fig. 8 Day 6 (no difference vs. day 2)

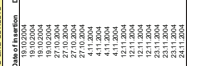


Fig. 9 Day 6 (no difference vs. day 4)



Fig. 10 Day 6 (no difference vs. day 2 and 4)



Fig. 11 Mean difference glucometer - sensor within 7 days at individual groups of sensors in difference

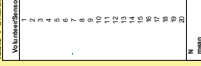


Fig. 12 Correlation between glucometer and sensor within 7 days

SITES OF SENSOR INSERTION 8-9 DAYS AFTER THE INSERTION (FIG. 16 - 23)



Fig. 16 Inserted sensor



Fig. 17 Sensor removed day 8. No traces of infection.



Fig. 18 Sensor removed day 8. Slight traces of allergy due to adhesive tape.



Fig. 19 Sensor removed day 8. Slight redness of the skin.



Fig. 20 Sensor removed day 9. Slight redness of the skin.



Fig. 21 See Fig. 20 - traces of adhesive tape removed.



Fig. 22 Sensor removed day 8. Slight traces of allergy due to adhesive tape.



Fig. 23 Sensor removed day 8. Slight redness of the skin.



Resultate kontinuierlicher Glukosemessungen (CGMS™) unter ambulanten Bedingungen zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung bei T2DM

Chlupova K. ^{1,2}, Heinke P. ¹, Augstein P. ¹, Chlup R. ², Kohnert K.D. ¹, Salzsieder E. ¹

¹Institut für Diabetes „Gerhard Katsch“ Karlsburg, ²Palacky Universität, Institut für Physiologie, Olomouc

Einführung

Gelegentliche Blutzuckermessung und Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) ergeben kein vollständiges Bild über die Güte der Stoffwechseleinstellung. Es ist bekannt, dass trotz hinreichender HbA_{1c}-Werte starke Glykämieschwankungen registriert werden können.

Bei 80 T2DM Patienten (Tab.1) aus Allgemeinärztlaxen, behandelt mit Diät (D, N=19), Sulfonylharnstoffen (SH, N=15), Metformin (Met, N=13), einer Kombination von Sulfonylharnstoffen und Metformin (SH+Met, N=22) und Insulin (Ins, N=11), geschult im Umgang mit CGMS™ und in der Führung eines Tagebuches, wurde der CGMS™ Sensor (zweimal für 3 Tage im Abstand von 3 Monaten) subkutan in das Abdomen inseriert.

Tabelle 1

Patienten	Diät	SH	Met	SH+Met	Ins
N	19	15	13	22	11
Geschlecht W/M	8/11	5/10	9/4	9/13	5/6
Alter [J]	64.3±2.1	66±1.9	60.2±2.9	62.1±1.4	63±2.6
Diabetesdauer[J]	4.9±1.1	6.7±1	5.6±1.6	9.4±1.2	13.4±3.3*†
BMI [kg/m ²]	29.9±0.9	30.6±1	30.2±0.6	32.2±1	30.2±1.2
Bauchumfang [cm]	103±3	108±3	106±2	113±3	109±4
Syst. Blutdruck [mm Hg]	133±2	147±6	133±5	136±4	134±6
Diast. Blutdruck [mm Hg]	81±1	84±2	79±2	82±1	77±1
NBG [mmol/l]	6.6±0.4	7.8±0.5	6.7±0.4	8.4±0.3*†	7.3±0.5
HbA _{1c} [%]	6.1±0.1	6.9±0.2	6.6±0.3	7.3±0.2*	7.1±0.3

Mittelwert ± SEM, * p<0.05 vs. Diät, † p<0.05 vs. Met

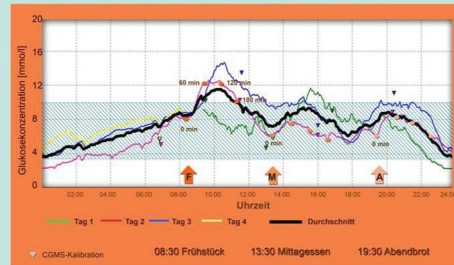
Fragestellung

- (1) Welcher Zusammenhang besteht zwischen dem HbA_{1c} und den mittels CGMS™ erfassten prä- und postprandialen Glukosewerten (pp GW)?
- (2) Unter welcher Therapie treten postprandiale (120 min) GW >8.0 mmol/l am häufigsten auf?

Methodik

In der statistischen Analyse wurden die von insgesamt 521 Mahlzeiten (Frühstück, Mittagessen und Abendbrot) prä- (0 min) und postprandialen (60, 120, 180 min) GW ausgewertet. Der Glukoseanstieg wurde als Differenz zwischen dem größten postprandialen und dem präprandialen Glukosewert berechnet.

CGMS-Profil eines mit SH+Met behandelten Patienten



Ergebnisse

Die NBG und HbA_{1c} waren am höchsten in der SH+Met behandelten Gruppe.

Der HbA_{1c}-Wert der Studienkohorte korrelierte mit dem Mean-Sensor GW der CGMS™ Messung (r=0.50; p<0.001). Dessen wichtigsten Determinanten waren der 0 min-GW (r=0.89; p=0.004) und der 180 min-GW (r=0.89; p=0.011) des Mittagessens.

Die HbA_{1c}-Werte korrelierten (Tab.2) mit den prä- und postprandialen GW der Mahlzeiten. In der multiplen Regressionsanalyse erwiesen sich der NBG (r=0.70; p<0.001) und die pp GW 60 min (p=0.025), 120 min (p=0.035) und 180 min (p=0.049) des Mittagessens als die wichtigsten Determinanten der HbA_{1c}-Werte.

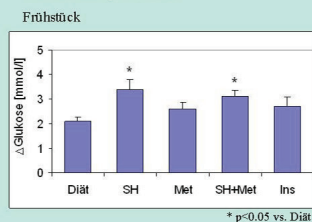
Der Blutzuckeranstieg war am stärksten nach dem Frühstück. Im Vergleich zu der Diät Gruppe war er signifikant höher in der SH und SH+Met Gruppe. Insgesamt waren 50% der postprandial (120 min) gemessenen GW größer als 8.0 mmol/l (D=35%; SH=66%; Met=37%, SH+Met=66%; Ins=48%).

Tabelle 2

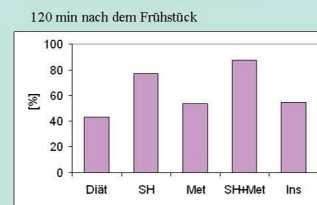
Spearmansche Korrelation zwischen HbA_{1c} und den Glukosewerten

	Glukosewerte			
	0 min	60 min	120 min	180 min
Frühstück				
r	0.47	0.44	0.53	0.50
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Mittagessen				
r	0.44	0.49	0.47	0.43
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Abendbrot				
r	0.2	0.34	0.33	0.28
p	0.029	0.0039	0.0047	0.019

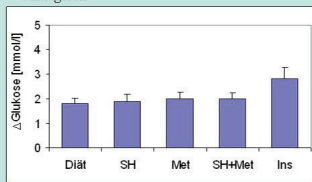
Glukoseanstieg nach dem Frühstück



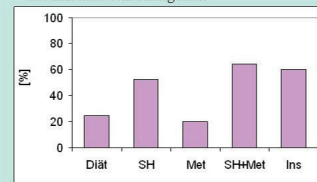
Anteil der Glukosewerte >8.0 mmol/l 120 min nach dem Frühstück



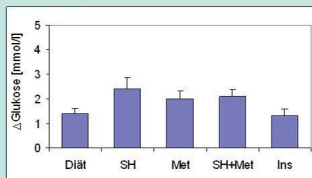
Mittagessen



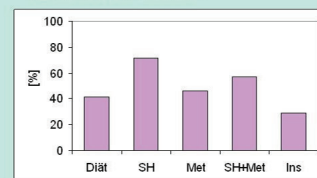
120 min nach dem Mittagessen



Abendbrot



120 min nach dem Abendbrot



Schlussfolgerungen

- (1) Zwischen dem HbA_{1c} und den mittels CGMS™ erfassten präprandialen und pp GW bestehen signifikante Korrelationen.
- (2) Die pp GW >8.0 mmol/l sind am häufigsten unter den Therapien von SH+Met (66%) bzw. SH (66%).

Durch das CGMS™ können Defizite in der Stoffwechselführung frühzeitig erkannt und für die Optimierung der Therapie genutzt werden.

Poster 5

Konventionelle Bestimmung des glykämischen Indexes verschiedener Nahrungsmittel (Schokolade, Apfelmuss, Reisbrot, Yoghurt) bei pumpenbehandelten Typ-1 Diabetikern



Chlup R.^{1,2}, Jelenová D.², Kudlová P.², Bartek J.², Nakládalová M.^{1,2}, Sečkař P.¹, Zapletalová J.^{1,2}, Langová K.^{1,2}, Pukowietz L.², Chlupová K.^{2,3}

¹Universitätskrankenhaus und ²Medizinische Fakultät, Palacký Universität, Olomouc, Tschechien, ³Institut für Diabetes "Gerhardt Katsch", Deutschland



Einführung

Die hyperglykämisierende Auswirkung von Nahrungsmitteln im Vergleich zu Glukose (Abb. 1) wurde durch Bestimmung des glykämischen Indexes (GI) charakterisiert. Der GI wird konventionell bei stoffwechselgesunden Probanden (SWGP) aus den Flächen unter der von 9 Werten (nüchtern und 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 min nach dem Essen) der kapillaren P-Glukose dargestellten Kurve und den Ausgangswerten ausgerechnet (Abb. 2).

$$GI = \frac{IAUC_{\text{gestetes Essen}}}{IAUCS_{\text{Glukose}}} \times 100 [\%]$$

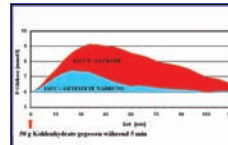


Abb. 1 Hyperglykämisierende Auswirkung von Nahrungsmittel im Vergleich zu Glukose

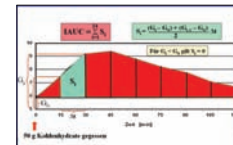


Abb. 2 Ausrechnung der IAUC (Incremental Area Under the Curve)

Ziel

• zu überprüfen, ob die bei stoffwechselgesunden Probanden bestimmte GI Werte auch für pumpenbehandelten Typ-1 Diabetikern (DM1) gültig sind.

Fragestellung

Wie gross sind die Werte und die Variabilität des GI bei DM 1 gegenüber SWGP

- für Schokolade
- für Apfelmuss
- für Reisbrot
- für Yoghurt

Schlussfolgerungen

• Die bei SWGP bestimmte GI-Werte sind meistens auch für pumpenbehandelten Typ 1 DM gültig.

• Folgende GI-Werte (Mittelwert + SEM) [%] wurden festgestellt:

	DM1	SWGP	p (t-Test)
Schokolade	42,7 ± 3,98	43,6 ± 4,95	0,888
Apfelmuss	31,3 ± 3,47	46,1 ± 4,78	0,016
Reisbrot	74,5 ± 5,74	76,4 ± 4,41	0,791
Yoghurt	51,7 ± 4,72	43,2 ± 4,51	0,198

Methodik

Bei 20 SWGP und bei 20 DM1 (Tab. 1), geschult in der Bedienung des Glukometers Advance™, Hypoguard (Abb. 3) und in der Führung des von der Ethikkommission bestätigten Protokolls wurden im Laufe einer Woche jeweils 3mal in zweitägigen Abständen (Tab. 2) die obigen je 50 g Kohlenhydrate enthaltenden Nahrungsmittel (Tab. 3, Abb. 4 - 7) getestet. Für jede Mahlzeit wurde die IAUC ausgerechnet (Abb. 2) und für jede Person und nachfolgend für beide jeweiligen Gruppen mittlerer Nahrungsmittel bezogener GI bestimmt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen (SWGP und DM1) wurden mittels t-Test und Mann-Whitney test verglichen. p < 0,05 wurde als signifikant betrachtet.

Tab. 1. Charakterisierung der Testgruppen

Gruppe	SWGP	DM1
n	20	20
Testperiode	2004	2005
Alter [Jahre]	34,4 ± 0,71	45,5 ± 3,6
Diabetesdauer [Jahre]	0	2-30
BMII [kg/m ²]	22,3 ± 0,73	25,4 ± 1
HbA _{1c} [%]	2,9 ± 0,06	6,4 ± 0,87
Insulin	0	34,6 ± 1,74

Abb. 3 Glukometer Advance, Hypoguard



Tab. 3 Getestete Nahrungsmittel; jede Portion wurde innerhalb von 5 min gegessen

Essen	Portion [g]	kH [g]	Eiweiss [g]	Fett [g]	Energie [kJ]
Glukose 20%	250,0	50	0	0	1000,0
Bitter-Schokolade	91,9	50	0,9	24,3	1896,0
Apfelmuss	277,8	50	0,6	0,6	883,6
Reisbrot	66,3	50	4,8	0,7	958,9
Yoghurt	312,5	50	10,6	6,6	1287,6

Tab. 2 Anlage der Studie

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8
Essen	1	2	3	4	5	6	7	8
Trinken	1	2	3	4	5	6	7	8
Medikation	1	2	3	4	5	6	7	8

Ergebnisse

In SWGP/DM1 Gruppen wurden 282/285 Teste (d. h. bis 60 Teste pro Nahrungsmittel) ausgewertet (Abb. 8 - 16).

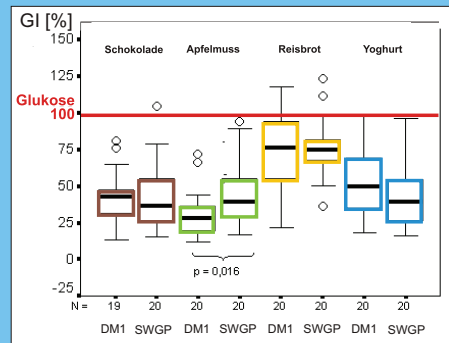


Abb. 8 GI der getesteten Nahrungsmittel bei DM1 und SWGP, Boxgraf, Median und Quartilen

Abb. 4 Bitterschokolade mit Nüsse, Gelé und Rasinne



Abb. 5 Apfelmuss



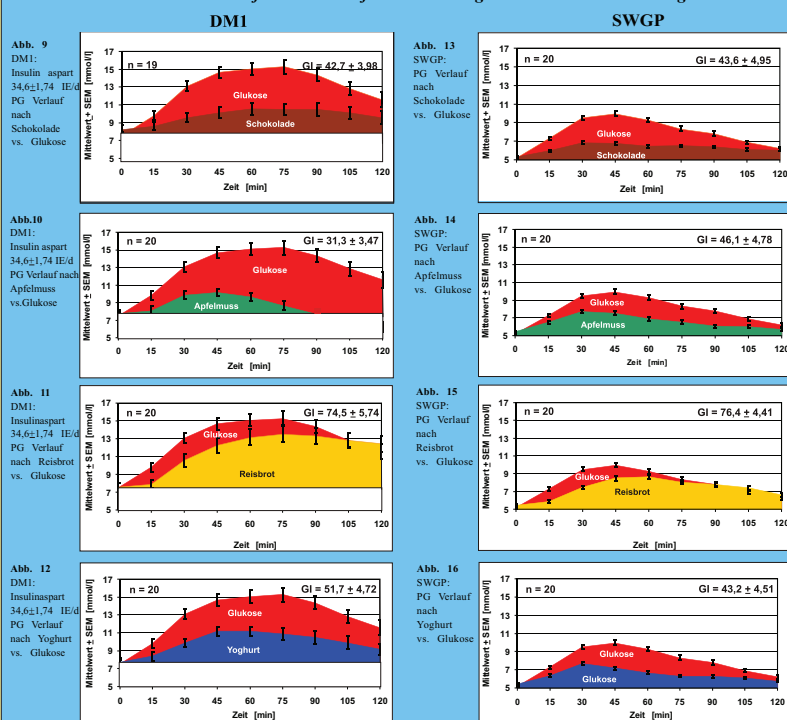
Abb. 6 Reisbrot



Abb. 7 Yoghurt



P-Glukose Verlauf nach dem Aufessen eines 50 g KH enthaltenden Nahrungsmittel



Continuous glucose monitoring - a new effective approach to determine the Glycaemic Index of Foods (DEGIF 1)



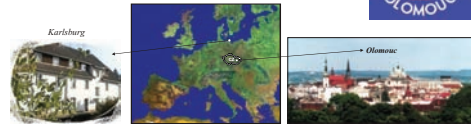
Rudolf Chlup^{1,5}, Daniela Jelenová¹, Karolina Chlupová^{1,6}, Josef Bartek², Hana Študentová¹, Jana Zapletalová³, Kateřina Langová³, Ludmila Chlupová⁴

¹Institute of Physiology, ²Institute of Medical Chemistry and Biochemistry, ³Institute of Biophysics, Faculty of Medicine, ⁴Dept. of Special Education, Pedagogical Faculty, Palacký University, Olomouc, ⁵1st Dept. of Medicine, Teaching Hospital Olomouc, Czech Republic; ⁶Institute of Diabetes "Gerhardt Katsch", Karlsburg, Germany; European Union



Introduction

The glycaemic index (GI) is a measure of the food power to raise plasma glucose (PG) concentration after a meal. For its determination, classical methods register the development of glucose concentration in capillary plasma or blood. The Continuous Glucose Monitoring System (CGMSTM), Minimed Medtronic, which monitors the glucose concentration in interstitial fluid (ISFG), has not been applied for this purpose until now.



Aims

1. to compare the GI of selected foods (dark chocolate, apple baby food, puffed rice squares and fruity yogurt) obtained by means of the CGMSTM, Minimed Medtronic, with the respective GI determined by a conventional method using the glucometer AdvanceTM system (GAS), Hypoguard
2. to assess the overall preference of each approach.

Conclusions

1. The determination of GI's by a conventional method (GAS) and by CGMS resulted in identical outcomes, both showing a similar variability of the GI. The GI's for dark chocolate, apple baby food, puffed rice squares and fruity yogurt were determined.
2. The method with CGMS is reliable and preferred from both tested persons and investigators comfortable for both tested persons and investigators. A detailed professional education is necessary.

Methods

Portions of tested foods containing 50 g of carbohydrates (Fig. 6, 10, 14, 18) were eaten for breakfast and for dinner after 10 and 4 h fast, respectively, by 20 healthy volunteers (Fig. 22). Using GAS (Fig. 1), PG-curves were constructed from 9 PG values at time 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 and 120 min after the meal, and, using CGMS (Fig. 2), from 25 values of interstitial fluid glucose concentration (ISFG) stored within 120 min in 5-minute intervals in CGMS memory. The GI was calculated (for GAS and CGMS separately) by dividing the incremental area under the curve for the tested food by the average area of 3 tests performed with the standard. Having excluded tests with missing glucose values, there remained 285 GAS- and 290 CGMS tests for further analysis (Fig. 3). In each volunteer, each food was tested 3 times within one week (Fig. 23) so that 1 to 3 GI's were obtained and averaged. The GI for each tested food was calculated as the mean from the respective average GI's of 20 volunteers. The GI-variability was assessed according to the respective SD, histograms and box graph.

The preference of GAS vs. CGMS in the persons tested was explored by means of a questionnaire.

MS Excel and the statistical program SPSS v. 10.1 were used to analyze the data. $p < 0.05$ was considered to be significant.

Conventional method (GAS)



Fig. 1 Glucometer Advance, Hypoguard

Actual method (CGMS)



Fig. 2 CGMS: Sensor, monitor and connecting cable, con-station for data transfer, setter for sensor insertion, leader case for monitor

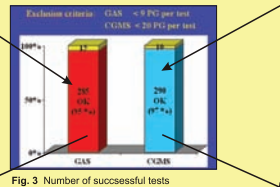


Fig. 3 Number of successful tests

Results

The IAUCs and the respective GIs for individual foods see Fig. 7, 8, 11, 12, 15, 16, 19, 20. The histograms (Fig. 9, 13, 17, 21) and the box graph Fig. 24 show the variability of the GI values which is similar in both methods.

The preference of the method CGMS vs GAS is shown in Fig. 25.

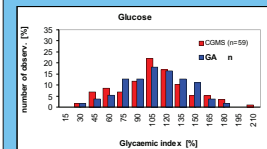


Fig. 4 Histogram of GI values for glucose

Food	Portion [g]	Carbs [g]	Protein [g]	Fat [g]	Energy [kJ]
Obiose 20%	250,0	50	0	0	834,0
Dark chocolate	71,9	50	5,9	24,3	1009,0
Apple baby food	277,8	50	0,6	0,6	833,0
Puffed rice cake	60,3	50	4,8	0,7	958,9
Yogurt	312,5	50	18,6	6,6	1287,6

Fig. 5 Composition of tested foods

Fig. 22 Characteristic of tested healthy persons

n	20
Men/women	6/14
Age [years]	20-31
BMI [kg/m ²]	17,2-28,7

Day	1	2	3	4	5	6	7	8
Breakfast	Obiose	Rice cake	Chocolate	Apple baby food	Yog	Obiose	Rice cake	
Dinner	Chocolate	Apple baby food	Yog	Obiose	Rice cake	Chocolate	Apple baby food	Yog

Fig. 23 Study design

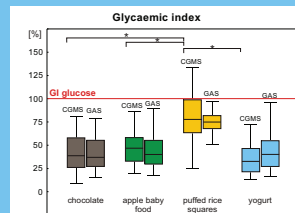


Fig. 24 Distribution of GI (CGMS/GAS) in tested foods

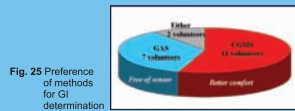


Fig. 25 Preference of methods for GI determination



Fig. 6 Dark chocolate

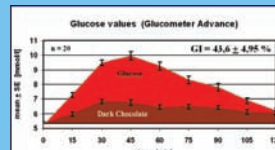


Fig. 7 IAUCs for dark chocolate and glucose by GAS

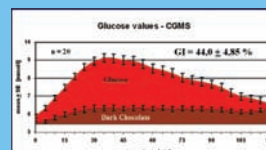


Fig. 8 IAUCs for dark chocolate and glucose by CGMS

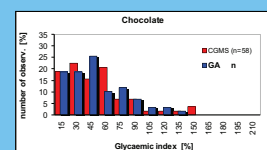


Fig. 9 Histogram of GI values for dark chocolate



Fig. 10 Apple baby food

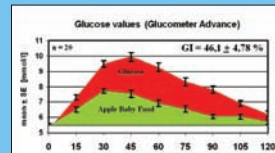


Fig. 11 IAUCs for apple baby food and glucose by GAS

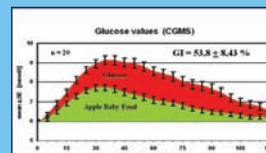


Fig. 12 IAUCs for apple baby food and glucose by CGMS

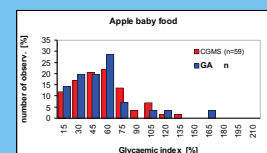


Fig. 13 Histograms of GI values for apple baby food



Fig. 14 Puffed rice squares

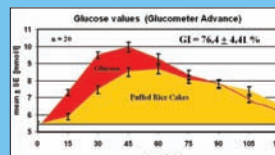


Fig. 15 IAUCs for puffed rice squares and glucose by GAS

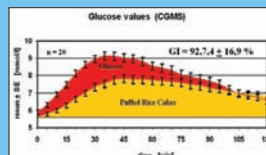


Fig. 16 IAUCs for puffed rice squares / glucose by CGMS

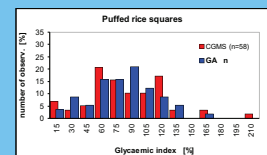


Fig. 17 Histograms of GI values for puffed rice squares



Fig. 18 Fruity yogurt

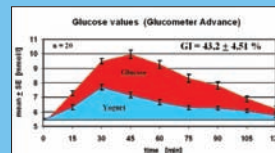


Fig. 19 IAUCs for Fruity yogurt and glucose by GAS

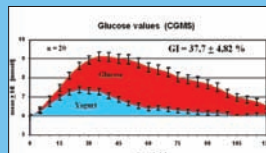


Fig. 20 IAUCs for Fruity yogurt and glucose by CGMS

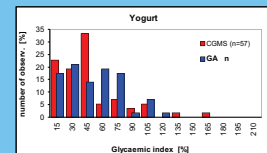


Fig. 21 Histograms of GI values for Fruity yogurt

DEMONSTRACE NOVÉHO SOFTWAREVÉHO PROGRAMU DegifXL KE STANOVENÍ SKUPINOVÉHO A INDIVIDUÁLNÍHO GLYKEMICKÉHO INDEXU POTRAVIN POMOCÍ CGMS

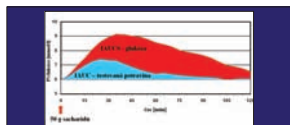
R. Chlup R.^{1,2}, P. Sečkař⁵, P. Kudlová³, K. Peterson², K. Langová⁶, J. Bartek⁴

¹II. interní klinika, ²Ústav fyziologie, ³Ústav ošetrovatelství a porodní asistence, ⁴Ústav lékařské chemie a biochemie, ⁵Ústav lékařské biofyziky LF UP v Olomouci ⁶Odbor zdravotních pojišťoven, Fakultní nemocnice Olomouc, e-mail: rudolf.chlup@fnol.cz



ÚVOD

Glykemický index (GI) je ukazatelem hyperglykemizující schopnosti potravin. GI se vypočítává jako poměr plochy pod křivkou po konzumaci testované potraviny a standardu (glukózy) v intervalu 120 minut po začátku konzumace (Obr. 1). Stanovení GI je časově náročné a dosud nebylo standardizováno. Inter- i intraindividuální variabilita je všeobecně známá, v praxi ale využívá pouze průměrných hodnot GI měřených ve skupině probandů.



Obr. 1 Hyperglykemizující síla glukózy a testované potraviny

$$GI = \frac{IAUC_{\text{TESTOVANÁ POTRAVINA}}}{IAUCS_{\text{GLUKÓZA}}} \times 100 [\%]$$

CÍL

- 1) demonstrovat funkční jednoduchý softwarový program ke stanovení GI na základě kontinuálního monitorování koncentrace glukózy v intersticiální tekutině pomocí CGMS a Solution Software 7310v3.0C, Medtronic Minimed,
- 2) ukázat výhody tohoto nového softwaru vyvinutého v Microsoft Excel 2000 pod pracovním názvem DegifXL.

ZÁVĚR

DegifXL umoňuje nejen stanovení průměrného GI ve skupině testovaných osob, ale také stanovení individuálního GI pro každou testovanou osobu zvlášť.

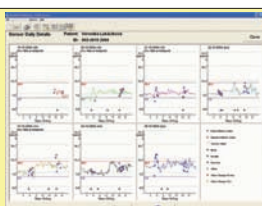
DegifXL a CGMS jsou vhodným prostředkem k rutinnímu stanovení GI.

METODIKA

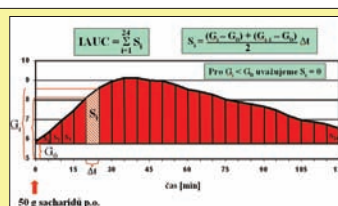
K testování programu DegifXL bylo využito 20 zdravých dobrovolníků, která byla uložena v paměti CGMS (Obr. 2). IAUC je počítána jako součet lichoběžníků pod křivkou (Obr. 3).

Předpoklady k využívání softwarového programu DegifXL:

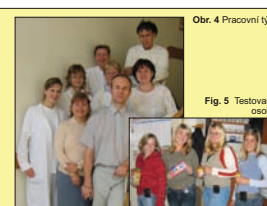
1. tým specialistů (Obr. 4),
2. zaškolené testované osoby (Obr. 5),
3. porce potravin obsahující v průměru 50 g sacharidů,
4. příslušný software a hardware.



Obr. 2 Výstup ze softwaru CGMS za 7 dní



Obr. 3 Výpočet IAUC (součet lichoběžníků pod křivkou)



Obr. 4 Pracovní tým

Obr. 5 Testované osoby

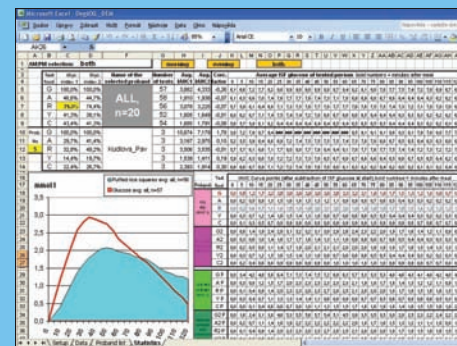
VÝSLEDKY

DegifXL umoňuje provedení dvou testů za den (snídaně, večeře) u jedné osoby. Celkový počet osob a/nebo testů a/nebo načasování testu v průběhu dne lze upravit podle potřeby. Jsou demonstrovány skupinové i individuální glykemické indexy pěti testovaných potravin. Z celkového počtu 300 testů provedených u 20 osob (u každé 15 testů) splnilo 277 (92 %) po adonávaná kritéria pro další zpracování. Čas nutný k získání výsledků byl dvánásobkrát kratší než u konvenčních metod (160 minut vs 2000 minut).

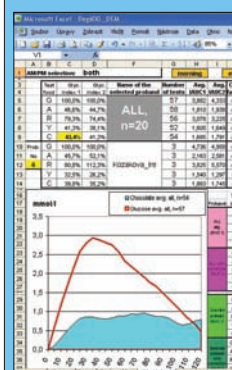
Obr. 6 Degif XL: List SETUP

Obr. 7 Degif XL: List DATA

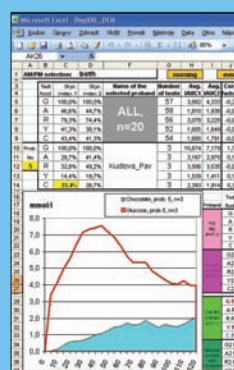
Obr. 8 Degif XL: List PROBAND LIST (přehled probandů)



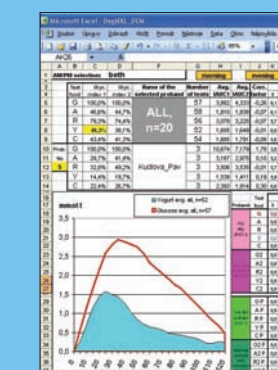
Obr. 9 Degif XL: List STATISTICS ukazuje hodnoty GI i plochy pod křivkami (viz. Obr. 10, 11, 12, 13)



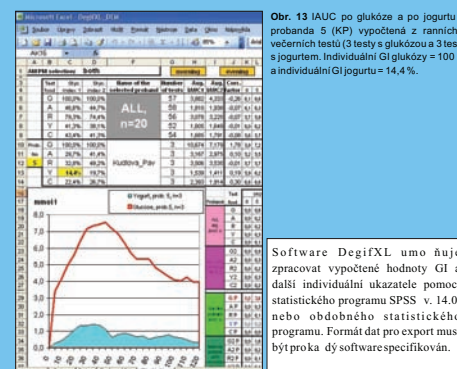
Obr. 10 Plocha pod křivkou (IAUC) po glukóze a po hořké čokoládě ve skupině všech testovaných osob (n=20) vypočtená z ranních i večerních testů (3 testy s glukózou a 3 testy s hořkou glukózou a 54 testů s hořkou čokoládou). GI glukózy = 100 %, GI čokolády = 43,4 %.



Obr. 11 IAUC po glukóze a po hořké čokoládě u probanda číslo 5 (KP), která byla vypočtena z ranních i večerních testů (3 testy s glukózou a 3 testy s hořkou čokoládou). Individuální GI glukózy = 100 % a individuální GI hořké čokolády = 22,4 %.



Obr. 12 IAUC po glukóze (stejný tvar křivky jako na obr. 10) a IAUC po jogurtu u všech testovaných osob (n=20) vypočtená z hodnot ranních i večerních testů (57 testů s glukózou a 52 testů s jogurtem). GI glukózy = 100 %, GI jogurtu = 41,3 %.



Obr. 13 IAUC po glukóze a po jogurtu u probanda 5 (KP) vypočtená z ranních i večerních testů (3 testy s glukózou a 3 testy s jogurtem). Individuální GI glukózy = 100 % a individuální GI jogurtu = 14,4 %.

Software DegifXL umoňuje zpracovat vypočtené hodnoty GI a další individuální ukazatele pomocí statistického programu SPSS v. 14.0. nebo obdobného statistického programu. Formát dat pro export musí být prokaždý software specifikován.

Poster 8

Demonstration of new software program DegifXL4 for the determination of the glycaemic indices of foodstuffs



Z. Fajkusová¹, P. Sečka², P. Kudlová³, J. Hučičková¹, K. Peterson¹, H. Přebilová¹, V. Matušková¹, L. Fajkošová¹, K. Langová¹, R. Chlup^{1,5}

¹Dept. of Physiology, ²Dept. of Biophysics, ³Dept. of Nursing and Birth Assistance, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic; ²Dept. of Health Insurance, ⁴IInd Dept. of Medicine, Teaching Hospital Olomouc, Czech Republic; e-mail: zuzana.fajkusova@seznam.cz



Introduction

The glycaemic index (GI) is defined as the ratio of area under the glycaemic curve (AUC) of the tested food to the AUC of the standard (glucose). Both areas are calculated for a 120 min-interval after the food ingestion (Fig. 1). The program Degif XL4 has been developed at the Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic to be used together with Solutions™ software and Continuous Glucose Monitoring System (CGMS™, Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA). This new software enables the determination of the GI at breakfast, lunch, snack and dinner in order to enhance the capacity of the investigating centre.

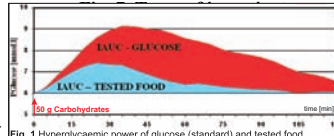


Fig. 1 Hyperglycaemic power of glucose (standard) and tested food

$$GI = \frac{IAUC_{TESTED FOOD}}{IAUCS_{GLUCOSE}} \times 100 [\%]$$

Aims

to demonstrate the present version of the new and simple software program DegifXL4 and comfortable and quick data processing obtained by means of CGMS with the monitor Gold and PC.

Conclusions

The demonstrated new software DegifXL4 offers:

- determination of subject-related GIs, which are obtained from individual persons
 - facultative determination of the group-averaged GI for a quick comparison with subject-related GIs
 - determination of GIs not only in the 120th, but also in the 150th, 180th and 210th minute
 - automated GI calculation for 4 meals a day taken in a group of subjects in a test period of several days
 - choosing filters defined by the user (e.g. sex, diabetes type etc.)
 - further processing of data for statistical analysis with the statistical programmes.
- Use of DegifXL is quite simple, however further studies are necessary to confirm its reliability and relation between the GIs determined at different times of the day.

Methods

The software program was developed using the Microsoft Excel 2000. The basic data of Interstitial Fluid Glucose (ISFG) are taken from CGMS Solutions Software (Fig. 3, 4, 5). The AUC is calculated by numerical method of integral calculus as the sum of trapezoid areas (Fig. 6); $\Delta t=5\text{min}$, G_t =glucose concentration at respective time, G_0 =glucose concentration at start. For $G_t < G_0$, is considered $S_t=0$.

Prerequisites:

- trained team of investigators (physician, educator, IT support)
- trained healthy persons ready to keep to the study protocol
- exact portions of tested foods (containing 50g CHO each) (Fig. 2, 7-16)
- hardware (PC, CGMS Gold, glucometer Advance, Elekta s.r.o., Czech Rep.) (Fig. 17)
- software (MS Excel 2000; CGMS Solutions software 7310
- v. 3.0C; DegifXL4)

Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9
Breakfast	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread
Lunch	Boiled rice, butter	Boiled rice, butter	Boiled rice, butter	Boiled rice, butter	Boiled rice, butter	Boiled rice, butter	Boiled rice, butter	Boiled rice, butter
Dinner	Boiled rice, butter	Boiled rice, butter	Boiled rice, butter	Boiled rice, butter	Boiled rice, butter	Boiled rice, butter	Boiled rice, butter	Boiled rice, butter

Fig. 2 Defined meal plan for the whole 9-day test period

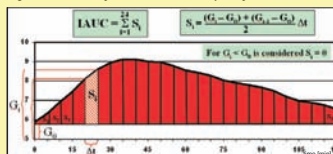


Fig. 6 Counting of the AUC

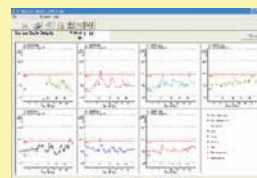


Fig. 3 Output from CGMS Solution software - Daily Details in the period of 7 days



Fig. 4 Subject showing increase of ISFG

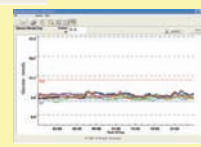


Fig. 5 Subject with minor changes of ISFG



Fig. 7, 8, 9, 10 Foodstuffs for breakfast and dinner



Fig. 11, 12, 13 Foodstuffs for lunch



Fig. 14, 15, 16 Foodstuffs for snack



Fig. 17 Hardware

Results

The following procedures must be carried out to get the final results:

1. User must fill in the data into the spreadsheet SETUP (Fig. 18).
2. The spreadsheet DATA (Fig. 19) enables the import from .fst file. The missing times of meal intake are to be completed. By clicking on the button RESULTING AUC, the final values are calculated. The data of individual tested persons are then added.
3. The spreadsheet PROBAND LIST (Fig. 20 a,b) brings the overview of tested persons and tests and enables a randomization if necessary.
4. The final results may be found in the spreadsheet STATISTICS (Fig. 21 a,b).

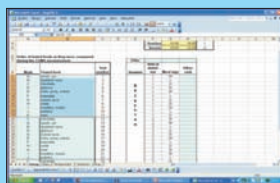


Fig. 18 Spreadsheet SETUP



Fig. 19 Spreadsheet DATA

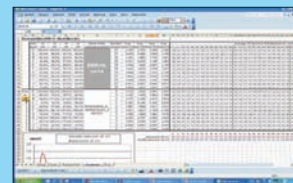


Fig. 21a Spreadsheet STATISTICS

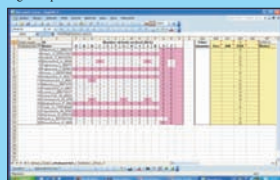


Fig. 20 a Spreadsheet PROBAND LIST



Fig. 20 b Spreadsheet PROBAND LIST

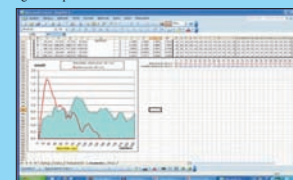


Fig. 21b Spreadsheet STATISTICS

Acceptance of long-lasting Continuous Glucose Monitoring System (CGMSTM) in persons with diabetes on insulin pumps



H. Příbylová¹, V. Matušková¹, Z. Fajkusová¹, K. Langová², K. Peterson¹, P. Kudlová³, R. Chlup^{1,4}

¹Dept. of Physiology, ²Dept. of Biophysics, ³Dept. of Nursing and Birth Assistance, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic; ⁴1st Dept. of Medicine, Teaching Hospital Olomouc, Czech Republic; E-mail: HelenaPribylova@centrum.cz



Introduction

Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) is becoming a useful tool in diabetes control. However, detailed data focused on CGM sensors are missing.



Team of investigators

Aims

- 1) To assess the attractiveness of the CGM and demands for a 3-month use of sensors in persons with diabetes (PWD) on insulin pumps.
- 2) To evaluate reasons of primary and secondary denial of sensors.

Conclusions

- 1) The sensors were accepted for repeated long-lasting use by about 30% of PWDs on insulin pumps.
- 2) The main reason for the CGM denial was the insufficient educational capacity of the diabetes centre and no motivation.

Methods

Thirty-seven PWD aged 19 to 83 years, duration of diabetes 1 to 44 years, using insulin pump Paradigm X22, Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA, were given a concise 30-min lecture on CGMS and offered transcutaneous sensors for a 3-month period free of charge (Fig. 1). The Wellion Linus glukometer (Agamatrix) was used to calibrate the CGMS (Fig. 2). Design of the study see Fig. 3. The education of PWD was performed individually or in small groups by an experienced educator. The number of PWD who accepted this offer and who completed the study was registered. Several months later the same offer was repeated. The diabetes control at start and end of the study was compared (Fig. 4).



Fig. 1: Sensor, insulin pump and transmitter



Fig. 2: Glucometer Wellion Linus

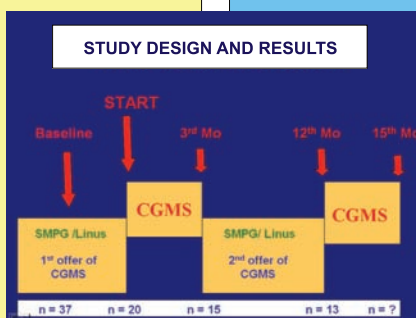


Fig. 3: Study design and results

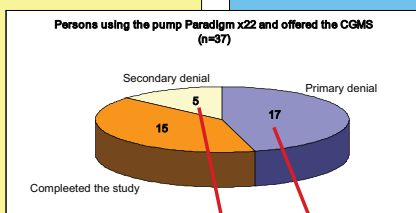


Fig. 4: Overview of the results

Results

Twenty of 37 PWD (54%) accepted the challenge and entered the sensor study. In the course of 3 weeks, 5 of them interrupted CGM (Fig. 5). Reasons of a primary sensor denial (n=17) see Fig. 6.

Five to nine months later, 12 of 15 PWDs were offered the sensors again and 10 of them accepted it. In addition to it, 3 new PWD entered the study.

The value of HbA1c at the end of the 3-month sensor use decreased by about 1%.

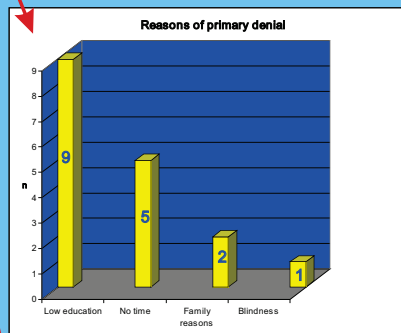


Fig. 6: Reasons of primary denial

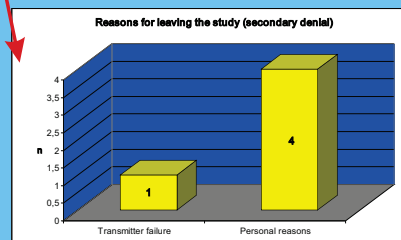


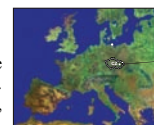
Fig. 5: Reasons for leaving the study (secondary denial)

High correlation between HbA1c and average one- to three-month interstitial fluid glucose concentration (ISFG)



Rudolf Chlup, Karolina Peterson, Kateřina Langová, Jana Zapletalová, Helena Přibyllová, Veronika Matušková, Jarmila Hučíková, Pavla Kudlová, Mária Pallayová

Palacký University Olomouc, Czech Republic; E-mail: rudolf.chlup@fnol.cz
P.J. Safarik University Košice, Slovakia



Introduction

HbA1c reflects the mean plasma glucose concentration (PG) over the previous 8 to 10 weeks. PG is closely related to the glucose concentration in interstitial fluid (ISFG). In previous studies the mean PG was calculated from up to ten PG estimations per day. Continuous glucose monitoring performed by means of sensor, transmitter, insulin pump Paradigm 722 and Solutions Software, Medtronic MiniMed, Northridge, CA, enables to obtain 288 values of ISFG per day.

Aims

To assess the correlations between the concentration of HbA1c and the mean ISFG measured continuously (up to 288 values per day) over the preceding four-, eight- and twelve-week period.

Methods

Study design

The sensor was inserted subcutaneously in the gluteal or abdominal region (Figure 1) and kept inserted as long as it was functioning (i.e. 4 to 9 days). Signals were transmitted wirelessly into the insulin pump Paradigm 722 (Figure 2).

Sensor calibration was performed twice daily by means of glucometer Advance, Hypoguard (Figure 3).



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

There were four visits (at baseline and at the end of each one-month period) focused on clinical and laboratory investigations. See Figure 4 for details.

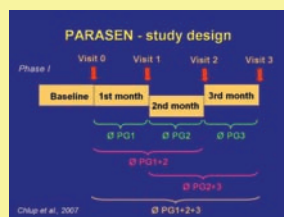


Fig. 4

Subjects and materials

Ten persons with type 1 diabetes (PWD1) treated by means of insulin pump Paradigm 722 with insulin aspart were provided with sensors over 12 weeks (three 1-month periods). Medtronic MiniMed Solutions pumps and meters software 7311 v.7.0 was used to download the data from pumps into a PC. Microsoft Excel v. 4 was applied to perform the necessary calculations.

Statistical analysis

Mean ISFG from the first, second and third month and HbA1c at the end of each period were analyzed by means of the statistical program SPSS v.14.0.

Conclusions

Correlations (r) were found between HbA1c and mean ISFG from each previous month.

A strong correlation between the final HbA1c and mean ISFG determined for 2 and 3 previous months.

Continuous glucose monitoring appears to be a helpful tool in establishing precise relations between the HbA1c and mean ISFG. However, the Solutions Software allows to calculate the average ISFG for a maximum 7 day-period so that longer periods had to be calculated manually.

Results

There was no difference in the mean number of ISFG values per person in individual months (Figure 5).

Pearsons Correlations (r) were found between HbA1c and mean ISFG from each previous month (Figure 6 and 8). There was also a strong correlation between the final HbA1c and mean ISFG determined for 2 and 3 previous months (Figure 7, 9 and 11). A strong correlation was found between differences of HbA1c and differences of mean ISFG (Figure 10).

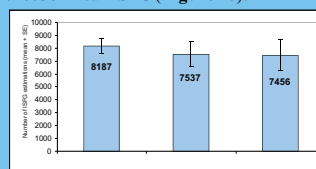


Fig. 5

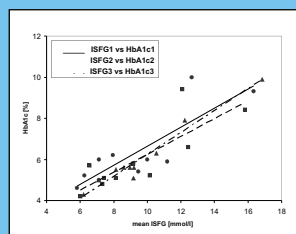


Fig. 6

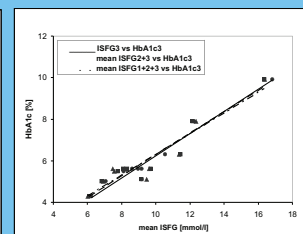


Fig. 7

		PG1	PG2	PG3
2HbA1c	Pearson Correlation	.842*		
	Sig. (2-tailed)	.002		
	N	10		
3HbA1c	Pearson Correlation		.820*	
	Sig. (2-tailed)		.004	
	N		10	
4HbA1c	Pearson Correlation			.979**
	Sig. (2-tailed)			<.0001
	N			10

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Fig. 8

		mean PG1 PG2	mean PG2 PG3
3HbA1c	Pearson Correlation	.854*	
	Sig. (2-tailed)	.002	
	N	10	
4HbA1c	Pearson Correlation		.955**
	Sig. (2-tailed)		<.0001
	N		10

** Correlation is significant at the 0.01 level

Fig. 9

difference PG		difference HbA1c
	Pearson Correlation	.833**
	Sig. (2-tailed)	.003
	N	10

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Fig. 10

		mean PG1 PG2 PG3
4HbA1c	Pearson Correlation	.946**
	Sig. (2-tailed)	.0003
	N	10

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Fig. 11

Reduction of HbA1c resulting from one-month continuous glucose monitoring in persons with type 1 diabetes on Paradigm 722



Karolina Peterson, Rudolf Chlup, Kateřina Langová, Jana Zapletalová, Helena Příbylová, Jarmila Hučíková, Tereza Jadviščoková, Pavla Kudlová, Mária Pallayová

Palacký University Olomouc, Czech Republic; E-mail: rudolf.chlup@fnol.cz P.J. Šafárik University Košice, Slovakia



Introduction

The insulin pump Paradigm 722 (Medtronic MiniMed, Northridge, CA) enables daily reading of 288 glucose concentrations determined by a subcutaneously inserted sensor. Sensor signals are transmitted wirelessly into the pump enabling to see the glucose concentration on the display and adapting treatment.



Aims

To assess the changes in HbA1c concentrations in the course of a 12-week period with nearly continuous use of glucose sensors in persons with type 1 diabetes (PWD1) on Paradigm 722.

Methods

Subjects

Ten previously educated (PWD1) 23-69 y old, diabetes duration 21.5±3.5 y (mean±SE), insulin pump therapy 3.9±1.19 y, underwent continuous glucose monitoring (RT-CGM) over the 12-week period using the Paradigm 722, Medtronic-Minimed, Northridge, CA, with insulin aspart and enough consecutive transcutaneous glucose sensors (12-15 sensors per person).

Each sensor was inserted into subcutaneous tissue of gluteal region and kept inserted as long as it was functioning (Fig. 1).

The number of glucose estimation per month per person exceeded 7 000 (Fig. 2). The differences were not significant.

Study design

All subjects performed intensive self-management according to their actual real-time glycemic trends (Fig. 2) and self-monitored glucose values. No special Bolus Wizard training was provided. HbA1c (IFCC, reference range 2.4 - 4.0 %) was determined at 4 visits: at baseline (visit 0) and at 4-week (visit 1), 8-week (visit 2), and 12-week (visit 3) follow up.



Fig. 1 Sensor insertion into gluteal region by means of senserter



Fig. 2 Real-time glucose values displayed at screen of insulin pump Paradigm 722

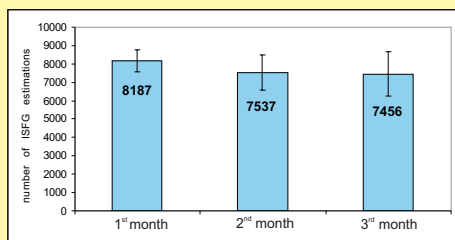


Fig. 3 Mean number of glucose estimation in interstitial fluid per month per person

Statistical analysis

Mean ISFG from the first, second and third month and HbA1c at the end of each period were analyzed by means of the statistical program SPSS v.14.0.

Conclusions

Paradigm 722 with RT-CGM used over the 12-week period resulted in a significant improvement of HbA1c occurring as early as within the first month. However, these benefits remain limited by constant care for sensors and transmitter.

Results

All patients actively used real-time values and alerts to control their glycemic fluctuations. HbA1c (IFCC, reference range 2.4-4.0%) decreased from baseline to the end of the 4th week (p=0.034) and remained stable at 8-week and 12-week follow-up (Fig. 4, Fig. 5). The differences in HbA1c between the 4th, 8th and 12th week were not significant.

Thanks to early detection of developing hypoglycemia in real-time with immediate appropriate treatment we did not observe any serious hypoglycemia.

HbA1c and PG (sensor) in 10 PWD1 on Paradigm 722 (mean ± SE) – results of a pilot study

Month	0	1	2	3
Visit	baseline	Visit 1	Visit 2	Visit 3
HbA1c/IFCC (%)	7.5 ± 0.75	6.4 ± 0.57	6.0 ± 0.52	6.1 ± 0.52
ISFG per month (mmol/l)		9.4 ± 1.04	9.5 ± 0.99	9.7 ± 0.95
ISFG per month 1+2 (mmol/l)		9.5 ± 1.01		
ISFG per month 2+3 (mmol/l)			9.6 ± 0.96	
ISFG per 3 months (mmol/l)		9.5 ± 0.98		

Chlup et al., 2007

Fig. 4 HbA1c and mean ISFG at baseline and visit 1, 2, 3. Means ± SE

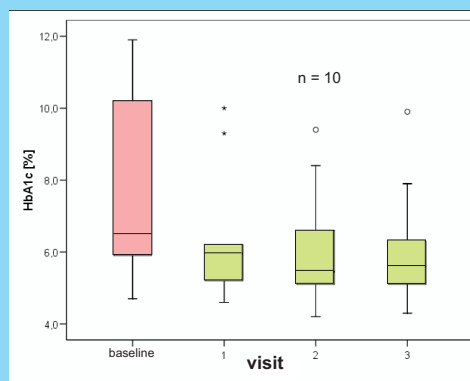


Fig. 5 Box graph HbA1c at baseline, visit 1, 2 and 3 (medians, quartils, circles are outliers, stars show extreme values)

RIZIKO LOKÁLNÍCH KOMPLIKACÍ PŘI DLOUHODOBÉM POUŽÍVÁNÍ SENZORŮ CGMS



R. Chlup^{1,2}, V. Matušková², Z. Fajkusová², T. Jadviščeková², M. Pallayová², P. Kudlová³, K. Peterson², K. Langová⁴



¹II. interní klinika, ²Ústav fyziologie, ³Ústav ošetrovatelství a porodní asistence, ⁴Ústav lékařské biofyziky LF UP v Olomouci

⁵Ústav fyziologie Lékařské fakulty Univerzity PJ Šafárika, Košice, Slovensko

e-mail: rudolf.chlup@fnol.cz

CÍL

Zjistit jaké lokální komplikace vznikají v místě zavedení transkutánního senzoru CGMS, Medtronic - MiniMed, Northridge, CA, USA, při kontinuálním monitoringu koncentrace glukózy.

ZÁVĚR

- Dlouhodobé zavedení senzoru (7 dní) obvykle nevedlo ke vzniku závažných lokálních komplikací. Jediný absces vznikl při atypické lokalitě senzoru na hýždě.
- Doporučovanou třídní dobu pro zavedení senzoru do podkoží je proto vhodné pečlivě přehodnotit.

METODA

- Od r. 2003 do konce r. 2007 byl senzor Medtronic - MiniMed, Northridge, CA, USA, (obr.1) nasazen u zdravých osob a u osob s diabetem 1. typu v 9 nezávislých studiích v Olomouci a v Košicích (tab.1).
- Celkem bylo zavedeno 420 senzorů (obr. 2).
- Počet senzorů nasazených u jedné osoby v uvedeném období byl minimální jeden, max až 30 senzorů. Sensory byly zaváděny do podkoží hýždě, břicha nebo paže.
- Před zavedením bylo místo vpichu 3x dezinfikováno sprejem Cutasept F (Bode Chemie, Hamburk, Německo).



Obr. 1 Senzor CGMS mince pro srovnání



Obr. 2 Zavádění senzoru pomocí Sen-Serteru

Tab. 1 Prezentace z let 2003 - 2008 pojedávající o senzoru CGMS (O - originální práce; Ab - abstrakta)

Year	Study No	Impact factor	Type	Reference
2003	1		O	Chlup R, Měřák F, Bondava E, Fialová J, Bartek J (2003) Kontinuální monitorování koncentrace glukózy v intersticiální tekutině - nové první zkušenosti. <i>Klin Biochem Metab</i> 11(31) (1): 37-41
2003	2		O	Měřák F, Chlup R, Bondava E, Bartek J, Zapletalová J (2003) Vysoká koncentrace glukózy v intersticiální tekutině a nedědičská s diabetem na detekci fenofenonu svítání - pilotní studie. <i>Klin Biochem Metab</i> 11(31) (1): 44-49
2004	1		O	Měřák F, Fialová J, Trávková E, Chlup R (2004) A continuous glucose monitoring system (CGMS) - a promising approach for improving metabolic control in persons with type 1 diabetes mellitus treated by insulin pumps. <i>Biomed Papers</i> 148 (1): 33-38
2005	2		Ab	Chlup R, Jelenová D, Chlupová E, Studenová H, Bartek J, Seifka F, Zapletalová J (2005) Bestimmung des glykämischen Indexes verschiedener Nahrungsmittel (Schokolade, Yogurt) bei stoffwechselgesunden Probanden mittels Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). <i>Diabetes und Stoffwechsell 14 (Suppl 1): 59 (Abstract)</i>
2005	2		Ab	Chlup R, Jelenová D, Chlupová E, Zapletalová J, Bartek J (2005) P-560 Function and Accuracy of Glucose Sensors beyond their stated Expiry Date. <i>Diabetes 54 (Suppl 1): A138 (Abstract)</i>
2005	2		Ab	Chlup R, Jelenová D, Chlupová E, Studenová H, Bartek J, Seifka F, Zapletalová J (2005) Bestimmung des glykämischen Indexes verschiedener Nahrungsmittel (Schokolade, Yogurt) bei stoffwechselgesunden Probanden mittels Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). <i>Diabetes und Stoffwechsell 14 (Suppl 1): 59 (Abstract)</i>
2006	2		O	Chlup R, Zapletalová J, Jelenová D, Chlupová E, Bartek J, Rehánek J (2006) Glykämický index lehké (okolitě), ovčineho jogurtu, jablčkové přemásky a rybičkových chlebíčků u zdravých osob. <i>Diabetes a obezita 6 (1): 105-111</i>
2006	3	8.028	Ab	Chlup R, Kudlová P, Peterson K, Slezáková L, Bartek J, Hájčáková M, Seifka F, Zapletalová J, Langová K, Tancosová S, Duháňová B (2006) Glycaemic index of foods in healthy persons vs persons with type 1 diabetes mellitus. <i>Diabetes 55 (Suppl 1): A593 (Abstract)</i>
2006	2		O	Chlup R, Jelenová D, Chlupová E, Zapletalová J, Chlupová L, Bartek J (2005) Function and Accuracy of Glucose Sensors beyond their stated Expiry Date. <i>Diabetes Technology & Therapeutics 8 (4): 495-504</i>
2007	3, 4, 5		O	Chlup R, Kudlová P, Peterson K, Slezáková L, Bartek J, Hájčáková M, Seifka F, Zapletalová J, Langová K, Tancosová S, Duháňová B (2007) Glykämický index potravin u osob s diabetem 1. a 2. typu u zdravých. <i>Diabetes a obezita 7 (13): 78-89</i>

Year	Study No	Impact factor	Type	Reference
2007	4	8.028	Ab	Peterson K, Chlup R, Kudlová P, Slezáková L, Zapletalová J, Langová K, Duháňová B, Bartek J, Seifka F, Hájčáková M (2007) Influence of Oral Antidiabetic Drugs on Hypoglycaemic Power of Foods in Persons with Type 2 Diabetes Mellitus (DEGIF). <i>Diabetes 56 (Suppl 1): A688 (Abstract)</i>
2007	6	8.028	Ab	Chlup R, Peterson K, Zapletalová J, Langová K, Kudlová P, Příbylová H, Matušková V (2007) Relation between HbA1c and Average One-month Interstitial Fluid Glucose Concentration (ISFG) Determined by Continuous Glucose Monitoring - Preliminary Results of an Ongoing study. <i>Diabetes 56 (Suppl 1): A527 (Abstract)</i>
2007	6	8.028	Ab	Peterson K, Chlup R, Langová K, Zapletalová J, Kudlová P, Příbylová H (2007) Benefits of Continuous Glucose Monitoring Transmitted to Paradigm 722. <i>Diabetes 56 (Suppl 1): A531 (Abstract)</i>
2007	2		Ab	Chlup R, Seifka F, Zapletalová J, Langová K, Kudlová P, Peterson K, Bartek J, Hájčáková J (2007) DeFiGLU - a new software program for determination of group-related and person-related glycaemic indexes of foods by means of continuous glucose monitoring system CGMS. <i>Acta Diab. Romania 33(1):351</i>
2007	6		Ab	Chlup R, Peterson K, Langová K, Zapletalová J, Příbylová H, Matušková V, Hájčáková J, Kudlová P, Pallayová M (2007) High Correlation between Hemoglobin A1c and Average 1- to 3- Month Interstitial Fluid Glucose Concentrations. Seventh Annual Diabetes Technology meeting, Diabetes technology Society, Foster City, California: A26 (Abstract)
2007	6		Ab	Peterson K, Chlup R, Langová K, Zapletalová J, Příbylová H, Hájčáková J, Jadráčeková T, Kudlová P, Příbylová H (2007) Reduction of Hemoglobin A1c Resulting from 1-month of Continuous Glucose Monitoring in Persons with Type 1 Diabetes on paradigm 722. Seventh Annual Diabetes Technology meeting, Diabetes technology Society, Foster City, California: A144 (Abstract)
2007	5		O	Fajkusová Z, Jadviščeková T, Pallayová M, Matušková V, Lata J, Kuzmina G (2007) Glycaemic Index of selected Foodstuffs in Healthy Persons. <i>Biomed Papers</i> 151 (2): 257-262
2007	1-8		O	Jadráčeková T, Fajkusová Z, Pallayová M, Lata J, Kuzmina G (2007) Occurrence of Adverse Events due to Continuous Glucose Monitoring. <i>Biomed Papers</i> 151 (2): 265-266
2008	2		O	Chlup R, Seifka F, Zapletalová J, Langová K, Kudlová P, Chlupová E, Bartek J, Jelenová D (2008) Automated Computation of Glycaemic Index for Foodstuffs Using Continuous Glucose Monitoring. <i>J Diabetes Sci Technol 2 (1): 67-75</i>
2008	7		O	Lippaiová N, Pallayová M, Kuzmina G, Peterson K, Fajkusová Z, Lata J (2008) Safety of novel algorithms for removal insulin boluses in high-glycaemic index meals in persons with type 1 diabetes mellitus using insulin pumps. <i>Biomed Papers</i> 152(1): in press
2008	2		O	Příbylová H, Pallayová M, Hájčáková J, Lata J (2008) Evaluation of the new software program deFiGLU in the determination of the glycaemic indices of foodstuffs. <i>Biomed Papers</i> 152 (1): in press

VÝSLEDKY

- Většina senzorů byla zavedena po dobu 5-8 dnů.
- Většina senzorů fungovala bez závad 7 dní.
- V průběhu 2537 dnů se senzorem vznikla pouze jedna závažná komplikace: absces na hýždě u osoby s diabetem 1. typu, který byl drenován (vypuštěno 10-20 ml purulentní tekutiny, kultivačně *Streptococcus pyogenes*) a chirurgicky léčen po dobu 14 dnů. Rozvoj tohoto abscesu začal 3. den po zavedení senzoru (obr. 3 a 4).
- Ostatní drobné komplikace jako svědění, bolest, pálení a zarudnutí místa vpichu se objevovaly asi u 10% probandů. U většiny nevznikly žádné lokální komplikace (obr. 5).
- U 5% probandě došlo po zavedení senzoru k lehkému subkutánnímu krvácení v místě vpichu, které však jen ojediněle vedlo k poruše senzoru.



Obr. 3 Drenování abscesu v místě vpichu senzoru



Obr. 4 Živa 9 měsíců po drenáži abscesu



Obr. 5 Obvyklý nález po 8denním zavedení senzoru



Efficiency of Simple Algorithms for Premeal Boluses in High Glycemic Index Meals in Persons with Type 1 Diabetes mellitus using Insulin Pumps and Transcutaneous Sensors

Karolina PETERSON, Natália LIPPAIOVÁ, Rudolf CHLUP, Mária PALLAYOVÁ, Kateřina LANGOVÁ

Olomouc, Czech Republic and Košice, Slovakia; European Union



Background & Aim

The consumption of glucose or foods with high glycemic index (GI) in persons with type 1 diabetes (PWD1) is a hot topic.

The aim of this pilot prospective trial was to assess the efficiency of empirically suggested algorithms for premeal insulin boluses in PWD1 using insulin aspart in pumps Paradigm X22 with CGMS sensors, Medtronic MiniMed, Northridge, CA (Table 1).

Table 1: Algorithms for adjustment of insulin boluses (IG – interstitial glucose)

IG 1h before meal [mmol/l]	Correction bolus [IU]	IG at meal start [mmol/l]	Premeal bolus [IU]	Meal
< 4.0	0, add Glucose 5-10 g	< 4.0	0 - 5, add Glucose 0 - 10 g	Start
4.0 - 9.9	0	4.0 - 9.9	5	Start
10 - 11.9	1	10 - 11.9	6	Start
12 - 13.9	2	12 - 13.9	7	Start
≥ 14.0	3	≥ 14.0	3	Wait 1h, repeat

Methods

Six PWD1 (aged 46.2 ± 15.09 y, diabetes duration 14.5 ± 9.65 y, HbA1c/IFCC $6.3 \pm 1.59\%$, BMI 23.6 ± 1.67 kg/m², mean \pm SD) were followed for 3 weeks with stable daily nutrient - and energy intake.

There were no diet restrictions in the 1st and 3rd week. During the 2nd week, subjects consumed 11 alternative meals in 3 replicates, each containing 50g of carbohydrates (GI>75%: glucose, chocolate rice squares, white bread, honey, ravioli with meat and cheese, mashed potatoes with fish, buttered apricot dumplings, wafers). These meals were eaten according to a defined meal plan (Table 2) in order to recalculate their GI.

Table 2: Meal plan for the 2nd week

Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9
Break-fast	Glucose	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread
Lunch	Mashed pasta, cheese	Buttered pasta, cheese	Buttered pasta, cheese	Buttered pasta, cheese	Buttered pasta, cheese	Buttered pasta, cheese	Buttered pasta, cheese	Buttered pasta, cheese
Snack	Puffed butter squares	Puffed butter squares	Puffed butter squares	Puffed butter squares	Puffed butter squares	Puffed butter squares	Puffed butter squares	Puffed butter squares
Dinner	Mashed apricot, fish, cheese	Mashed apricot, fish, cheese	Mashed apricot, fish, cheese	Mashed apricot, fish, cheese	Mashed apricot, fish, cheese	Mashed apricot, fish, cheese	Mashed apricot, fish, cheese	Mashed apricot, fish, cheese

The insulin boluses were adjusted according to tested algorithms (Tab. 1). Hypos (n = 5) were treated by glucose tabs.

Results

See Fig. 1 and Fig. 2 for average values of individual subjects.

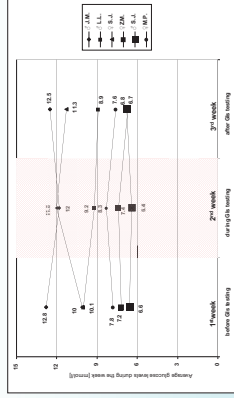


Fig. 1: Individual avg. glucose levels (288 values/d) over 3 sequential one-week periods

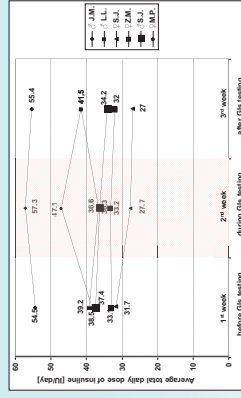


Fig. 2: Individual avg. insulin/d over 3 sequential one-week periods

In the whole group of six PWD1, one-week consumption of high GI foods (Fig. 3 to Fig. 9) had only a negligible impact on average glucose levels (9.1 ± 2.33 vs. 9.2 ± 2.30 vs. 9.0 ± 2.43 mmol/l) and daily insulin aspart doses (39.1 ± 8.14 vs. 39.7 ± 10.7 vs. 38.6 ± 9.97 IU/d).

Conclusion

The suggested algorithms for premeal insulin boluses appear to limit the risk of hyperglycemia resulting from intake of glucose and high GI foods.



Fig. 3: Choco rice squares



Fig. 4: White bread



Fig. 5: Lime - blossom honey



Fig. 6: Ravioli with meat and cheese



Fig. 7: Apricot dumplings



Fig. 8: Mashed potatoes with fish

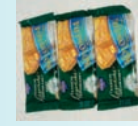


Fig. 9: Wafers

References

- Lippaiová N et al. (2008) Blomed Pap* 152 (1); in press
- Fajkusová Z et al. (2007) Blomed Pap* 151 (2); 257-261
- Chlup R et al. (2006) Expo Clin Endocrinol Diab 114: 68-74
- Chlup R et al. (2004) Blomed Pap* 148 (1); 27-32
- Mičásk P et al. (2004) Blomed Pap* 148 (1); 33-38

*Blomed Pap. MedFak. Unv Palacky Olomouck Czech Repub.

Printed by Forum Document Centre Olomouc

IS PROLONGED INSERTION OF TRANSCUTANEOUS SENSORS SAFE?



R. Chlup^{1,2}, V. Matušková¹, T. Jadviščoková¹, H. Přibyllová¹, P. Kudlová³, M. Pallayová^{4,5}, K. Langová⁴, N. Lippaiová¹, K. Peterson¹

¹ Dept. of Physiology, ² 2nd Dept. of Medicine, ³ Dept. of Nursing and Birth Assistance and ⁴ Dept. of Biophysics, Faculty Of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic;

⁵ Dept. of Physiology and 1st Dept. of Medicine, Faculty of Medicine, P.J. Šafárik University, Košice, Slovakia

e-mail: rudolf.chlup@fnol.cz



Introduction

Continuous glucose monitoring CGM (Fig. 1) using transcutaneous sensors (Fig. 2) is becoming sophisticated method to control and regulate glucose metabolism. The transcutaneous sensor of the CGMS system, Medtronic Minimed, CA, USA, is labeled to measure glucose concentration in interstitial fluid up to three days after insertion even though its function remains stable for a longer period. Which factors really limit the period of sensor insertion? Thorough evaluation of eight studies where transcutaneous sensors were used was carried out.



Fig. 1 CGMS sensor, transmitter and pump Paradigm 722

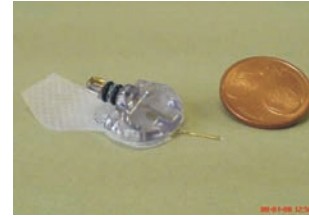


Fig. 2 CGMS sensor and 5-cent coin for comparison

Aims

To assess the risk of serious adverse events (SAE) related to prolonged insertion of transcutaneous glucose sensors.

Conclusions

- Only one SAE occurred in the observational period of 2117 sensor days.
- This SAE (abscess) appeared within the FDA approved 3-day period for sensor use.
- There were no SAE due to other sensors used for up to 9 days (2116 sensor-days).
- Hence, prolonged insertion of transcutaneous CGMS-sensors appears to be safe.

Methods

During last five years we have used sensors in 8 independent studies (Table 1 and Table 2).

Totally, there were used 364 sensors (Minimed-Medtronic) in 209 patients:

- 169 persons with diabetes (PWD) treated by means of an insulin pump,
- 40 healthy persons (HP).

Sensors were inserted subcutaneously (Fig. 3) and connected to CGMS monitor (Fig 4). The skin was sprayed 3 times with an antiseptic (CutaseptF, Bode Chemie, Hamburg, Germany) before sensor insertion.



Fig. 3 Sensor insertion using Sen-serter



Fig. 4 Sensor inserted into subcutaneous tissue of the abdomen and connected to CGMS monitor

Year	Study No	Impact factor	Type	Reference
2003	1		O	Chlup R, Měřík P, Bondová E, Fialová J, Bartek J (2003) Kontinuální monitorování koncentrace glukózy v intersticiální tekutině - naše první zkušenosti. <i>Klin Biochem Metab</i> 11[32] (1): 37-43
2003	2		O	Měřík P, Chlup R, Bondová E, Bartek J, Zapletalová J (2003) Vývoj koncentrace glukózy v intersticiální tekutině u ne diabeticů s ohledem na detekci fenomenu svrání - pilotní studie. <i>Klin Biochem Metab</i> 11[32] (1): 44-49
2004	1		O	Měřík P, Fialová J, Trnková K, Chlup R (2004) A continuous glucose monitoring system (CGMS) - a promising approach for improving metabolic control in persons with type 1 diabetes mellitus treated by insulin pumps. <i>Biomed Papers</i> 148 (1): 33-38
2005	2		Ab	Chlup R, Jelenová D, Chlupová K, Študentová H, Bartek J, Sečkal P, Zapletalová J (2005) Bestimmung des glykämischen Indexes verschiedener Nahrungsmittel (Schokolade, Joghurt) bei stoffwechselgesunden Probanden mittels Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). <i>Diabetes und Stoffwechsel</i> 14 (Suppl 1): 59 (Abstract)
2005	2		Ab	Chlup R, Jelenová D, Chlupová K, Zapletalová J, Bartek J (2005) P 560 Function and Accuracy of Glucose Sensors beyond their stated Expiry Date. <i>Diabetes</i> 54 (Suppl 1): A138 (Abstract)
2005	2		Ab	Chlup R, Jelenová D, Chlupová K, Študentová H, Bartek J, Sečkal P, Zapletalová J (2005) Bestimmung des glykämischen Indexes verschiedener Nahrungsmittel (Schokolade, Joghurt) bei stoffwechselgesunden Probanden mittels Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). <i>Diabetes und Stoffwechsel</i> 14 (Suppl 1): 59 (Abstract)
2006	2		O	Chlup R, Zapletalová J, Jelenová D, Chlupová K, Bartek J, Rehořová J (2006) Glykemický index hořké kokolady, ovocného jogurtu, jablečné přisladky a rýžových chlebičků u zdravých osob. <i>Diabetes a obezita</i> 6 (1): 103-112
2006	3	8.028	Ab	Chlup R, Kudlová P, Sečkal P, Zapletalová J, Bartek J, Chlupová K, Luza J (2006) Glycaemic index of foods in healthy persons vs persons with type 1 diabetes mellitus. <i>Diabetes</i> 55 (Suppl 1): A593 (Abstract)
2006	2		O	Chlup R, Jelenová D, Chlupová K, Zapletalová J, Chlupová L, Bartek J (2005) Function and Accuracy of Glucose Sensors beyond their stated Expiry Date. <i>Diabetes Technology & Therapeutics</i> 8 (4): 495-504
2007	3, 4, 5		O	Chlup R, Kudlová P, Peterson K, Slezáková L, Bartek J, Nakládalová M, Sečkal P, Zapletalová J, Langová K, Tazarová S, Doubravová B (2007) Glykemický index potravin u osob s diabetem 1. a 2. typu a u zdravých. <i>Diabetes a obezita</i> 7 (13): 78-89

Year	Study No	Impact factor	Type	Reference
2007	4	8.028	Ab	Peterson K., Chlup R., Kudlová P., Slezáková L., Zapletalová J., Langová K., Doubravová B., Bartek J., Sečkal P., Nakládalová M. (2007) Influence of Oral Antidiabetic Drugs on Hyperglycemic Power of Foods in Persons with Type 2 Diabetes Mellitus (DEGIF4). <i>Diabetes</i> 56 (Suppl 1): A688 (Abstract)
2007	6	8.028	Ab	Chlup R., Peterson K., Zapletalová J., Langová K., Kudlová P., Přibyllová H., Matušková V. (2007) Relation between HbA1c and Average One-month Interstitial Fluid Glucose Concentration (ISFG) Determined by Continuous Glucose Monitoring - Preliminary Results of an Ongoing study. <i>Diabetes</i> 56 (Suppl 1): A 527 (Abstract)
2007	6	8.028	Ab	Peterson K., Chlup R., Langová K., Zapletalová J., Kudlová P., Přibyllová H. (2007) Benefits of Continuous Glucose Monitoring Transmitted to Paradigm 722. <i>Diabetes</i> 56 (Suppl 1): A 531 (Abstract)
2007	2		Ab	Chlup R., Sečkal P., Zapletalová J., Langová K., Kudlová P., Peterson K., Bartek J., Hučíková J (2007) DegIFCL - a new software program for determination of group-related and person-related glycaemic indices of foods by means of continuous glucose monitoring system CGMS. <i>Acta Diab. Romania</i> 33:1-351
2007	6		Ab	Chlup R., Peterson K., Langová K., Zapletalová J., Přibyllová H., Matušková V., Hučíková J., Kudlová P., Pallayová M. (2007) High Correlation between Hemoglobin A1c and Average 1- to 2-Month Interstitial Fluid Glucose Concentrations. Seventh Annual Diabetes Technology meeting, Diabetes technology Society, Foster City, California. A26 (Abstract)
2007	6		Ab	Peterson K., Chlup R., Langová K., Zapletalová J., Přibyllová H., Hučíková J., Jadviščoková T., Kudlová P., Pallayová M. (2007) Reduction of Hemoglobin A1c Resulting from 1-month of Continuous Glucose Monitoring in Persons with Type 1 Diabetes on paradigm 722. Seventh Annual Diabetes Technology meeting, Diabetes technology Society, Foster City, California. A144 (Abstract)
2007	5		O	Fajkusová Z., Jadviščoková T., Pallayová M., Matušková V., Luza J., Kuzmina G. (2007) Glycaemic Index of selected Foodstuffs in Healthy Persons. <i>Biomed Papers</i> 151 (2): 265-266
2007	1-8		O	Jadviščoková T., Fajkusová Z., Pallayová M., Luza J., Kuzmina G. (2007) Occurrence of Adverse Events due to Continuous Glucose Monitoring. <i>Biomed Papers</i> 151 (2): 265-266
2008	2		O	Chlup R., Sečkal P., Zapletalová J., Langová K., Kudlová P., Chlupová K., Bartek J., Jelenová D. (2008) Automated Computation of Glycaemic Index for Foodstuffs Using Continuous Glucose Monitoring. <i>J Diabetes Sci Technol</i> 2 (1): 67-75.
2008	7		O	Lippaiová N., Pallayová M., Kuzmina G., Peterson K., Fajkusová L., Luza J. (2008) Safety of novel algorithms for personal insulin boluses in high glycaemic index meals in persons with type 1 diabetes mellitus using insulin pumps. <i>Biomed Papers</i> 152(1): in press.
2008	2		O	Přibyllová H., Pallayová M., Hučíková J., Luza J. (2008) Evaluation of the new software program degIFCL4 in the determination of the glycaemic indices of foodstuffs. <i>Biomed Papers</i> 152 (1): in press.

Table 1 List of references 2003 - 2008 dealing with 8 studies on CGMS sensor (O - original paper, Ab - Abstract)

Results

There was only one serious complication in the course of 2117 sensor-days (Table 2): abscess in gluteal region in a PWD 1 (Fig. 5). The pain started on day 3 after sensor insertion; sensor removal followed on day 4, however the intensive surgical care including the abscess drainage lasted 14 days. Complete recovery occurred 2 months later (Fig. 6).

Study No.	Year	No. of patients	No. of sensors	Approx. duration of sensor insertion (days)	Approx. No. of sensor days	No. of serious adverse events
1	2003	10 PWD1	10	5	50	0
2	2004	20 HP	20	7	140	0
3	2005	20 PWD1	20	7	140	0
4	2006	21 PWD2	21	4	84	0
5	2007	20 HP	20	9	180	0
6	2007	12 PWD1	167*	7	1169	1 - abscess
7	2007	6 PWD 1	6	9	54	0
8	2002-07	100 PWD	100	2-5	300	0
Total		209	364		2117	1

Table 2 Overview of studies focused on duration of sensor insertion
HP - healthy persons, PWD - persons with diabetes



Fig. 5 Drainage of abscess in gluteal region



Fig. 6 Scar 9 months after the abscess drainage

Mostly no complications have been found at site of sensor insertion (Fig 7).



Fig. 7 Sensor removed day 8. No adverse events found

GLYCAEMIC INDEX DEVELOPMENT IN THE COURSE OF 210 MINUTES AFTER FOOD INTAKE IN HEALTHY VOLUNTEERS



R. Chlup^{1,2}, Z. Fajkusová¹, V. Matušková¹, L. Fajkošová¹, J. Hučková¹, M. Pallayová^{3,4}, P. Kudlová¹, J. Zapletalová¹, J. Luža¹, K. Peterson⁵

¹Dept. of Physiology, ²Dept. of Medicine, ³Dept. of Nursing and Birth Assistance, ⁴Dept. of Biophysics, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic; ⁵Dept. of Physiology, ¹Dept. of Medicine, P.J. Šafárik University, Košice, Slovakia
e-mail: rudoif.chlup@fnol.cz



Introduction

The glycaemic index (GI) is a measure of the food power to raise plasma glucose concentration after a meal. It is defined as the ratio of area under the glycaemic curve (AUC) of the tested food to the AUC of the standard (glucose). Conventionally, both areas are calculated for a 120-min interval after the food intake (Fig. 1). What is the development of the GI in the course of a longer time interval? The new software DegifXL4 (Palacký University, CZ) together with Solutions software (Medtronic, Minimed, CA, USA) enables the determination of the GI at breakfast, lunch, snack and dinner.

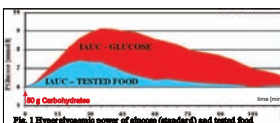


Fig. 1 Hypoglycaemic power of glucose (standard G) and tested food

$$GI = \frac{IAUC_{TESTED FOOD}}{IAUC_{GLUCOSE}} \times 100 [\%]$$

Aims

The aim of this prospective trial was
1. to demonstrate the changes of plasma glucose (PG) concentrations in the course of 210 min after intake of tested foods.
2. to compare the GIs of foodstuffs determined for the intervals of 120, 150, 180 and 210 min.

Conclusions

- After ingestion of different foods the PG changes appear to be food specific, even though the content of carbohydrates is identical (50 g).
- Continuous but variable increase of GI from 120 min to 210 min in all tested meals (except in honey and tomato soup) was demonstrated.

These findings may be due to individual digestion and absorption rates and various metabolic pathways of foodstuffs related to pure glucose.

Methods

Prerequisites:

- trained team of investigators (physician, educator, IT support)
- trained healthy persons ready to keep to the study protocol
- exact portions of tested foods (containing 50g CHO each)
- hardware PC, CGMS (Fig. 2), glucometer Advance, Elekta s.r.o., Czech Rep. (Fig. 3)
- software (MS Excel 2000; CGMS Solutions software 7310 v. 3.0C; DegifXL4, SPSS 14.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA)



Fig. 2 CGMS - sensor and monitor



Fig. 3 Glucometer Advance

Tested persons

Twenty healthy volunteers (age 21.9 ± 1.39 y., mean \pm SE), BMI 23.6 ± 0.63) kept to the 9-day study protocol.

Study design

Portions of tested foods each containing 50 g of carbohydrates were eaten (each within 30 min) in 3 replicates
(1) for breakfast and dinner (Fig. 7 - 18),
(2) for lunch (Fig. 19 - 27),
(3) for snack (Fig. 28 - 36)
according to the defined meal plan (Fig. 4).

	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5	Step 6	Step 7	Step 8	Step 9
Breakfast	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread
Lunch	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread
Snack	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread
Dinner	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread	White bread

Fig. 4 Defined meal plan for the whole 9-day test period

Glucose concentrations were measured by means of the CGMS using the Gold monitor and processed by Solutions Software (Medtronic, Minimed, Northridge, CA, USA) and software Degif XL4 (Palacký University, Olomouc, CZ). The software program was developed using the Microsoft Excel 2000. The basic data of Interstitial Fluid Glucose (ISFG) are taken from CGMS Solutions Software (Fig. 5). The AUC is calculated by numerical method of integral calculus as the sum of trapezoid areas (Fig. 6); $\Delta t=5$ min, G_t =glucose concentration at respective time, G_0 =glucose concentration at start. For $G_t < G_0$, is considered $S_t=0$.

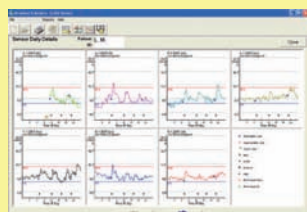


Fig. 5 Output from CGMS solution software - daily details in the period of 7 days

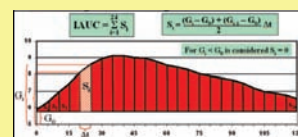
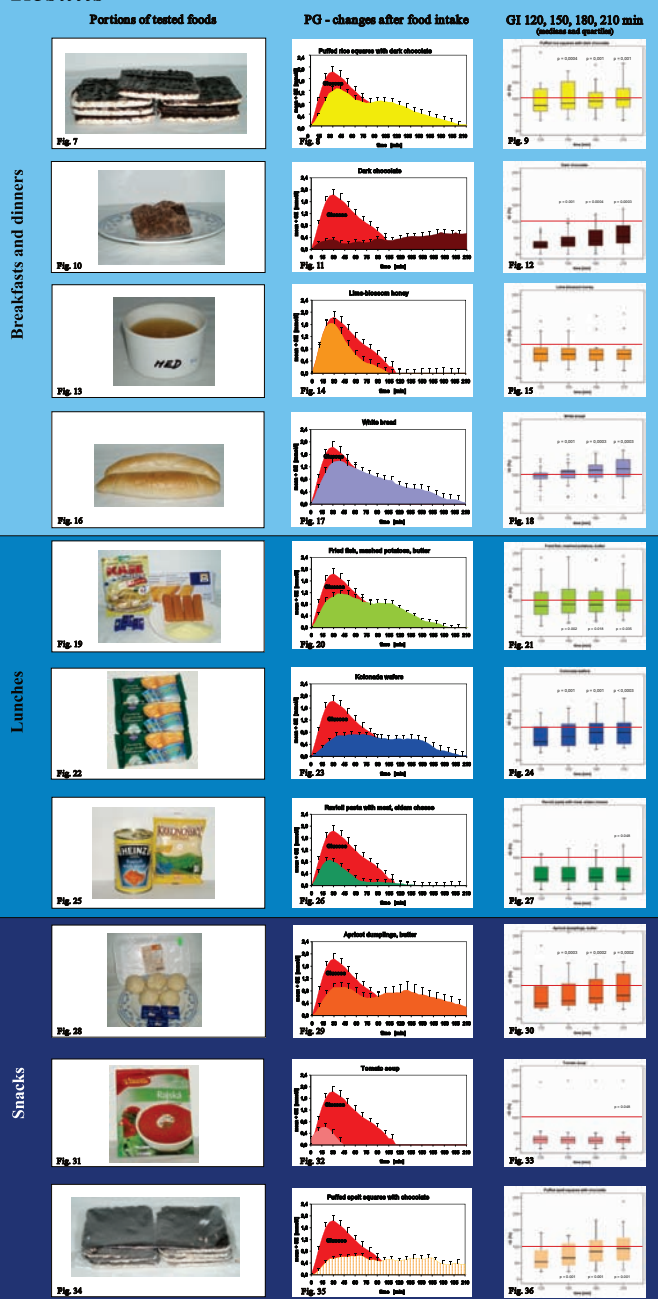


Fig. 6 Counting of the Area Under the Curve (AUC)

Results



RELATION BETWEEN GLYCEMIC INDEX OF INGESTED FOODS AND MEAN PLASMA GLUCOSE CONCENTRATION MEASURED BY CGMS IN HEALTHY PERSONS



R. Chlup, K. Peterson, J. Zapletalova, K. Langova, P. Seckar, P. Kudlova

Teaching Hospital and Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic; EU

e-mail: rudolf.chlup@fnol.cz



Introduction

Low glycemic index foods suppress the development of diabetes, obesity, etc. The question arises whether the mean value of the GI influences the mean plasma glucose concentration (MPG).



Fig. 1 CGMS Gold, Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA; sensor connecting cable and monitor



Fig. 2 Glucometer Advance, Hypoguard, Woodbridge, UK

Aims

To assess the relation

- 1) between the mean subject-related glycemic index (GI) of all meals consumed per day and the daily MPG measured by Continuous Glucose Monitoring System (CGMS), Medtronic-Minimed, Northridge, CA;
- 2) between the energy intake and MPG of the respective day.

Conclusions

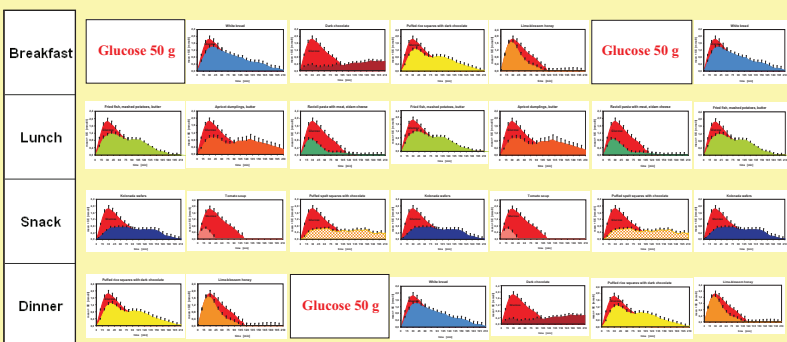
Neither the glycemic index of foods nor the energy intake appear to have a substantial influence on the mean plasma glucose in healthy persons. (Fig. 4 and Fig. 5)

Methods

Four of 10 different mixed meals/glucose with known content of nutrients and glycemic index (GI) were consumed daily by twenty healthy subjects (age 21.9±1.39 y, BMI 23.6±0.63 kg/m², 7 men) in the course of 7 days (Fig. 3). No other foods were eaten. Mean GI and MPG were determined every day using the CGMS. MS Excel 2000 and SPSS v. 15.0 were used to analyze the data.

Fig. 3 Standardized meal plan for 7 day-test period (above) and evolution of postprandial plasma glucose concentration in the course of 210 min after food intake.

	Day1	Day2	Day3	Day 4	Day 5	Day6	Day7
Breakfast	Glucose	White bread	Dark chocolate	Puffed rice squares	Lime-blossom honey	Glucose	White bread
Lunch	Mashed potatoes, fried fish, butter	Buttered apricot dumplings	Ravioli pasta, cheese	Mashed potatoes, fried fish, butter	Buttered apricot dumplings	Ravioli pasta, cheese	Mashed potatoes, fried fish, butter
Snack	Wafers „Kolonáda“	Tomato soup	Puffed spelt squares	Wafers „Kolonáda“	Tomato soup	Puffed spelt squares	Wafers „Kolonáda“
Dinner	Puffed rice squares	Lime-blossom honey	Glucose	White bread	Dark chocolate	Puffed rice squares	Lime-blossom honey



Results

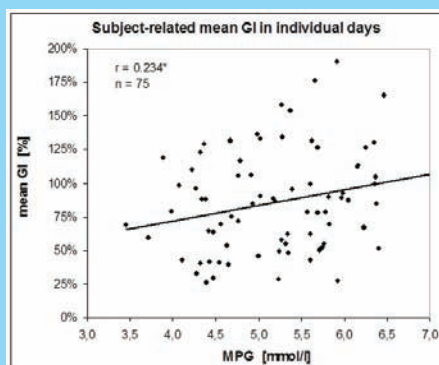


Fig. 2 Relation between mean glycemic index (GI) and mean plasma glucose (MPG) in 7 individual days

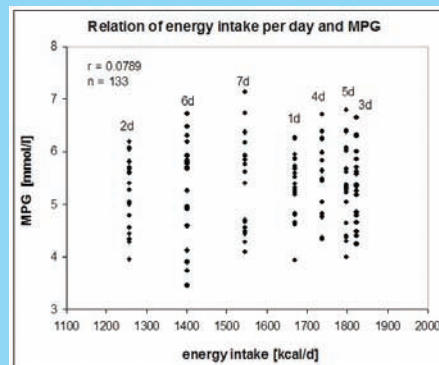


Fig. 3 Relation of mean plasma glucose (MPG) and energy intake per day in seven individual days.

This poster is dedicated to the memory of Prof. RNDr. Stanislav Komenda, DrSc. (7.5.1936 - 17.2.2009)

ACCURACY OF WAWESENSE TECHNOLOGY GLUCOMETER LINUS IN DAILY ROUTINE



R. Chlup, B. Doubravova, J. Zapletalova, K. Peterson, K. Langova, J. Bartek

Teaching Hospital and Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic; EU

e-mail: rudolf.chlup@fnol.cz



Introduction

Conventional glucometer systems for plasma glucose monitoring are based on static electrochemistry using a fixed input signal (voltage). The recent systems based on wawesense dynamic electrochemistry (glucometer Linus, Wellion, Fig. 1) use a time-varying input signal inducing an output signal processed by digital algorithms to give a more accurate glucose reading.



Fig. 1 Glucometer Linus, Wellion, Agamatrix, USA Linus

Aims

To compare the plasma glucose (PG) reading from glucometer Linus and PG values obtained by means of an approved analyser Daytona.

Conclusions

Glucometer Linus based on the wawesense technology appears to be accurate and reliable device for PG-selfmonitoring (Fig. 5).

Methods

In the course of 5 weeks 221 fingerprick capillary blood samples were taken from various out- and in-persons with diabetes at different times of the day and investigated using glucometer Linus (teststrips Charge 197) - Fig. 2. Within two following minutes blood was collected in a capillary tube - Fig. 3 and Fig. 4 - and centrifuged; the plasma was investigated on the analyser Daytona.

Statistical analysis was performed using the software SPSS v. 15.0, SPSS, Inc., Chicago, USA.



Fig. 2 Capillary blood taking from a finger to be investigated using glucometer Linus.



Fig 3 Capillary blood collected in a tube to be centrifuged and investigated using an approved analyzer Daytona.



Fig 4 Capillary blood collected in a tube to be centrifuged and investigated using an approved analyzer Daytona - the elapsed time up to 2 minutes.

Results

A total of 221 paired values are plotted on the Error Grid Diagram (Fig. 5) indicating that 98.6% of the glucose readings (Linus vs. Daytona) are within the clinically accurate zone A and 1.4% within the acceptable zone B. See Figure 1 for details.

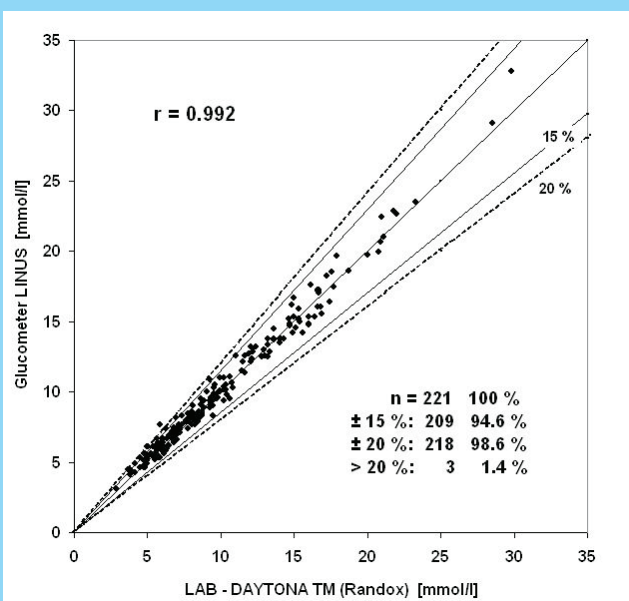


Fig 5 Error Grid diagram: relation between plasma glucose concentration investigated by means of glucometer Linus and plasma glucose concentration investigated by means of an approved analyzer Daytona.

Poster 18

Langfristige Behandlung mit Insulinpumpe bei Typ-2 Diabetikern hat meistens eine Verminderung des Insulinbedarfs und eine verbesserte Stoffwechsellage und Zufriedenheit zur Folge.



Chlup R¹, Peterson K¹, Kudlova P³, Pribylova H¹, Tomcalova J¹, Kolcava P⁵, Langova K⁴

¹Institut für Physiologie, ²II. Klinik für Innere Medizin, ³Institut für Krankenpflege, ⁴Institut für Biophysik, Medizinische Fakultät, Palacký Universität, Olomouc
⁵Institut für Neurologie und Geriatrie Moravský Beroun, E-mail: rudolf.chlup@fnol.cz
Tschechische Republik, EU



Einführung

Die kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) wird nicht routinemässig, trotzdem aber, auch bei Typ-2 Diabetikern eingesetzt. Unter Indikationen sind hier insbesondere unausreichende Stoffwechselqualität mit Dämmerungsphänomän und Entwicklung von Spätkomplikationen zu nennen. Eine vorstehende Motivation und ausführliche Schulung des Diabetikers und seiner Familie sind Grundvoraussetzungen.



Abb. 1 Insulinpumpe Paradigm 722 mit CGMS



Abb. 2 Paradigm 722 - Ablesung der Plasmaglukosewerte.

Ziel

• Überprüfung des Einflusses einer langfristig durchgeführten Pumpenbehandlung auf

1. HbA1c _____
2. Insulinbedarf _____
3. Body Mass Index _____
4. Zufriedenheit der Diabetiker _____

Schlussfolgerungen

Behandlung mit Insulinpumpe kann bei Typ-2 Diabetikern zur

1. Reduzierung des HbA1c (bei 11 von 22 Diabetikern).
2. Reduzierung des Insulinbedarfs (bei 18 von 22 Diabetikern), wobei sich
3. Body Mass Index in der ganzen Gruppe nicht geändert hat.
4. 21 von 22 Diabetikern waren mit der Pumpentherapie sehr zufrieden.

Insulinpumpentherapie kann zur Verbesserung der therapeutischen Ergebnisse wesentlich beitragen und wird gut akzeptiert.

Methodik

In den Jahren 2003 bis 2007 wurde bei 22 Typ-2 Diabetikern (13 Männer, 9 Frauen), welche in einer vorherigen Zeitperiode mit intensiver komplementären Insulintherapie (1 bis 10 E eines kurzwirkenden Präparates meistens insulin Aspart - zu jeder Mahlzeit) behandelt worden waren, eine Insulinpumpe (Minimed 508 oder ParadigmX22, Medtronic-Minimed, CA, USA, bzw. Animas 1200, Animas, USA) eingesetzt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Gruppe der mit CSII behandelten Typ 2 Diabetiker

	Alter [J.]	Diabetesdauer [J.]	Dauer der CSII [J.]
N	22	22	22
Mittelwert	62,91	16,95	3,59
SD	10,98	7,46	1,56
SE	2,34	1,59	0,33
Min	35	5	1
Max	80	34	6

Die Diabetiker wurden zur intensiven Selbstkontrolle mit Glukometer Advance, Hypoguard oder Linus, Agamatrix, USA (Abb. 3), 5 bis 10 mal pro Tag und zur Selbstentscheidung über die anschliessende Therapieintensität (ähnlich wie vor der Pumpeneinführung) weiterhin trainiert.

Die Parameter sind als Mittelwerte ± SE angegeben. Statistische Auswertung wurde mittels Paarvergleich (t-Test) durchgeführt. $p < 0,05$ wurde als signifikant betrachtet.



Abb. 3 Glukometer Wellion-Linus, Agamatrix, CA, USA

Ergebnisse

Die kompletten Datensätze zum Paarvergleich (Anfangswerte vs. Werte bei der letzten Kontrolle im Jahre 2008) standen bei allen 22 Diabetikern zur Verfügung (Tabelle 2). Die mittlere Betreuungsdauer mit Insulinpumpe betrug $3,6 \pm 0,33$ Jahre, wobei nur ein Diabetiker wegen seiner Unzufriedenheit mit dieser Therapieart weitere Pumpenbehandlung trotz Stoffwechselverbesserung ablehnte. Die 21 Diabetiker fühlten sich mit der Pumpe besser als bevor (nach Fragebogen und Gespräch). Davon sind 3 im Jahre 2008 verstorben (koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, M. Alzheimer).

Tabelle 2: Gruppe der mit CSII behandelten Typ 2 Diabetiker

MP	Nr	Alter	CSII seit		HbA1c [%]			Insulin [E/d]			BMI [kg/m ²]			Dif. BMI	
			Vor CSII	Bel CSII	Vor CSII	Bel CSII	Dif. HbA1c	Dif. Insulin	Vor BR	Bel CSII	Bel CSII	Vor CSII	Bel CSII		
M	1	67	23	5	4.2	5.9	-1.7	18	71	53	20	33	36.1	30.1	6.04
M	2	56	15	6	7.3	6.1	1.2	-15	34	49	28	21	31.6	30.9	0.7
M	3	68	15	4	9.9	9.5	0.4	30	54	24	24	6	28.4	29.6	-1.2
M	4	68	16	6	8	9.9	-1.9	1	40	30	18	21	31.1	31.4	-0.3
M	5	71	23	3	8.7	7.3	1.4	6	62	56	39	19	33.2	29.6	3.6
F	6	79	20	6	5.8	4.3	1.5	20	64	38	20	18	29	32.4	-3.4
F	7	80	19	5	9.8	6.4	3.4	22	43	21	8	13	31.6	29.2	2.4
M	8	60	8	5	4.7	4.1	0.6	50.8	52	1.2	1.2	0	35.5	34.8	0.7
F	9	67	23	4	9.7	10.5	-0.8	22.8	78	55.2	25.2	30	35.9	35.6	-1.7
F	10	36	7	2	8.4	6.3	2.1	33	73	40	19	21	42.45	41.8	0.65
F	11	68	27	5	9	8.8	0.2	1	50	49	23	29	29.7	28.6	1.1
M	12	60	7	3	5	6.8	-1.8	-2.3	25	27.3	9.3	18	29.4	29.2	0.2
M	13	63	15	2	8.2	6.5	1.7	11	50	39	19	20	30.2	30.5	-0.3
M	14	66	34	2	8.5	10.6	-2.1	16.2	59	42.6	23.8	18	39.4	32.7	6.7
M	15	64	16	3	6.2	6.2	0	-18.5	36	54.5	18.5	36	34.3	33.2	1.1
F	16	66	16	2	8.2	5.7	2.5	-3.5	51	54.5	16.2	7.5	28.9	29.3	-2.4
F	17	68	14	2	5.9	9	-3.2	19.4	56	38.6	18.6	18	30.4	31.6	-1.2
M	18	69	20	3	6.1	8.6	-2.5	33.5	70	34.5	18.5	18	33.43	30.1	3.31
M	19	50	5	3	13.1	8.2	4.9	-0.5	48	46.5	24.5	22	24.5	20	-1.5
F	20	63	16	2	4.8	4.9	-0.1	5.9	26	20.1	13.1	7	32.8	33.6	-0.8
F	21	62	13	5	4.9	5.4	-0.5	16.4	43	25.6	18.6	7	28.5	27.7	0.8
M	22	35	10	1	10.1	11.7	-1.6	13.3	36	22.7	11.7	11	40.9	40.3	0.6
N	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Mittelwerte		62,91	16,95	3,59	7,37	7,30	0,06	13,02	50,82	37,80	19,95	17,30	32,42	31,64	0,78
SD		10,98	7,46	1,56	2,33	2,14	2,18	16,66	14,93	14,47	7,68	9,33	4,46	3,89	2,56
min		35	5	1	4,20	4,10	-3,90	-18,50	25,00	1,20	1,20	0,00	24,50	26,00	-3,40
max		89	34	6	13,10	11,70	4,90	50,80	78,00	56,00	38,00	36,00	42,45	41,80	6,70

In der ganzen Gruppe hat sich BMI nicht geändert ($32,4 \pm 0,94 \text{ kg/m}^2$ vs $31,6 \pm 0,82 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,168$), der mittlere HbA1c-Wert auch nicht ($7,4 \pm 0,50\%$ vs. $7,3 \pm 0,46\%$, $p = 0,893$), obwohl er sich bei 11 Diabetikern verminderte ($8,3 \pm 0,70\%$ vs $6,5 \pm 0,47\%$). Der tägliche Insulinbedarf nahm ab ($50,8 \pm 3,19 \text{ E/d}$ vs. $37,8 \pm 3,09 \text{ E/d}$, $p = 0,001$).



Impact of the buccal glucose spray, liquid sugars or dextrose tablets on the evolution of plasma glucose concentration in healthy persons

Rudolf CHLUP, Jana ZAPLETALOVA, Karolina PETERSON, Russel PERERA, Adam TANCRED, Jan SMITAL, Helena PRIBYLOVA, Iveta POLJAKOVA
Dept. of Physiology, Ist Dept. of Medicine and Dept. of Biophysics, Teaching Hospital, Faculty of Medicine and Faculty of Health Sciences, Palacky University, Olomouc, Czech Republic, EU



Background & Aims

In 2006, an easy-to-use buccal glucose rapid spray was developed. Reports were made about its immediate influence on symptoms of hypo- and neuroglycopenia (1, 2). Clear references on its effects on plasma glucose concentration (PG) are unavailable.

The aim of this prospective controlled trial was to assess the influence of three commercially available glucose products

- (1) buccal glucose spray (Fig. 1),
 - (2) liquid sugars (Fig. 2) and
 - (3) dextrose tablet (Fig. 3)
- on the evolution of PG.

Fig. 1: Buccal glucose spray



Fig. 2: Liquid sugars
13 ml (i.e. 20 g) of jelly containing ca. 5.2 g glucose, 5.2 g fructose, 5.2 g sucrose and 4.4 g of water



Fig. 3: Dextrose tablet (6g)



Methods

Subjects

Sixteen healthy volunteers (14 men and 2 women) aged 21.8 ± 0.78 y (mean ± SE), BMI 23.5 ± 0.84 kg/m², entered the study.

Study design

The volunteers tested their PG over the course of three sequential sets of 4 sessions:

- session S0 - control fasting;
- session S1 - buccal administration of 10 glucose spray-doses (containing 0.84 g of glucose);
- session S2 - consumption of one sachet of liquid sugars (containing 15.6 g of carbohydrates);
- session S3 - consumption of one dextrose tablet (6 g).

Each session started in fasting state between 6 and 9 a.m.

The subjects remained seated.

PG was tested in finger-prick capillary blood using waveense glucometer Linus, Wellion, Agamatrix (Fig. 4), at start (t = 0 min), at t = 5, 10, 15, 20 and 30 min.

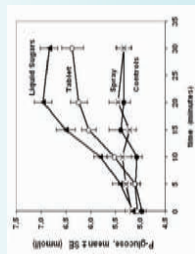
Fig. 4: Glucometer Linus, Wellion, Agamatrix, Inc., Salem, NH, USA



Results

PG increased after liquid sugars or glucose tablet but not after the buccal spray (Fig. 5).

Fig. 5: The 30-min evolution of average PG (mean ± SE)



Wilcoxon signed rank test revealed no differences between the change of the mean PG at start vs. 5-min interval (Fig. 6). They appeared as late as 10 min after the liquid sugars or the dextrose tablet (Fig. 7).

Fig. 6: Distribution of individual PG differences at 5 min. vs. Start

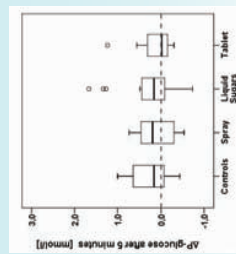
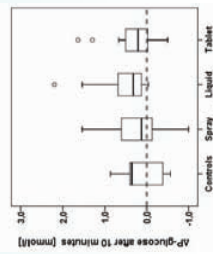


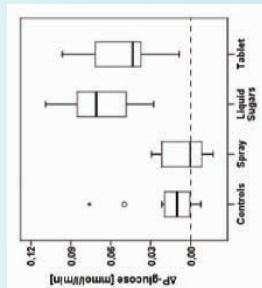
Fig. 7: Distribution of individual PG differences at 10 min. vs. Start



Results

The analysis of regression coefficients for the change in PG evolution in individual sessions demonstrated an increase after the liquid sugar (0.068 mmol/min, p = 0.001), after the single dextrose tablet (0.052 mmol/min, p = 0.002) but not after the buccal glucose spray and in controls (0.005 mmol/min, p = 0.215) (Fig. 8).

Fig. 8: Rate of the increase of PG in individual sessions in the course of the whole 30-min. time period.



Conclusions

Liquid sugar and dextrose tablets are effective means to increase PG within 10 min. after ingestion.

Buccal glucose spray resulted in no increase of PG in the course of 30 min. after its use and therefore it cannot be recommended to combat hypoglycaemia. Detailed reports are underway (3).

References

1. Picardi A et al. Glucose RapiD'spray – a new tool to control progression towards hypoglycemia. Diabetes 2007; 56(1): A128.
2. Khazrai M et al. Treatment of symptoms of neuroglycopenia with glucose RapiD Spray to avoid rebound hyperglycemia. Diabetes 2008; 57(1): A564.
3. Chlup R et al. Impact of the buccal glucose spray, liquid sugars or dextrose tablets on the evolution of plasma glucose concentration in healthy persons. Blomend Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2009; 153 (3): in press.



Weak Relation between Daily Energy Intake and Mean Plasma Glucose Concentration in Healthy Persons as Assessed by Continuous Glucose Monitoring



Karolina Peterson¹, Rudolf Chlup^{1,2}, Jana Zapletalová³, Pavla Kudlova⁴, Helena Pribylova^{1,4}, Josef Bartek⁵
¹Dept. of Physiology, ²Dept of Medicine, ³Dept. of Biophysics, ⁴Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, ⁵Dept. of Nursing, Faculty of Health Sciences, Palacký University Olomouc, Czech Republic, European Union
 Karolinapeterson@yahoo.com

Background

Increased mean plasma glucose concentration (MPG) may support the development of obesity and diabetes. There is a question whether an increase of MPG may result from enhanced energy intake and/or from the high glycemic index (GI) of consumed foods.

Aims

The purpose of this study was to assess
 1) the relation between the subject-related energy intake and MPG on the respective day and,
 2) the relation between the mean body mass related GI of all meals consumed per day and the respective daily MPG,
 using Continuous Glucose Monitoring System Medtronic - Minimed, Northridge, CA (Fig. 1), and Glucometer Advance Hypoguard (Fig. 2) for its calibration.

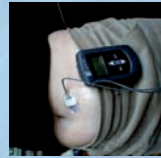


Fig. 1



Fig. 2

References

- Chlup R., Peterson K., Zapletalova J et al. Extended Prandial Glycemic Profiles of Foods as Assessed using Continuous Glucose Monitoring Enhance the Power of the 120-Minute Glycemic Index. J Diabetes Sci Technol, 2010; 4(3): 615-624

Supported by MSM 619809216 and IGA 7825-3. Presented at the American Diabetes Association 70th Scientific Sessions, Orlando, FL, June 25th – 29th.

Methods

Four of 11 different mixed meals with known content of nutrients, energy and GI (Tab. 1) were consumed daily by 20 healthy subjects (aged 21.9 ± 1.39 y, BMI 23.6 ± 0.63 kg/m², 7 men, 13 women) in the course of 7 days (Tab. 2).

Table. 1 Nutrient and energy content in each portion of tested food (Fig.3) and glycemic index

Meal and drink name	Carbohydrate (g)	Lipids (g)	Proteins (g)	Energy (kcal)	Glycemic Index
1. Orange solution	50	0	0	200	100
2. Dark chocolate (70% cocoa)	50	62	13	610	30
3. Potato (cooked-overhead rice cookies)	50	19	7	300	105
4. White bread	50	5	8	250	80
5. Light blossom honey	50	0	0	200	77
Lunch meals					
6. Meat salad, Green chicken	50	32	36	652	43
7. Potato (cooked-overhead wheat bread)	50	14	10	350	75
8. Potato (cooked-overhead beef burger)	50	21	20	520	75
Snack meals					
9. Muffins with chocolate filling	50	31	4	465	78
10. Potato (cooked-overhead wheat cookies)	50	22	9	424	64
11. Vanilla cake	50	9	6	281	42

* Energy amounts: 1 gram carbohydrate = 4 kcal, 1 gram lipid = 9 kcal, 1 gram protein = 4 kcal.
 † Mean glycemic index (GI) 50

Table. 2 Defined meal plan

Day	1	2	3	4	5	6	7
Breakfast	Glucose	White bread	Light blossom honey	Puffed rice squares	Light blossom honey	Glucose	White bread
Lunch	Meat salad, chicken, potatoes, fresh fish, dumplings, butter	Meat salad, chicken, potatoes, fresh fish, dumplings, butter	Meat salad, chicken, potatoes, fresh fish, dumplings, butter	Meat salad, chicken, potatoes, fresh fish, dumplings, butter	Meat salad, chicken, potatoes, fresh fish, dumplings, butter	Meat salad, chicken, potatoes, fresh fish, dumplings, butter	Meat salad, chicken, potatoes, fresh fish, dumplings, butter
Snack	Muffins with chocolate filling	Muffins with chocolate filling	Muffins with chocolate filling	Muffins with chocolate filling	Muffins with chocolate filling	Muffins with chocolate filling	Muffins with chocolate filling
Dinner	Puffed rice squares	Light blossom honey	Glucose	White bread	Light blossom honey	Glucose	Light blossom honey

There was 50 g of carbohydrates and variable amounts of proteins and fat in each meal (Tab. 1, Fig. 3) in order to cover energy expenditure. No other foods were eaten during this study period. Mean GI and MPG were determined every day. MS Excel 2000 and SPSS v. 15.0, SPSS Inc, Chicago, IL, were used to analyze the data.

Fig. 3

Results

Pearson correlation revealed only weak relationship between the body mass related daily energy intake and MPG ($p = 0.003$, Fig. 4), and between body mass related mean GI and MPG ($p = 0.078$, Fig 5).

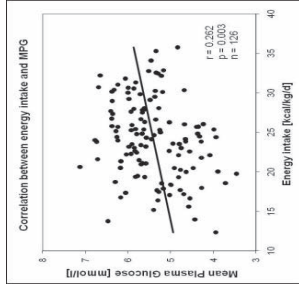


Fig. 4

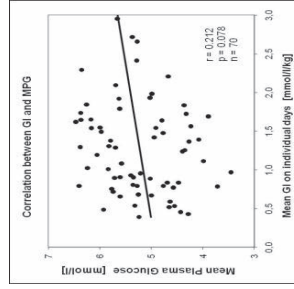


Fig. 5

Conclusions

Even these weak correlations suggest that long-lasting consumption of high energy and high GI foods may result in an increase of MPG with further consequences.

Continuous Glucose Monitoring – A Novel Approach to the Determination of the Glycaemic Index of Foods (DEGIF 1)

Determination of the Glycaemic Index of Foods by Means of the CGMS

R. Chlup^{1,2}
D. Jelenová³
P. Kudlová⁴
K. Chlupová^{1,5}
J. Bartek⁶
J. Zapletalová⁷
K. Langová⁷
L. Chlupová⁸

Abstract

The glycaemic index (GI) is a measure of the food power to raise plasma glucose (PG) concentration after a meal. For its determination, classical methods register the development of glucose concentration in capillary plasma or whole blood. The aim of this prospective open-label trial was to compare the GI of selected foods obtained by means of the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS™) (Minimed Medtronic, Northridge, USA) which has not been applied for this purpose until now, with the respective GI determined by a conventional method using the Glucometer Advance™ System (GAS) (Hypoguard, Woodbridge, United Kingdom), and to assess the advantages of each approach. **Methods:** Portions of tested foods containing 50 g of carbohydrates were eaten for breakfast and for dinner after 10 and 4 h fast, respectively, by 20 healthy volunteers. Using GAS, PG-curves were constructed from 9 PG values at time 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 and 120 min after the meal, and, using CGMS, from 25 values of interstitial fluid glucose concentration (ISFG) stored within 120 min in 5-minute intervals in CGMS memory. The GI was calculated (for GAS and CGMS separately) by dividing the incremental area under the curve for the tested food by the average area of 3 tests performed with the standard. Having excluded tests with missing glucose values, there remained 285 GAS- and 290 CGMS tests for further analysis. In each volunteer, each food

was tested 3 times within one week so that 1 to 3 GI's were obtained and averaged. The GI for each tested food was calculated as the mean from the respective average GI's of 20 volunteers. The GI-variability was assessed according to the respective SD. The preference of GAS vs. CGMS in the persons tested was explored by means of a questionnaire. MS Excel and the statistical program SPSS v. 10.1 were used to analyze the data. **Results:** The GI values (mean ± SD) measured by GAS/CGMS were for dark chocolate 43.6 ± 22.13%/44.0 ± 21.71% ($p > 0.01$); for apple baby food 46.1 ± 21.38%/53.8 ± 37.69% ($p > 0.01$); for puffed rice squares 76.5 ± 20.24%/76.9 ± 27.62% ($p > 0.01$); for yogurt 43.2 ± 20.17%/37.7 ± 21.55% ($p > 0.01$). The GI's of dark chocolate, apple baby food and yogurt, determined by either method, were significantly lower than the GI of puffed rice squares ($p < 0.01$). CGMS was preferred by 12 of 20 volunteers (60%). **Conclusions:** No significant difference could be seen between the GI's determined by conventional method (GAS) and by CGMS ($p > 0.01$). The method with CGMS is reliable and comfortable for both tested persons and investigators. Hence, it appears to become a sophisticated approach to determine the GI.

Key words

Glycaemic index · continuous glucose monitoring · glucometer · nutrition · therapeutic education

Affiliation

- ¹ Institute of Physiology, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic
- ² 2nd Department of Medicine, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic
- ³ Institute of Pathophysiology, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic
- ⁴ Institute of Nursing Theory and Practice, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic
- ⁵ Institute of Diabetes "Gerhardt Katsch", Karlsburg, Germany
- ⁶ Institute of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic
- ⁷ Institute of Biophysics, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic
- ⁸ Department of Special Education, Pedagogical Faculty, Palacký University, Olomouc, Czech Republic

Correspondence

Rudolf Chlup · Institute of Physiology · Faculty of Medicine, Palacký University · 77520 Olomouc · Czech Republic · E-mail: rudolf.chlup@fnol.cz

Received: August 11, 2005 · First decision: November 4, 2005 · Accepted: December 21, 2005

Bibliography

Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114: 68 – 74 © J. A. Barth Verlag in Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York · DOI 10.1055/s-2006-923806 · ISSN 0947-7349

Table 1 Composition of one serving of tested foods

Food	Portion [g]	Carbohydrates		Proteins		Fat		Total energy [kJ]
		[g]	[kJ]	[g]	[kJ]	[g]	[kJ]	
Glucose 20%	250.0	50	850.0	0.0	0.0	0.0	0.0	850.0
Dark chocolate	91.9	50	850.0	5.9	100.3	24.3	947.7	1898.0
Apple baby food	277.8	50	850.0	0.6	10.2	0.6	23.4	883.6
Puffed rice squares	60.3	50	850.0	4.8	81.6	0.7	27.3	958.9
Strawberry flavoured yogurt	312.5	50	850.0	10.6	180.2	6.6	257.4	1287.6

Introduction

The glycaemic index (GI) is a measure of the food power to raise plasma glucose (PG) concentration after a meal. For a healthy diet, particularly in persons with diabetes (Bornet et al., 1987; Kabir et al., 2002), obesity (Brand-Miller et al., 2002; Ludwig, 2002) and insulin resistance (Sievpiper et al., 2002), foods with low GI are recommended by a number of influential bodies, e.g., the Food and Agriculture Organization of the WHO, as they may help keeping the euglycaemia and the normal spectrum of lipoproteins (Heilbrann et al., 2002), which may result in prevention of vascular diseases, cancer etc (Augustin et al., 2003; Jenkins et al., 2002a; Jenkins et al., 2002b; Jenkins et al., 2002c; Ludwig, 2002).

The GI is defined as the relation of the incremental area under the P-glucose response curve (IAUC) of a test food containing 50 g of digestible carbohydrates and the incremental area under the P-glucose response curve of the standard food, i.e., 50 g pure glucose (IAUCS), taken by the same person. The methods for GI-determination have not been standardized. The classical approach follows the development of glucose concentration in

capillary blood or plasma in the course of 120 min after ingestion of tested food.

In the European Union, the nutritional tables on food products rarely contain the GI values. For many foods, the glycaemic index has not been defined yet. Therefore, the present efforts to enable an easy determination of GI's and their practical use may support establishing optimum dietary recommendations and good eating habits. The aims of this prospective open-label clinical trial were: 1) to compare the GI of selected foods obtained by means of the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS™) (Mini-med Medtronic), which monitors the glucose concentration in interstitial fluid (ISFG) and has not been applied for this purpose until now, with the respective GI determined by a conventional method using the Glucometer Advance™ System (GAS), Hypoguard, and 2) to assess the overall preference of each approach from the point of view of the tested persons.

Materials and Methods

Tested foods

Five different foods with a known content of nutrients (Table 1) were tested (three times each) at breakfast and dinner times in the course of eight days:

1. dark chocolate with raisins, peanuts and jelly
2. solution of pure glucose (standard food)
3. apple baby food
4. puffed rice squares (cakes)
5. strawberry flavoured yogurt with low lipid content

The test meals were chosen from 4 different compartments of food: chocolate, fruits, rice, milk products. The choice was also influenced by the amount of carbohydrates in one labeled marketed food package which should easily yield servings with 50 g of carbohydrates each. So, the portions were professionally prepared in the expected quality and quantity.

Volunteers

Twenty volunteers recruited from students of the Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, completed the study. Informed consent approved by the ethical committee was obtained from all of them. They were investigated in the time period from 24.10. to 1.12.2004 in 5 consequent groups of four persons each. Thorough clinical and laboratory investigations were performed to establish that the volunteers were healthy (Table 2).

Table 2 Characteristics of healthy volunteers in the study

Parameter	Mean ± SE	Reference range
N	20	
Men/women	6/14	
Age [years]	20–31	
BMI [kg/m ²]	22 ± 3.1	< 25
Puls rate [min ⁻¹]	74.3 ± 5.7	60–90
Blood pressure systolic [torr]	117.3 ± 14.6	< 130
Blood pressure diastolic [torr]	75.5 ± 7.9	< 85
HbA1c (IFCC) [%]	2.9 ± 0.2	< 4.0
C-peptid [ug/l]	1.4 ± 0.5	1.1–5.0
Insulin [mIU/l]	8.5 ± 2.7	8.0–34.5
Cholesterol [mmol/l]	4.5 ± 0.8	0–5.0
LDL-cholesterol [mmol/l]	2.3 ± 0.7	1.2–2.6
HDL-cholesterol [mmol/l]	1.7 ± 0.5	1.0–1.6
Triacylglycerols [mmol/l]	1.0 ± 0.6	0.8–1.7

Table 3 The 8-day standard meal plan for breakfasts and dinners with tested foods. Each food was tested 3 times

Day	1	2	3	4	5	6	7	8
Breakfast		Glucose	Puffed rice squares	Dark chocolate	Apple baby food	Yogurt	Glucose	Puffed rice squares
Dinner	Dark chocolate	Apple baby food	Yogurt	Glucose	Puffed rice squares	Dark chocolate	Apple baby food	Yogurt

Study design

- Each volunteer received a glucometer Advance™ (Hypoguard), and 150 Microdraw strips, batch No 6147, expiry date 22.3.2006. There were four glucometers Advance (serial No's 049001345, 049001346, 049001347, 049001361) used in each group.
- Everyone was trained in self-monitoring on the Glucometer Advance System (GAS) and in handling with CGMS, incl. how to enter the PG values and event markers into CGMS monitor and how to check the input signal and voltage counter screens several times a day to be aware of the function of the sensor.
- A sensor of CGMS (expiry date 11/2003 or 7/2004) was inserted into the gluteal region of everyone on day 1, initialized and remained inserted for 8 days. In each group, two volunteers received monitors of the 1st generation (serial No's 16537-IE5 and 16546-IE5) and two volunteers received the Gold monitors (No's 21579-IA6 and 21580-IA6).
- Each volunteer was instructed how to keep to the principles of the study protocol:
 - to consume the test and the standard food (together with 300 ml of tea or water) daily for breakfast (start between 5:00–9:00 h) and for dinner (start between 17:00–21:00 h) according to the given schedule; no other food or drinks were allowed for breakfast and dinner;
 - to investigate his/her fingerprick blood samples during the next two hours after the meal (at times 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 min; the beginning of the food intake was time 0) and to put all obtained PG values into the CGMS monitor and into the protocol;
 - to consume no food over night (from dinner to breakfast) and from lunch to dinner (at least 4 h before the dinner); drinking water, mineral water, tea and coffee without sugar was allowed except during the last hour before the test;
 - to consume no alcohol and not to smoke;
 - to keep to his/her standard load of physical exercise;
 - to register all deviations from the scheduled programme.
- Each volunteer received 15 servings of the standard and tested foods (3 servings of each) and the 8-day standard meal plan for breakfasts and dinners (Table 3).
- In the course of eight test days, each volunteer kept a protocol and diary on food intake, exercise, results of PG self-monitoring and function of CGMS. At least two check-ups were performed by a physician.
- At the end of the 8-day period everyone was given a questionnaire in order to express his/her satisfaction with GAS and CGMS and the respective preference.
- Finally, the Glucobalance™ software, (Hypoguard, Woodbridge, United Kingdom), enabled the transfer of data from glucometer Advance to a PC. The Minimed Medtronic Solu-

tions Software MMT 7310 v. 3.0B (Northridge, USA) was used to download the data from the CGMS monitors into a PC. All transferred data were revised, manually corrected and/or completed according to the protocol and diary of individual volunteers.

Determination of the glycaemic index

Construction of glucose curves and exclusion criteria

- Using GAS, glucose curves were constructed from 9 PG values at time 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 and 120 min after the meal. Only complete tests with 9 PG values, where the PG value at time 0 was lower than 7.0 mmol/l, were considered for further analysis.
- Using CGMS, glucose curves were constructed from 25 values of ISFG stored within 120 min in 5 minute intervals in CGMS memory. All tests containing less than 20 ISFG values were excluded from further analysis. Only ISFG values with ISIG > 10 nA were taken into consideration.

Calculation of the Incremental Area Under the Curve (IAUC)

IAUC was calculated for each meal in every volunteer separately as the sum of the trapezoids between the PG or ISFG curve, respectively, and horizontal baseline going parallel to x-axis from the beginning of PG/ISFG curve at time 0 to the point at time 120 min to reflect the total rise in PG or ISFG concentrations after eating the tested food. Whenever the glucose curve dropped under the baseline, the area below the baseline was not taken into consideration. The IAUC for the standard food (IAUCS) was obtained similarly as the mean from three independent IAUCS₁, IAUCS₂, and IAUCS₃ in the same volunteer.

Calculation of the GI

- Calculations of GI values in individual volunteers was performed for each test separately according to the following formula:

$$GI = \frac{IAUC}{\frac{1}{3}(IAUCS_1 + IAUCS_2 + IAUCS_3)} \times 100[\%]$$

IAUC: Incremental Area Under the glucose response Curve for the tested meal; IAUCS: Incremental Area Under the glucose response Curve for the Standard meal (50 g of pure glucose in 250 ml of water solution).

- Working out the average of GI's for the tested food in individual volunteers: in each volunteer each food item was tested 3 times so that 3 GI's were obtained and (after the exclusion of disturbed tests) the average was calculated.
- Finally, the GI for each tested food was calculated as the mean from the respective averaged GI's of the 20 volunteers.

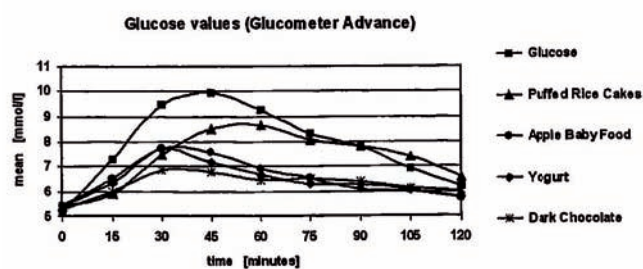


Fig. 1 The mean 2-hour PG curves for pure glucose, dark chocolate, apple baby food, puffed rice squares and yogurt obtained by means of Glucometer Advance System (GAS).

Statistical analysis

MS Excel and the statistical program SPSS v. 10.1 (SPSS Inc., Chicago, USA) were used to analyze the data: ANOVA and Mann-Whitney test to compare the GI's of tested foods, paired *t*-test and Wilcoxon test to compare the respective GI's determined by GAS and by CGMS; $p < 0.01$ were considered statistically significant.

The variability of GI for each tested food was assessed according to the standard deviation of the mean and by medians and quartiles.

Results

Glucose curves

A total of 300 tests (sixty tests with each food) were performed using simultaneously GAS and CGMS for the investigation of glucose concentrations. Using GAS, 285 tests (95%) were complete and good for further evaluation. Using CGMS, 290 tests (97%) reached the criteria to be taken into the statistical analysis.

The mean 2-hour glucose curves for pure glucose, dark chocolate, apple baby food, puffed rice squares and for yogurt obtained by means of GAS and by means of CGMS are drawn in Fig. 1 and 2, respectively.

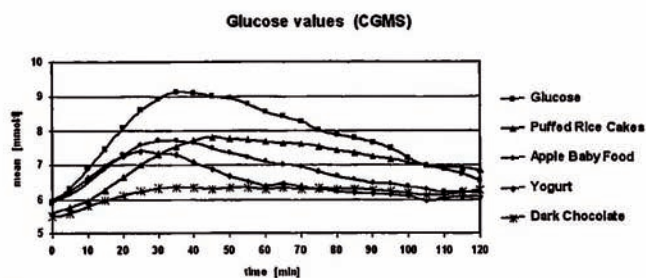


Fig. 2 The mean 2-hour ISFG curves for pure glucose, dark chocolate, apple baby food, puffed rice squares and yogurt obtained by means of Continuous Glucose Monitoring System (CGMS).

Comparison of two methods to determine the GI: GAS vs. CGMS

The values of the GI for individual tested foods determined by means of GAS vs. CGMS are summarized in Table 4. The respective medians and quartiles are demonstrated in Fig. 3. There was no significant difference between the respective GI's determined by means of GAS and by means of CGMS ($p > 0.01$).

The final questionnaire revealed the preference of each method for a potential future testing from the point of view of tested persons: 11 (55%) volunteers would prefer CGMS due to a better comfort in individual tests; 7 volunteers (35%) would prefer GAS (due to absence of sensor, connecting cable and monitor) and 2 volunteers (10%) expressed no preference. Some volunteers felt it would certainly be more comfortable to use only one method instead of two and could hardly decide which one they prefer.

Statistical evaluation of GI values for tested foods

In both methods, there was a significant difference of GI when comparing dark chocolate, apple baby food, yogurt and puffed rice squares with pure glucose ($p < 0.01$). Despite this finding, the GI of the puffed rice squares was significantly higher than the GI's of dark chocolate, apple baby food and yogurt ($p < 0.01$). In all individual tested foods, there was no significant difference between the GI's determined by GAS and by CGMS ($p > 0.01$). Var-

Table 4 The glycaemic indexes for individual tested foods determined by means of GAS vs. CGMS – means of data

Food	N	Min	Max	Median	Mean	SE	SD	p^*
Glucose	20	100.0	100.0	100.0	100.0	0.00	0.00	–
Dark chocolate – GAS	20	15.8	104.6	37.1	43.6	4.95	22.13	0.944
Dark chocolate – CGMS	20	8.8	80.7	38.7	44.0	4.85	21.71	0.944
Apple baby food – GAS	20	17.2	94.1	40.0	46.1	4.78	21.38	0.356
Apple baby food – CGMS	20	20.0	198.0	46.6	53.8	8.43	37.69	0.356
Puffed rice square – GAS	19	36.6	122.9	75.9	76.5	4.64	20.24	0.955
Puffed rice square – CGMS	19	24.6	133.6	77.3	76.9	6.34	27.62	0.955
Yogurt – GAS	20	16.8	96.4	40.0	43.2	4.51	20.17	0.395
Yogurt – CGMS	20	12.8	94.5	32.3	37.7	4.82	21.55	0.395

* tail probability computed; paired sample test to compare GAS and CGMS values of GI for individual foods

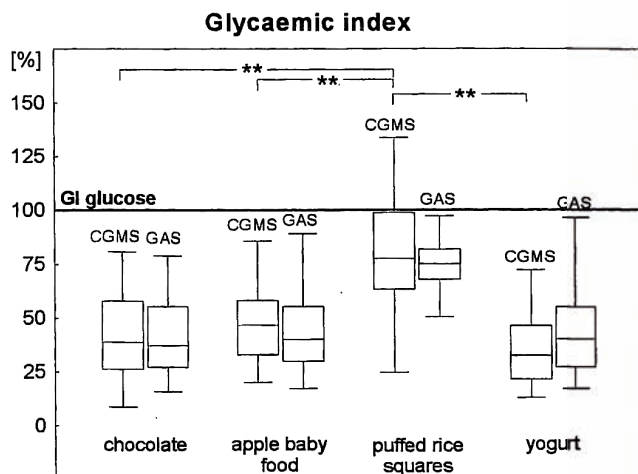


Fig. 3 Medians and quartiles of the GI for individual tested foods determined in 20 volunteers by means of GAS and CGMS; in each volunteer, the mean of three tests (exceptionally of two tests) was plotted; Box and whisker plot show the distance between the quartiles, with the median marked as a horizontal line, and the "whiskers" showing the minimum and maximum of GI. Two extreme CGMS values (one of 198% for apple baby food, one of 393% for puffed rice squares) and six "outliers" are not shown in this box plot. ** $p < 0.01$ (for either method).

ability of GI's is shown by their standard deviations (Table 4) and by medians and quartiles in box graphs (Fig. 3).

Discussion

Since the seventies, the concept of the glycaemic index of foods has been described and discussed elsewhere and, until today, has not reached its final version (Rasmussen, 1993 a; Riccardi et al., 2003; Zemlin et al., 1989).

In 1999, the World Health Organization (WHO) and Food and Agriculture Organization (FAO) recommended to include the GI values into the nutrition tables and to base diets on low-GI foods in order to prevent vessel and metabolic disorders (FAO and WHO, 1998; Gannon et al., 1986; Liu et al., 2002; Berger, 1995; Sheard et al., 2004).

International tables containing the glycaemic indexes of about 600 different foods were published (Foster-Powel et al., 2002). According to the GI, foods may be divided into three groups: foods with low GI (GI = 55% or less), foods with medium GI (GI = 56–69%) and foods with high GI (GI = 70% or more). So, as it may be seen from this study, dark chocolate, apple baby food, and fruity yogurt belong to foods with low GI and, on the other hand, the puffed rice squares which have always been recommended for healthy eating, surprisingly showed high GI.

For the determination of new methods, the choice of already known GI-standardized food compartments would certainly make more sense. However, the nutritional labels of foods in the Czech Republic do not contain the GI. That's why the choice was oriented on popular foods, and the in-pairs determined GI of

these products may be considered as an important by-outcome of this study.

The accuracy of the conventional measurements of the GI is influenced particularly by the method for calculating the IAUC, by the method for measuring the P-glucose concentrations, by defining the amount of the tested food which contains 50 g of absorbable carbohydrates, by the standard food (glucose or white bread), by tested individuals and also by PG variability from day to day and by time of the day when the tests are carried out (Rasmussen, 1993 b).

In this study, in order to simplify the calculation of the IAUC, the PG curve was constructed from 9 PG points (instead of classical 7 points) due to additional PG estimations at 75 and 105 min. From Fig. 2 and 3, it may be recognized that these two additional estimations had no substantial impact on the value of the IAUC. The ISFG curve was constructed from 25 points. It is known that glucose determination by means of CGMS, reflecting measurements of another body compartment (i.e., interstitial fluid), compared to whole blood or plasma glucose samples are characterized by a lag time in direct glucose comparison (Stout et al., 2001). Nevertheless, in this trial, preliminary statistical assessment of lag time between maximum glucose concentration in plasma and in interstitial fluid did not reveal any significant difference.

The other important feature of this study was that the PG concentrations were not estimated on an approved laboratory analyzer; the Glucometer Advance System was used instead, to enable PG measurements in daily routine. Due to repeated thorough calibrations of the GAS against standard performed in this study, and based on some previous comparisons with YSI reference analyzer (Payne, 2004) and several other preliminary trials (Chlup et al., 2004 a; Chlup et al., 2005 b), the Glucometer Advance System was considered to be a reliable means to estimate the PG, including exact times of measurements.

The accuracy and precision of the CGMS and high correlation between the ISFG and PG values was described as well. We did not find it necessary to keep to the declared 3-day limit for sensor insertion period as the excellent quality of CGMS sensors being used up to 18 months beyond their expiry date and yielding data for 8 days after their insertion has been demonstrated in another study to be published in extenso (Chlup et al., 2005 a).

In this trial, the number of volunteers and number of tests carried out with the standard and tested foods (sixty tests, i.e., three tests with each food in each of twenty volunteers) in order to investigate the average GI exceeds the usual numbers referred by other working groups (usually 10 tests with the standard and 10 tests with the tested food, i.e., one test with each food in each of ten volunteers). Even though it was not possible to keep an eye on the performance of each test in individual volunteers, the identical results reached independently by CGMS and by GAS enable us to conclude that such an approach is acceptable. The tests were performed not only in the morning but also in the evening hours which does not correspond to the recommended method for GI investigation. Nevertheless, in our previous study (Chlup

et al., 2004b), no significant GI difference between breakfast and dinner was found.

Defining the amount of the tested food could be a potential source of mistakes. We have used the content of carbohydrates declared in the nutritional fact's label in each food to calculate the amount of food for the tests. However, except for the pure glucose, we were not able to check the accuracy and precision of these, in nutritional label declared, data. The values of the GI for dark chocolate determined in this study (40–50%) corresponded to the values of other kinds of chocolate found in published nutritional tables. We were not able to find any data to compare the GI of yogurt, apple baby food and puffed rice squares, the latter being surprisingly high. According to some recent observations (Hodge et al., 2004), a regular consumption of foods with a high GI may deteriorate the life prognosis. Nevertheless, further studies are necessary to assess the effects of longlasting consumption of foods with various GI on parameters of carbohydrate and lipoprotein metabolism (Wolever and Mehling, 2002; Raben, 2002; Ball et al. 2003; Bornet et al., 1987).

In addition to the GI, the glucose load (GL) should be considered. The GL is the product of food's GI and its total digestible carbohydrate content in the serving consumed: $GL = GI \times \text{amount of carbohydrates in grams}/100$. It provides a summary measure of the relative hyperglycaemic impact of a serving of the food (Barclay et al., 2004; Brand-Miller et al., 2003; Salmeron et al., 1997). The assessment of the GL has not been performed in this study because the amount of carbohydrates in each serving was identical.

The GI is known to have a large variability. A wide range of GI values for individual tested foods, demonstrated in this trial by the respective standard deviations and box graphs, corresponds to the experience of others (Rasmussen et al., 1990; Rasmussen, 1993b; Tews et al., 1985).

The final assessment of advantages of individual methods (CGMS vs. GAS) was complicated by the fact that both methods were used simultaneously. A cross-over study could enable a more convincing judgement. From the point of view of investigators, the ISFG data processing seems to be more comfortable and cheaper. However, professional therapeutic education of volunteers is the main prerequisite for obtaining reliable results. Eight hours of structured group training of tested persons was necessary to minimize the number of mistakes (Kudlová and Stanislavová, 2005).

Attention should be paid to the comparison of our results with the findings of other laboratories. In the Sydney University GI Research Service (SUGiRS), foods are tested in healthy volunteers according to standardized methods that have been validated against laboratories overseas. Foods that meet nutrition guidelines and have been GI tested can carry the GI label. It would be certainly worthwhile to compare the GI values obtained by this simple Australian method with the methods used in this study.

In conclusion, it may be said that the determination of GI's by a conventional method (GAS) and by CGMS resulted in statistically non-different outcomes ($p > 0.01$). The GI's for dark chocolate, apple baby food, puffed rice squares and fruity yogurt were de-

termined. The method with CGMS is reliable and comfortable for both tested persons and investigators. Hence, even though a detailed professional education is necessary, CGMS appears to become a preferred sophisticated approach to determine the GI.

Parts of this paper were presented at the Workshop on Project KADIS®-Type-2-Diabetes, Karlsburg, Germany, 25.–26.2.2005, at the Meeting of Slovak Diabetes Association, Topolčianky, Slovakia, 1.4.2005, at the 41st Meeting of the Czech Diabetes Association, Luhačovice, 21.–23.4.2005, at the 40th Meeting of the German Diabetes Association, Berlin, Germany, 4.–7.5.2005, and at the 5th Diabetes Technology Meeting, San Francisco, CA, USA, 10.–12.11.2005.

Acknowledgement

This study was supported by the Research Project of the Ministry of Health, Czech Republic, IGA NR 7825-3.

Dedication

This paper is dedicated to the memory of Prof. MUDr. Rudolf Korec, Dr. Sc. (1921–2003), Slovakia, for his enthusiasm in experimental and clinical diabetes research.

References

- 1 Augustin LS, Gallus S, Bosetti C, Levi F, Negri E, Franceschi S, D'ak Maso L, Jenkins DJ, Kendal CW, La Vecchia C. Glycemic index and glycaemic load in endometrial cancer. *International Journal of Cancer* 2003; 105: 404–407
- 2 Ball SD, Keller KR, Moyer-Mileur LJ, Ding YW, Donaldson D, Jackson WD. Prolongation of satiety after low versus moderately high glycaemic index meals in obese adolescents. *Pediatrics* 2003; 111: 488–494
- 3 Barclay AW, Brand-Miller JC, Wolever TMS. Glycaemic index, glycaemic load and glycaemic response are not the same. *Diabetes Care* 2004; 28: 1839 (Letter)
- 4 Berger M. *Diabetes mellitus I*. First Edition. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, 1995: 135–157
- 5 Bornet FRJ, Costagliola D, Rizkalla SW, Blayo A, Fontvieille AM, Haardt MJ, Letanoux M, Tchobroutsky G, Slama G. Insulinemic and glycaemic indexes of six starch-rich foods taken alone and in a mixed meal by type-2 diabetics. *Amer J clin Nutr* 1987; 45: 588–595
- 6 Brand-Miller JC, Holt SH, Pawlak DB, McMillan J. Glycaemic index and obesity. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 76: 2815–2855
- 7 Brand-Miller JC, Thomas M, Swan V, Ahmad ZI, Petocz P, Colagiuri S. Physiological validation of the concept of glycaemic load in learn young adults. *J Nutr* 2003; 133: 2728–2732
- 8 Chlup R, Bartek J, Malá E, Doubravová B, Pukowietz L, Zatloukal P, Chlupová L, Zapletalová J. User-oriented study on accuracy and precision of glucometer systems Advance, Card and Optium. *Klin Biochem Metab* 2004a; 12: 171–178
- 9 Chlup R, Bartek J, Řezníčková M, Zapletalová J, Doubravová B, Chlupová L, Sečkař P, Dvořáčková S, Šimánek V. Determination of glycaemic index of selected foods (white bread and cereal bars) in healthy persons. *Biomed Papers* 2004b; 148: 17–25
- 10 Chlup R, Jelenová D, Chlupová K, Zapletalová J, Bartek J. Function and accuracy of glucose sensors beyond their stated expiry date. *Diabetes* 2005a; 54 (Suppl. 1): A138 (Abstract)
- 11 Chlup R, Payne M, Zapletalová J, Komenda S, Doubravová B, Řezníčková M, Chlupová L, Sečkař P. Results of selfmonitoring on glucometer systems Advance and Optium in daily routine. *Biomed Papers* 2005b; 149: 127–139

- ¹² Food and Agriculture Organization/World Health Organization: Carbohydrates in human nutrition: report of a Joint FAO/WHO expert consultation. FAO Food and Nutrition Paper 1998; 66: 1–140
- ¹³ Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 76: 5–56
- ¹⁴ Gannon MC, Nuttall FQ, Krezowski PA, Billington CJ, Parker S. The serum insulin and plasma glucose responses to milk and fruit products in type-2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1986; 29: 784–791
- ¹⁵ Heilbrann LK, Noakes M, Clifton PM. The effect of high- and low-glycemic index energy restricted diets on plasma lipid and glucose profiles in type 2 diabetic subjects with varying glycemic control. *Journal of the American College of Nutrition* 2002; 21: 120–127
- ¹⁶ Hodge AM, English DR, O'Dea K, Giles GG. Glycemic index and dietary fiber and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2701–2706
- ¹⁷ Jenkins AL, Jenkins DJ, Zdravkovic U, Wursch P, Vuksan V. Depression of glycemic index by high levels of beta-glucan fiber in two functional foods tested in type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition* 2002 a; 56: 622–628
- ¹⁸ Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A, Jenkins AL, Axelsen M. Glycemic index: overview of implications in health and disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002 b; 76: 2665–2673
- ¹⁹ Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Vuksan V. High-complex carbohydrate or lente carbohydrate foods? *American Journal of Medicine* 2002 c; 113 (Suppl. 98): 30S-37S
- ²⁰ Kabir M, Oppert JM, Vidal H, Bruzzo F, Fiquet C, Wursch P, Slama G, Rizkalla SW. Four-week low-glycemic index breakfast with a modest amount of soluble fibers in type 2 diabetic men. *Metabolism. Clinical & Experimental* 2002; 51: 819–826
- ²¹ Kudlová P, Stanislavová A. Edukace zdravých probandů v souvislosti s určováním glykemického indexu potravin (Education of healthy volunteers for the determination of glycaemic index of foods). In: Čáp J, Žiaková K, Nemčková M, Holmanová E (eds). *Teoria, výskum a vzdelávanie v ošetrovatelstve*, First Edition. Martin: Univerzita Komenského Bratislava, Jeseniova Lekárska Fakulta Martin, Ústav ošetrovatelstva, SR, Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc, Ústav teorie a praxe ošetrovatelství, ČR, Občianské združenie pre rozvoj zdravotníckeho vzdelávania v Martine, 2005: 363–372
- ²² Liu S, Willett WC. Dietary glycemic load and atherothrombotic risk. *Current Atherosclerosis Reports* 2002; 4: 454–461
- ²³ Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 287: 2414–2423
- ²⁴ Payne M. Hypoguard Advance Micro-draw performance. *Klin Biochem Metab* 2004; 12: 202 (Letter)
- ²⁵ Raben A. Should obese patients be counselled to follow a low-glycemic index diet? No. *Obesity Reviews* 2002; 3: 245–256
- ²⁶ Rasmussen O, Gregersen S, Hermansen K. The predictive capability of the glycemic response to spaghetti in non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetic subjects. *J Intern Med* 1990; 228: 97–101
- ²⁷ Rasmussen O. Dose-dependency of the glycemic response to starch-rich meals in non-insulin-dependent diabetic subjects: studies with varying amounts of white rice. *Metabolism* 1993 a; 42: 214–217
- ²⁸ Rasmussen O. Day-to-day variation of the glycemic response in subjects with insulin-dependent diabetes with standardized premeal blood glucose and prandial insulin concentrations. *Amer J Clin Nutr* 1993 b; 57: 908–911
- ²⁹ Riccardi G, Clemente G, Giacco R. Glycemic index of local foods and diets: the Mediterranean experience. *Nutrition Reviews* 2003; 61: S56-60
- ³⁰ Salmeron J, Manson JAE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Jenkins DJ, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997; 277: 472–477
- ³¹ Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, Kulkarni K, Geil P. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27: 2266–2271
- ³² Sievppiper JL, Jenkins AL, Whitham DL, Vuksan V. Insulin resistance: concepts, controversies, and role of nutrition. *Canadian Journal of Dietetic Practice & Research* 2002; 63: 20–32
- ³³ Stout PJ, Peled N, Erickson BJ, Hilgers ME, Racchini JR, Hoegh TB. Comparison of glucose levels in dermal interstitial fluid and finger capillary blood. *Diabetes Technol Ther* 2001; 3: 81–90
- ³⁴ Tews M, Schuderer U, Huth K. Die unterschiedliche Blutglukosewirkung verschiedener Kohlenhydrate beim Typ-2 Diabetiker. *Akt Ernähr* 1985; 10: 110–114
- ³⁵ Wolever TMS, Mehling C. Long-term effect of varying the source or amount of dietary carbohydrate on postprandial plasma glucose, insulin, triacylglycerol, and free fatty acid concentrations in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 5–56
- ³⁶ Zemlin C, Lüder W, Vetter K, Bruns W, Menzel R. Diät bei Diabetes mellitus. *Med Aktuell* 1989; 15: 49–52

Function and Accuracy of Glucose Sensors Beyond Their Stated Expiry Date

RUDOLF CHLUP, M.D., CSc.,^{1,2} DANIELA JELENOVÁ, M.D.,³
 KAROLINA CHLUPOVÁ, M.D.,^{1,4} JANA ZAPLETALOVÁ, M.A., Ph.D.,⁵
 LUDMILA CHLUPOVÁ, M.A.,⁶ and JOSEF BARTEK, M.D., CSc.⁷

ABSTRACT

Background: The sensor of the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS™, Medtronic Minimed, Northridge, CA) is labeled to expire 6 months following its production and to measure the glucose concentration in interstitial fluid up to 3 days after insertion. The purpose of this study was to demonstrate potential possibilities of sensors when used beyond their expiry date.

Methods: Twenty sensors, each between 3 to 18 months after the expiry date, were assessed in a 7-day period after insertion. Twenty healthy volunteers 23.4 ± 2.92 (mean \pm SD) years old were trained in handling the CGMS and the Hypoguard (Woodbridge, UK) Advance™ glucometer system to measure their capillary plasma glucose concentration 18 times a day. Sensor function was estimated according to the number of readings per day, the accuracy according to the mean absolute difference (MAD), and correlation coefficient (r) between glucometer and sensor resulting from paired values.

Results: Uninterrupted sensor function was found in 117 of 140 sensor-days (83.6%). A reduction of readings in 23 sensor-days (16.4%) was caused by user error (5 sensor-days, 3.6%), connecting cable (7 sensor-days, 5%), sensor failure (8 sensor-days, 5.7%), or uncertain factors (3 sensor-days, 2.1%). MAD was always $<28\%$, and $r = 0.79$.

Conclusions: Neither the expiry date nor the 3-day period of use limits the reliable function of a CGMS sensor. Sensors were found to function as long as 18 months after the expiry date, mostly for at least 7 days. There were no serious local adverse reactions. Prolongation of shelf-life label and insertion time appears to be reasonable. Further studies are in progress.

INTRODUCTION

THE SENSOR OF THE Continuous Glucose Monitoring System (CGMS™, Medtronic Minimed, Northridge, CA)¹⁻⁷ is labeled to expire 6 months following its production and to mea-

sure the glucose concentration in interstitial fluid (ISF) up to 3 days after its insertion. On the other hand, occasional use of a sensor beyond these stated dates has resulted in no serious problems.⁸ The purpose of this study was to demonstrate potential possibilities and risks

Institutes of ¹Physiology, ³Pathophysiology, ⁵Biophysics, and ⁷Medical Chemistry and Biochemistry and ²Ind Department of Medicine, Faculty of Medicine; and ⁶Department of Special Education, Pedagogical Faculty, Palacký University, Olomouc, Czech Republic.

⁴Institute of Diabetes Gerhardt Katsch, Karlsburg, Germany.

Parts of this paper were presented at the 65th American Diabetes Association Meeting, held in San Diego, California, in June 2005.⁹

of sensors when used beyond their expiry date: (1) to evaluate their function and accuracy when used 3 and 18 months beyond the expiry date, (2) to find out whether the recommended 3-day period of use really limits the sensor function, and (3) to assess the local adverse reactions. A preliminary report of some of these findings has been published.⁹

MATERIALS AND METHODS

Volunteers

Twenty healthy volunteers 23.4 ± 2.92 (mean \pm SD) years old, recruited from students of the Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic, entered and completed the study. Informed consent approved by the ethics committee was obtained from all of them.

The investigations were carried out in the time period from October 24 to December 1, 2004 in five sequential groups of four subjects each.

CGMS monitors

In each group, two volunteers received Gold monitors (study/serial numbers 1/21579-IA6 and 2/21580-IA6), and two received monitors of the first generation (study/serial numbers 3/16546-IE5 and 4/16537-IE5).

Sensors

Twenty sensors each between 3 to 18 months after the expiry date (Table 1) were stored since delivery in the original package in a cool place (5–8°C) and assessed for the prolonged function and accuracy in a 7-day period after the day of insertion. There were eight sensors with expiry date 7/2004 and 12 sensors with expiry date 5/2003 inserted into the gluteal region of 20 healthy volunteers.

Before insertion, the site was sprayed three times in 1-min intervals with an antiseptic solution (Cutasept F, Bode Chemie, Hamburg, Germany), twice swabbed, and finally allowed to air-dry alone. After insertion, each sensor was fixed by adhesive tape (Transpore™, 3M, Minneapolis, MN), and retained in the subcutaneous tissue for up to 12 days.

The sensor function was estimated according to the number of glucose readings in the glucose monitor in the course of days 1–7; the optimal number of readings (288/24 h) evidenced the uninterrupted function of the sensor.

The estimation of sensor accuracy was based on paired sensor–meter glucose readings. Their number, $>3/24$ h, enabled the calculation of the mean absolute difference (MAD) and the correlation coefficient. The MAD is calculated as the average of differences between sensor and meter glucose values; it represents the accuracy of sensor signals versus meter values in percentage. For optimum accuracy, the MAD should be $<28\%$, as it is stated in the CGMS manual. The correlation coefficient r measures the degree of linear relationship between sensor and glucometer readings. The optimum r should be greater than 0.79. MAD and r were taken daily (i.e., in the period from 0:00 h to 24:00 h) from the output of Medtronic Minimed Solutions Software™ for each volunteer separately, and averaged. The development of mean glucose concentration in the course of the 7-day test period completed the image of both sensor function and accuracy.

Advance™ glucometer system

In each group, one of four Advance glucometers (Hypoguard, Woodbridge, UK) (study/serial numbers 1/049001347, 2/049001361, 3/049001345, 4/049001346) and 150 Microdraw strips (batch No 6147, expiry date March 22, 2006) were provided for each subject.¹⁰ The glucometers were paired with CGMS monitors according to their study numbers.

Study design

Every volunteer was trained in handling with the CGMS and instructed how to investigate his or her fingerprick blood samples by means of the Advance glucometer system before and every 15 min during the next 2 h after breakfast and dinner and to enter all obtained glucose values into the monitor.

A sensor was inserted into the gluteal region of each volunteer on day 0.

In the course of test days (days 1–7), each volunteer kept a protocol and diary on food in-

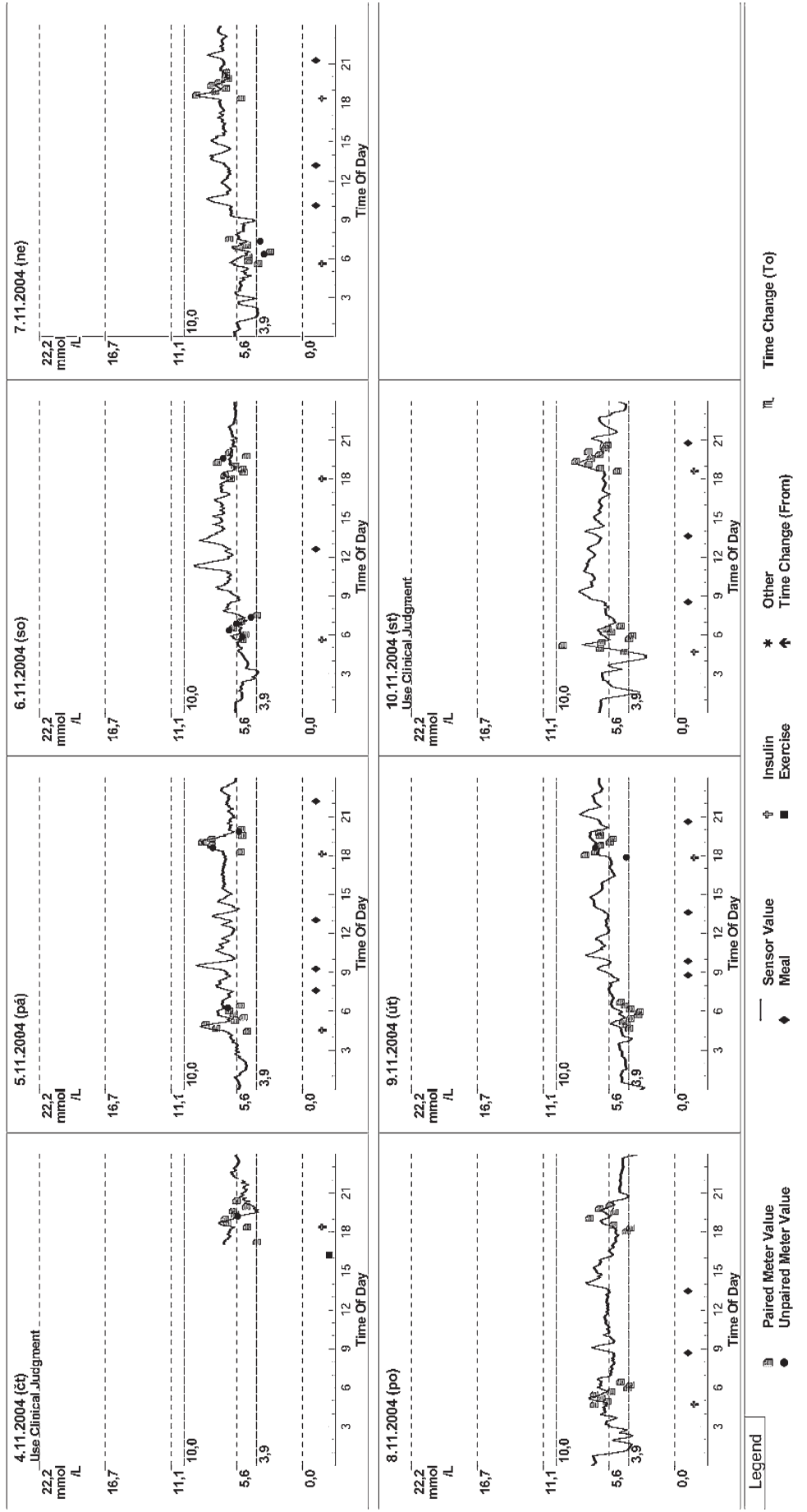


FIG. 1. Outcomes from the CGMS Solutions Software obtained from one healthy volunteer over the course of days 0–6. Uninterrupted function of the sensor and frequent plasma glucose monitoring at breakfast and dinner times may be recognized.

take, exercise, results of self-monitoring, and function of the CGMS. At least two checkups were performed by a physician. On days 8–12 the sensor was withdrawn. Sensor insertion sites were inspected for traces of infection, allergy, and/or other irritation, and a photograph of the site of insertion was made.

Medtronic MiniMed Solutions Software and Hypoguard Glucobalance™ software were used to download the data from the CGMS monitors (Fig. 1) and Advance glucometers, respectively, into a PC. All transferred data were revised, manually corrected, and/or completed according to protocols and diaries. Data analysis (days 1–7) was performed by means of Medtronic MiniMed Solutions Software and Microsoft (Redmond, WA) Excel®.

RESULTS

A total of 140 sensor-days were evaluated (Table 1).

The uninterrupted sensor function (288 readings/24 h) was found in 117 sensor-days (83.6%). A reduction of readings appeared in 23 sensor-days (16.4%) as a result of CGMS mishandling by subjects (5 sensor-days, 3.6%), damaged connecting cable (7 sensor-days, 5%), sensor failure documented by input signal of glucose drop (8 sensor-days, 5.7%), or uncertain factors (3 sensor-days, 2.1%). In three last cases, unexplained shift of timing could be seen in the Solutions Software Report (Fig. 2). In 1 day 289 readings were registered.

The MAD was always <28% (Fig. 3). The correlation coefficient for all pairs was $r = 0.79$ (see Fig. 4 for details).

Neither the mean sensor glucose concentrations nor their standard deviations showed any substantial change during the 7-day period of observation (Figs. 5 and 6). There was no difference between the MAD of sensors inserted 3 and 18 months beyond the expiry date (Fig. 7).

There were three local adverse reactions: itching (subject 4) since day 3 without skin eruptions resulting in unwilling sensor removal, slight pain initiating with the sensor insertion (subject 13), and redness in subject 20

assessed as allergy due to adhesive tape. No traces of infection could be seen after the sensor removal (Figs. 8–13).

DISCUSSION

Experience with the CGMS under various circumstances has been described by many authors.^{11–15} However, in accuracy-oriented studies,^{16–22} little attention was paid to the core questions of this paper.

The surprisingly good results in this trial are comparable with observations of others: the sensor was successfully used for several days in 10 children²³ and for 5 days in 10 adults with type 1 diabetes, 38 ± 12 years old, showing their ISF glucose concentrations up to 21.0 mmol/L (mean plasma glucose 7.4 ± 1.8 mmol/L).⁸

In June 2006, subsequent to the trial reported here, we have inserted two sensors with expiry date in November 2003, and, using a transmitter and Paradigm® 722 insulin pump (Medtronic Minimed), one sensor was functioning for 6 days, and the other functioned for only 1 day (hemorrhage).

As a result of these encouraging outcomes two questions arise, targeting the Medtronic MiniMed device: (1) Why is the product labeled as having a 6-month shelf life? (2) Why is the product labeled for a 3-day usage?

Dr. John Mastrototaro, the head of the Sensor Business, and Andy Hayes, Director of Marketing, Medtronic MiniMed, gave the following comments (personal communication, June 2005):

Why 6-month shelf-life?

The 6 month shelf-life was based upon testing we conducted to verify no loss of sensor sensitivity over time when stored in a controlled environment, either refrigerated or room temperature.

We are required by the regulatory bodies to provide a specific shelf-life. We conduct proper testing that validates to the minimum level we believe is proper to introduce the product. If we want to extend the time length, we then begin additional testing that allows us to validate longer pe-

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF INDIVIDUAL SUBJECTS, CGMS MONITORS, AND SENSORS AS WELL AS NUMBER OF SENSOR READING, LOCAL ADVERSE REACTIONS, AND CAUSES OF FAILURES

Subject		CGMS monitor		Sensor			Number of ISF glucose values per day							Local adverse reactions	Reduction of readings due to		
Number	Sex	Age (years)	Number	Expiry date ^a	Insertion date ^a	Removal date ^a	Day after expiry	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Sum		
1	F	21	1	6/30/04	10/19/04	10/26/04	111	288	288	288	288	288	288	245	1,973	0	Person
2	F	22	2	6/30/04	10/19/04	10/26/04	111	288	288	288	288	288	288	244	1,972	0	Person
3	M	25	3	6/30/04	10/19/04	10/26/04	111	279	227	288	282	283	105	53	1,517	0	Cable
4	F	25	4	6/30/04	10/19/04	10/26/04	111	288	288	288	288	288	288	194	1,922	Itching	Person
5	F	31	4	6/30/04	10/27/04	11/4/04	119	288	288	286	289	288	288	288	2,015	0	?
6	F	21	2	6/30/04	10/27/04	11/4/04	119	288	288	288	288	288	288	288	2,016	0	
7	M	20	1	6/30/04	10/27/04	11/4/04	119	288	288	288	288	288	288	288	2,016	0	
8	F	23	3	6/30/04	10/27/04	11/4/04	119	288	288	288	288	288	288	288	2,016	0	
9	F	25	2	4/30/03	11/4/04	11/12/04	554	288	288	288	288	288	288	288	2,016	0	
10	F	21	4	4/30/03	11/4/04	11/12/04	554	288	288	288	288	288	288	288	2,016	0	
11	M	22	3	4/30/03	11/4/04	11/12/04	554	288	288	288	288	288	288	131	1,859	0	Sensor
12	F	25	1	4/30/03	11/4/04	11/12/04	554	288	288	288	288	288	288	288	2,016	0	
13	F	21	1	4/30/03	11/12/04	11/18/04	562	288	288	288	288	288	288	288	1,440	Pain	Sensor
14	M	23	4	4/30/03	11/12/04	11/23/04	562	288	288	288	288	288	288	284	1,436	0	Person, ?
15	F	25	2	4/30/03	11/12/04	11/19/04	562	288	288	288	185	288	276	195	1,808	0	Cable, sensor
16	M	24	3	4/30/03	11/12/04	11/18/04	562	288	288	288	288	88	288	266	1,240	0	Sensor
17	F	21	2	4/30/03	11/23/04	12/2/04	573	288	288	288	288	288	288	288	1,994	0	Sensor
18	F	20	1	4/30/03	11/23/04	12/2/04	573	288	288	288	288	288	288	288	2,016	0	
19	M	23	3	4/30/03	11/23/04	12/4/04	573	288	288	288	288	288	288	288	2,016	0	
20	F	30	4	4/30/03	11/24/04	12/2/04	574	286	288	288	288	288	288	288	2,014	Redness	?
Sum								5,461	5,411	5,758	5,652	5,555	4,989	4,492	37,318		

^aMonth/day/year.

Sensor Data

ID: 005

Legend

Date/Time	ISAG	VCTR	Meter Value (mmol/L)	Slope	Offset	Value Isig	Sensor Value (mmol/L)	User Events	System Events	Alarms
31 × 2004 16:40	27.50	-0.765		4.4	3	27.40	5.9			
31 × 2004 16:45	27.00	-0.750		4.4	3	26.60	5.7			
31 × 2004 16:50	27.40	-0.754		4.4	3	26.50	5.7			
31 × 2004 16:56	26.50	-0.839		4.4	3	27.30	5.9			
31 × 2004 17:00	26.50	-0.814		4.4	3	26.40	5.7			
31 × 2004 17:05	27.30	-0.745		4.4	3	26.70	5.7			
31 × 2004 17:10	26.40	-0.782		4.4	3	26.60	5.7			
→ 31 × 2004 17:15	26.70	-0.734		4.4	3	26.50	5.7			
→ 31 × 2004 17:19				4.4	3	27.20	5.8			
→ 31 × 2004 17:20	26.60	-0.739			3					
→ 31 × 2004 17:24				4.3	3	27.20	5.8			
→ 31 × 2004 17:25	26.50	-0.775								
→ 31 × 2004 17:29	27.20	-0.750		4.3	3	27.00	5.8			
31 × 2004 17:34	27.20	-0.787		4.3	3	27.10	5.8			
31 × 2004 17:39	27.00	-0.045		4.3	3	26.60	5.8			
31 × 2004 17:44	27.10	-0.905		4.3	3	26.50	5.7			
31 × 2004 17:49	26.50	-0.535		4.3	3	25.00	5.3			
31 × 2004 17:54	26.50	-0.774		4.3	3	25.40	5.4			

FIG. 2. Data report from Medtronic Minimed Solutions Software (subject 5). Arrows show the unexplained shift of timing (a possible cause of reduction of number of readings). ISIG, input signal of glucose (electrical current that the sensor sends to the monitor measured in nanoamperes); VCTR, voltage counter transfer ratio (electrical voltage characteristic associated with the sensor, measured in volts).

riods. Once all the proper steps are taken, we can introduce the changed label to the market. We want to extend shelf-life label and are in the process of collecting data to allow us to validate this. I do not have an expected time frame for this testing to be

completed nor the potential new shelf-life label that we may obtain.

Why 3-day use?

The 3 day life was determined based upon our prior art from infusion sets and the like. We recognize sensors may work longer than 3 days in vivo, and we will be conducting controlled studies in the future to demonstrate this. We will also need to show that the risk of infection/irritation at the insertion site does not increase to an unacceptable level with prolonged use.

Dr. Buckingham, at Stanford Hospital, conducted a trial of 7-day sensor use. The results were presented at the EASD in the past 2 years. The end-points of that trial were focused on product longevity and observation of possible side effects. However the study was not powered with enough patients to provide definitive results that

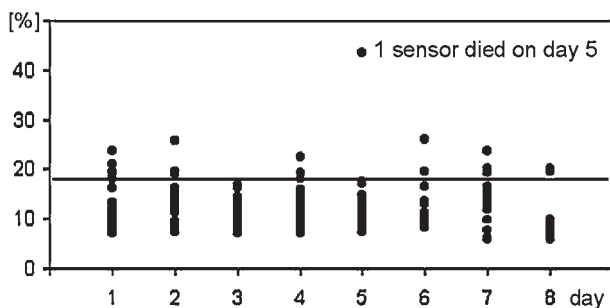


FIG. 3. Percentage of the MAD Advance glucometer-CGMS sensor over the course of days 1-7 in a group of 20 volunteers. The horizontal line shows the limit for the MAD (18%) as it is defined in the CGMS manual.

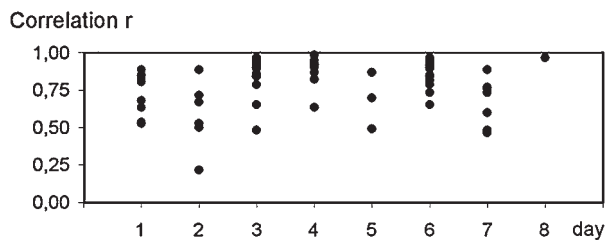


FIG. 4. Correlation between Advance glucometer and CGMS sensor over the course of days 1–7.

would put to rest the issue of site infection and/or irritation. That is work that will need to be done in the future.

Our baseline for the time a product can be left in the subcutaneous space is the infusion sets. That work was originally based on guideline by the U.S. Centers for Disease Control [and Prevention] (CDC); they published recommendations for i.v. [intravenous] catheters. Since we cannot find any other authoritative recommendations, we accepted this and use this as documentation for our product label. If we choose to pursue labeling for longer periods, we will need to perform the research and document to the regulatory authorities that this change is clinically proven.

The performance and accuracy of commercial continuous glucose monitors exhibit significant discrepancy, especially in the hypoglycemic range (see Fig. 1 in Klonoff²⁴ and Fig. 1 in Buckingham²¹). If the sensors are stored beyond the shelf lifetime or used longer than the operational lifetime, the degradation of enzyme layer might be accelerated to be unable

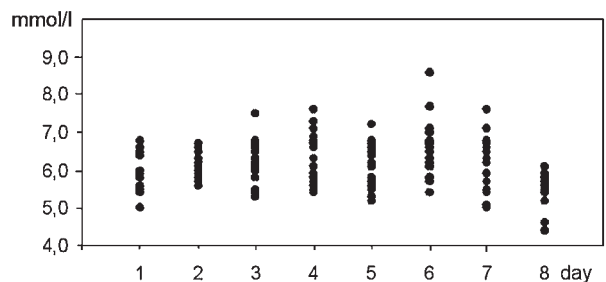


FIG. 5. CGMS mean glucose values over the course of days 1–7 in a group of 20 volunteers.

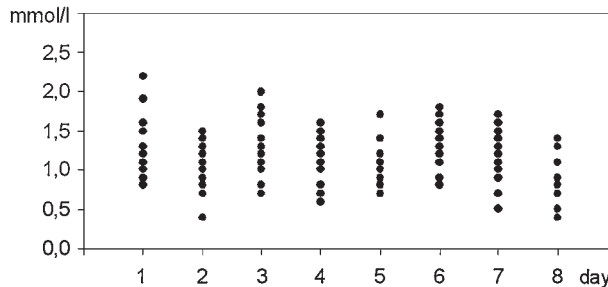


FIG. 6. CGMS standard deviations of mean glucose values over the course of days 1–7 in a group of 20 volunteers.

to respond properly (i.e., not enough sensitivity). This could become a serious risk leading to the higher possibility of false alarms to control the hypoglycemic conditions and to lower the possibility of detecting the hyperglycemic conditions.

In this study, the experiments were done only with healthy volunteers who do not have noticeable hypo- or hyperglycemia. Most of the sensor readings were found in the reference range (below 10 mmol/L) so that the consumption of enzyme in the sensor did not need to be so high as it would be with higher glucose concentrations. To address this, we have started similar investigations in persons with diabetes.

However, from the statements above, one may recognize that the key factor for the sensor insertion period is not the sensor function but the potential danger of local complications, particularly of infection. Nevertheless, there is no evidence-based proof supporting an obligatory withdrawal of a functioning sensor after

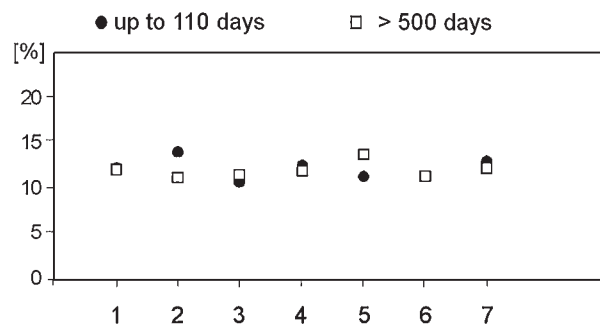


FIG. 7. Mean MAD Advance glucometer–sensor CGMS over the course of 7 days in a group of eight sensors inserted 111–119 days and in a group of 12 sensors inserted 554–574 days beyond their expiry date.



FIG. 8. Sensor immediately after being withdrawn on day 8. There are remnants of adhesive tape but no traces of infection at the site of insertion.



FIG. 10. Sensor removed on day 9. Slight redness of the skin.

72 h of its use. In this study, no traces of infection at insertion sites could be recognized in any of 20 healthy volunteers, probably because of careful skin disinfection before insertion. Two slight allergic reactions from adhesive tape were recognized. The main complaints of volunteers were some difficulties in showering.

On the other hand, it is known from other independent observations that a sensor had to be withdrawn and replaced immediately after insertion because of various reasons as hemorrhage, pain, etc. In this study, sensors failed on 11 days (of 140 days), including unrecognized reasons on 3 days (which always appeared with monitor number 4). It is difficult to decide whether the source of these failures (and simi-

larly of 289 readings per day in subject 5) was the monitor, the Solutions Software, the connecting cable, or the sensor.

It seems to be difficult to define an exact recommended insertion period. A careful awareness of sensor function checked by means of input signal of glucose and by means of the Minimed Solutions Software and routine daily inspections of the insertion site could result in an appropriate approach.

Hence, neither the expiry date nor the recommended 3-day period of use limits the reliable function of a CGMS sensor. Having been properly stored, sensors were found to function as long as 18 months after the expiry date



FIG. 9. Sensor removed on day 8. No traces of infection.



FIG. 11. Sensor removed on day 9. Remnants of adhesive tape removed.



FIG. 12. Sensor removed on day 8. Slight traces of allergy due to adhesive tape.

and mostly for at least 7 days after their insertion. There were no serious complications at the site of insertion, except two slight allergic reactions due to adhesive tape and one complaint of slight pain. So, prolongation of shelf-life label and insertion time of CGMS sensors beyond 6 months and 3 days, respectively, appears to be reasonable.

The practical information here can be useful for clinicians and research teams²⁵ with some confidence, for instance, in case of having to rely on the expired sensors or to keep the sensors with the patients longer than their labeled operation lifetime. Further similar studies are in progress to assess the present recommendations in persons with diabetes with extreme plasma glucose concentrations.



FIG. 13. Sensor removed on day 9. Slight redness of the skin.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by grant IGA NR 7825-3, Ministry of Health, Czech Republic.

REFERENCES

1. Mastrototaro JJ: The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Pediatr Endocr Metab* 1999;12:751–758.
2. Gross TM, Mastrototaro JJ: Efficacy and reliability of the Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2000;2:19–26.
3. Bode BW: Clinical utility of the Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2000;2:35–41.
4. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV: Limitation of conventional methods of selfmonitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1858–1862.
5. Sandler CE, Einhorn D: Office logistics: implementation of the continuous glucose monitoring system in clinical practice. *Diabetes Technol Ther* 2000;2:89–91.
6. Rebrin K, Steil GM: Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements? *Diabetes Technol Ther* 2000;2:461–471.
7. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P: A pilot study of the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care* 2001;24:2030–2034.
8. Mlčák P, Fialová J, Trnková K, Chlup R: A continuous glucose monitoring system (CGMS)—a promising approach for improving metabolic control in persons with type 1 diabetes mellitus treated by insulin pumps. *Biomed Papers Med Fac Univ Palacký Olomouc Czech Repub* 2004;148:33–38.
9. Chlup R, Jelenová D, Chlupová K, Zapletalová J, Bartek J: Function and accuracy of glucose sensors beyond their stated expiry date [abstract 560]. *Diabetes* 2005;54(Suppl 1):A138.
10. Chlup R, Payne M, Zapletalová J, Komenda S, Doubravova B, Reznickova M, Chlupova L, Seckar P: Results of selfmonitoring on glucometer systems Advance and Optium in daily routine. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czech Repub* 2005;149:127–139.
11. Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ: Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;46:183–190.
12. Gross TM, Bode BW, Einhorn D, Kayne DM, Reed JH, White NH, Mastrototaro JJ: Performance evaluation of the MiniMed® Continuous Glucose Monitoring System during patient home use. *Diabetes Technol Ther* 2000;2:49–56.
13. Broz J, Andel M: Continuous glucose monitoring can

- help to decrease frequency of symptomatic hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes treated with CSII in long term follow-up [abstract]. *Diabetes* 2002;45:480.
14. De Block CEM, Keenoy BM, Van Gaal LF, Rogiers P: Continuous glucose monitoring in a medical intensive care unit [abstract]. *Diabetologia* 2005;48:A48.
 15. Donicova V, Pallayova M, Donic V: Clinical utility of the continuous glucose monitoring system in intensified insulin treated patients [abstract]. *Diabetologia* 2005;48:A50.
 16. Gardrud LM, Block JM, Kunselman BL, Wilson DM, Buckingham BA: Functionality of the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in young children with type 1 diabetes [abstract]. *Diabetes* 2004;53:1931.
 17. Ginsberg BH: How accurate are accuracy measurements of continuous glucose sensing? *Diabetes Technol Ther* 2005;7:673–674.
 18. Kollman C, Wilson DM, Wysocki T, Tamborlane WV, Beck RW: Limitations of statistical measures of error in assessing the accuracy of continuous glucose sensors. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:665–672.
 19. Shin J, Karderian S, De Leon R: Assessing the accuracy of glycemic trends and identifying hypoglycemia using the continuous glucose monitoring system [abstract]. *Diabetes* 2004;53:1943.
 20. Crowe DJ, Klonoff DC: Time synching of time sinking? *Diabetes Technol Ther* 2005;7:663–664.
 21. Buckingham B: Hypoglycemia detection, and better yet, prevention, in pediatric patients. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:792–796.
 22. The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group: Accuracy of newer-generation home blood glucose meters in a Diabetes Research in Children Network (DirecNet) inpatient exercise study. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:675–680.
 23. Buckingham B, Kunselman B, Wong L, Istok E, Leach J, Purvis R: Extended use of a new glucose sensor with wireless data transmission: the next generation CGMS [abstract 243]. *Diabetologia* 2004;47(Suppl 1):A93.
 24. Klonoff DC: A review of continuous glucose monitoring technology. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:770–775.
 25. Chlup R, Jelenová D, Kudlová P, Chlupová K, Bartek J, Zapletalová J, Langová K, Chlupová L: Continuous glucose monitoring—a novel approach to the determination of the glycaemic index of foods (DEGIF 1). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:68–74.

Address reprint requests to:

Rudolf Chlup, M.D.

Associate Professor of Medicine

Institute of Physiology and IInd

Department of Medicine

Teaching Hospital and Faculty of Medicine

Palacký University

Olomouc, 779 00 Czech Republic

E-mail: rudolf.chlup@fnol.cz

GLYKEMICKÝ INDEX HOŘKÉ ČOKOLÁDY, OVOCNÉHO JOGURTU, JABLEČNÉ PŘESNÍDÁVKY A RÝŽOVÝCH CHLEBÍČKŮ U ZDRAVÝCH OSOB

*Rudolf Chlup^{1,2}, Jana Zapletalová³, Daniela Jelenová⁴, **Karolína Chlupová^{1,6}**, Josef Bartek⁵, Jarmila Řehořová⁷*

¹ Ústav fyziologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci,

² II. Interní klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci,

³ Ústav biofyziky Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci,

⁴ Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci,

⁵ Ústav lékařské chemie a biochemie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci,

⁶ Institute of Diabetes „G. Katsch“, Karlsburg, Germany,

⁷ Útvar náměstkyně pro ošetrovatelskou péči, Fakultní nemocnice Olomouc, Česká republika.

SOUHRN

Glykemický index (GI) je ukazatel, který srovnává hyperglykemizující schopnost určité potraviny a čisté glukózy. Cílem této studie bylo zjistit GI u 4 nahodile vybraných tuzemských druhů potravin. Ve skupině 20 dobrovolníků byly u každého s každou potravinou provedeny 3 testy ke stanovení GI, vypočten průměr a výsledný GI testované potraviny byl určen jako průměr ze 20 glykemických indexů jednotlivých dobrovolníků: GI hořké čokolády Studentská pečeť (43,6 ± 4,95 %), dětské jablečné přesnídávky HAMI (46,1 ± 4,78 %), rýžových chlebiček Racio (76,4 ± 4,41 %) a ochuceného jogurtu Revital jahoda (43,2 ± 4,51 %). Jsou žádoucí další studie.

KLÍČOVÁ SLOVA: glykemický index potravin, terapeutická edukace, glukometr, nutriční, CGMS.

GLYCAEMIC INDEX OF DARK CHOCOLATE, STRAWBERRY YOGHURT, APPLE BABY FOOD AND PUFFED RICE SQUARES IN HEALTHY PERSONS

SUMMARY

Glycaemic index (GI) is a measure of the food power to raise plasma glucose in comparison to pure glucose. The aim of this study was to determine the GI of four by chance selected domestic food products. In a group of 20 volunteers every food was tested three times in each person - the mean GI for each person was calculated and the final GI of each food was calculated as an average of 20 volunteer's GI's: GI of dark chocolate "Studentska pecet" (43,6 ± 4,95 %), apple baby food "HAMI" (46,1 ± 4,78 %), puffed rice squares "Racio" (76,4 ± 4,41 %) and strawberry yogurt "Revital" (43,2 ± 4,51 %). Further studies are necessary.

KEY WORDS: Glycaemic index of foods, therapeutic education, glucometer, nutrition, CGMS.

Úvod

Glykemický index (GI) je ukazatel, který srovnává hyperglykemizující schopnost určité potraviny a čisté glukózy (2, 14). Podle zásad správné výživy jsou obecně doporučovány potraviny s nízkým glykemickým indexem, neboť napomáhají udržování euglykemie a normálního spektra lipoproteinů

(3, 11, 13, 19, 25), ovlivňují inzulínovou rezistenci (24) a snižují koronární riziko (18). Kromě toho prodlužují pocit nasycenosti (1).

U mnoha tuzemských i zahraničních potravin však dosud není glykemický index stanoven a nemůže být proto součástí nutričních tabulek. Ani metodika stanovení GI není ve světě vždy jednotná. Zjišťované hodnoty GI mají velkou inter- i intraindividuální variabilitu. Z těchto důvodů je za podpory Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví ČR řešen projekt DEGIF (Determination of Glycaemic Index of Foods, IGA NR 7825 - 3). Předkládané výsledky jsou jedním z jeho výstupů.

CÍL

Cílem této studie bylo zjistit glykemický index vybraných tuzemských druhů potravin (hořké čokolády s rozinkami, arašidy a želé Studentská pečeť, ovocného jogurtu Revital jahoda, jablečné přesnídávky Hami a rýžových chlebiček Racio) u zdravých osob.

METODA

TESTOVANÉ POTRAVINY

K testování byly nahodile vybrány potraviny ze čtyř různých skupin: čokoláda, ovoce, rýžové výrobky a mléčné produkty (Tab. 1). Jako standard byl použit 20 % roztok glukózy ve vodě. Jednotlivé porce byly profesionálně připraveny tak, aby každá obsahovala 50 g sacharidů s chybou nepřesahující 10 %.

Tab. 1
OBSAH ŽIVIN A ENERGIE V TESTOVANÝCH POTRAVINÁCH

Potravina	Porce [g]	Sach [g]	Proteiny [g]	Tuky [g]	Energie [kJ]
Glukóza 20%	250,0	50	0	0	850,0
Hořká čokoláda	91,9	50	5,9	24,3	1898,0
Jablečná přesnídávka	277,8	50	0,6	0,6	883,6
Rýžové chlebičky	60,3	50	4,8	0,7	958,9
Ovocný jogurt	312,5	50	10,6	6,6	1287,6

TESTOVANÉ OSOBY

Do studie bylo zapojeno 20 zdravých dobrovolníků z řad studentů Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci ve věku 20 - 30 let, BMI $22 \pm 3,1$, kteří byli testováni ve skupinách v období od 24. 10. do 1. 12. 2004.

USPOŘÁDÁNÍ STUDIE

1. Každý dobrovolník byl vybaven glukometrem Advance, Hypoguard, dostal 150 proužků Microdraw a byl zacvičen v selfmonitorinku a ve vedení protokolu.
2. Každému byl do podkoží hýždě zaveden senzor CGMS (Medtronic - Minimed), který byl ponechán po celou dobu testování (8 dní).

3. Každý obdržel 3 porce glukózy a každé testované potraviny (15 porcí celkem) a osmidenní standardní plán jejich konzumace, vždy ke snídani a k večeři (Tab. 2).

Tab. 2
ČASOVÝ PLÁN TESTŮ S JEDNOTLIVÝMI POTRAVINAMI. KAŽDÁ POTRAVINA TESTOVÁNA 3X

Den	1	2	3	4	5	6	7	8
Snídaně		Glu	Rýž. chleb.	Čoko	Jabl. přes.	Jogurt	Glu	Rýž. chleb.
Večeře	Čoko	Jabl. přes.	Jogurt	Glu	Rýž. chleb.	Čoko	Jabl. přes.	Jogurt

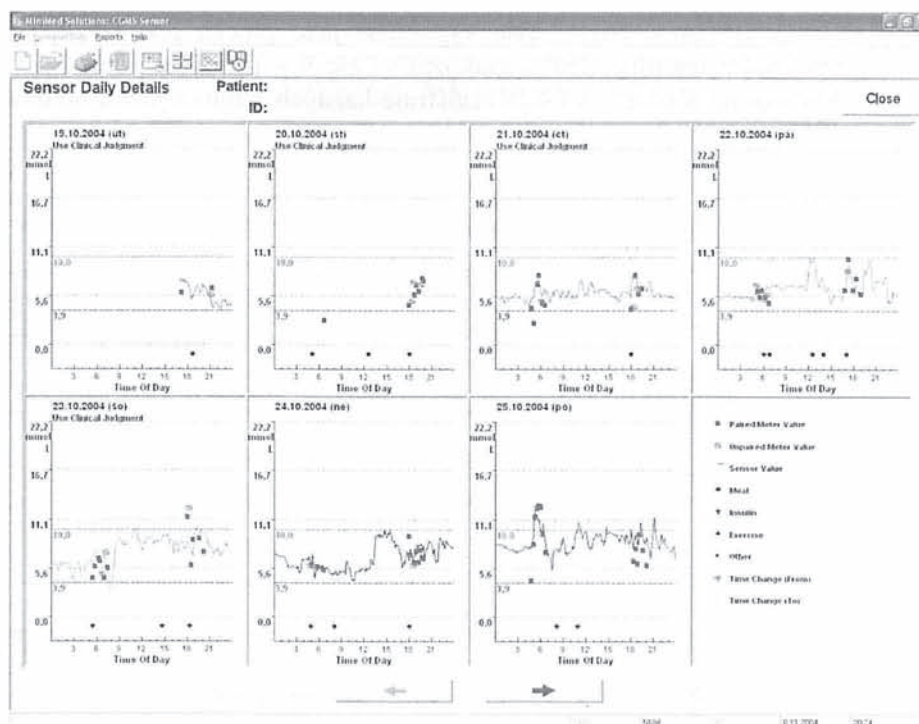
4. Edukace dobrovolníků (17) probíhala ve skupinách a byla zaměřena na následující zásady:
- před začátkem testu změřit glykémii (čas 0) a další měření provádět v čase 15 - 30 - 45 - 60 - 75 - 90 - 105 - 120 min po začátku konzumace; všechny hodnoty P - glukózy ihned zadat do monitoru CGMS a zapsat do protokolu; ke snídani a k večeři jíst pouze testovanou potravinu, kterou možno zapít 300 ml tekutiny;
 - během noci a 4 hodiny před začátkem večeře nic nejíst, hodinu před testem nic nepít a 2 hodiny po jídle (během měření) nic nejíst a nepít, hodinu před testem nic nepít;
 - po celý týden neměnit dobu snídaně a večeře ani pohybový režim;
 - odchylky od stanovených zásad poznačit do protokolu;
5. Po skončení stanoveného plánu byla data z glukometrů a z monitorů CGMS (Obr. 1) převedena do počítače k dalšímu zpracování.

Obr. 1

VÝSTUP Z MONITORU CGMS: GLYKEMIE V PRŮBĚHU 7 DNÍ U JEDNOHO PROBANDA (REGISTROVÁNO 288 HODNOT / 24 H)

CGMS

Záznam z počítače



VÝPOČET GI

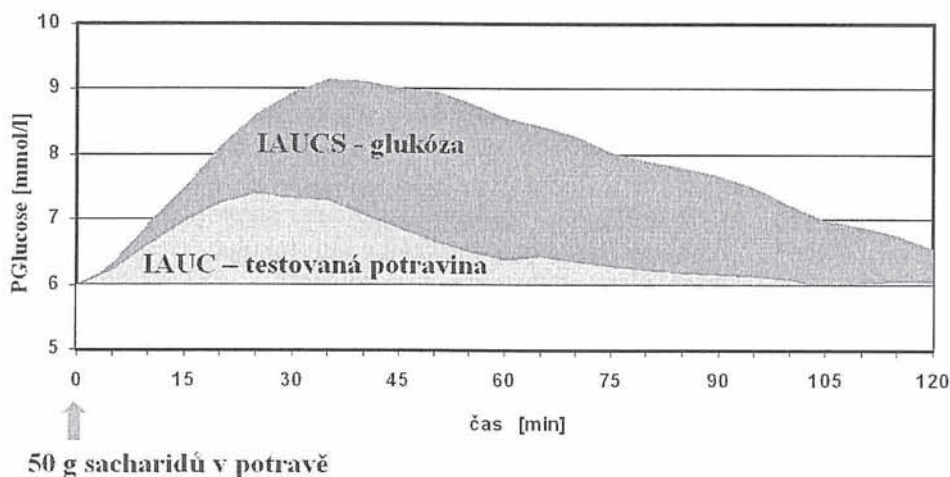
GI se vypočítá jako procentuální podíl plochy pod glykemickou křivkou po požití zkoumané potraviny (Incremental Area Under the Curve - IAUC) a plochy pod glykemickou křivkou po požití standardní potraviny (IAUCS). V každé potravíně musí být obsaženo 50 g vstřebatelných (hyperglykemizujících) sacharidů. Hodnota GI se vyjadřuje v procentech.

V naší studii jsme ke stanovení glykemických indexů potravin použili souběžně dvou metod, jejichž spolehlivost a srovnatelnost byla prokázána (7).

- **KLASICKÁ METODA.** IAUC byla stanovena geometricky pomocí devíti hodnot koncentrace glukózy v kapilární plasmě zjištěné na glukometru Advance v čase 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 a 120 min. Začátek konzumace jídla je čas 0 (Obr. 2).

Obr. 2

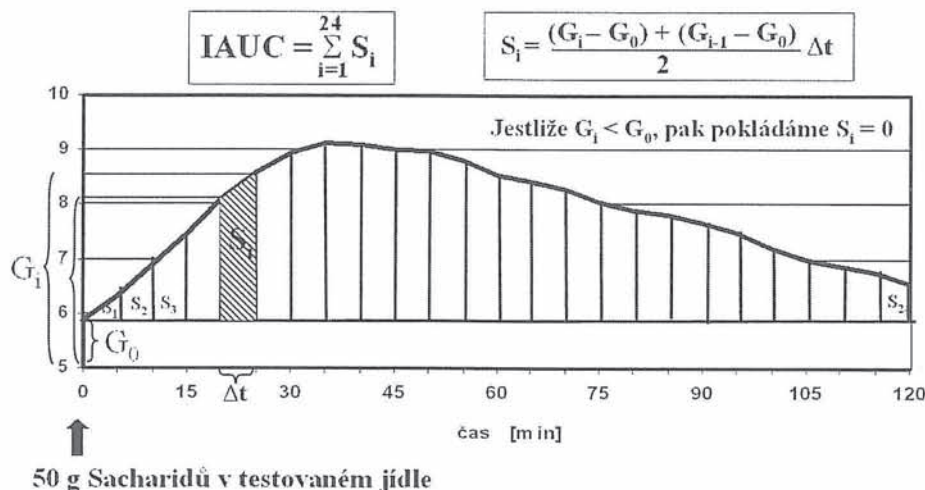
HYPERGLYKEMIZUJÍCÍ ÚČINEK TESTOVANÉ POTRAVINY VS HYPERGLYKEMIZUJÍCÍ ÚČINEK GLUKÓZY. GLYKEMICKÝ INDEX POTRAVINY SE VYPOČÍTÁ JAKO POMĚR PLOCHY POD KŘIVKOU POTRAVINY A PLOCHY POD KŘIVKOU GLUKÓZY



- **NOVÁ METODA.** IAUC byla vypočtena jako plocha pod křivkou koncentrace glukózy v intersticiální tekutině (ISF - glukóza) v čase 0 - 120 min. pomocí CGMS (Continuous Glucose Monitoring System). CGMS registruje každých 5 minut jednu hodnotu ISF glukózy, t. j. během 120 min 24 hodnot ISF - glukózy (Obr. 3).

Obr. 3

METODIKA VÝPOČTU PLOCHY POD KŘIVKOU (PLOCHA JE VYPOČTENÁ JAKO SOUČET PLOCH LICHOBĚŽNÍKŮ)



Glykemický index zkoumané potraviny se u obou metod vypočte podle vzorce:

$$GI = \frac{IAUC}{\frac{1}{3}(IAUCS_1 + IAUCS_2 + IAUCS_3)} \times 100 [\%]$$

IAUC - Incremental Area Under the glucose response Curve - oblast mezi glykemickou křivkou po požití testované potraviny a rovnoběžkou s osou x jdoucí výchozím bodem křivky;

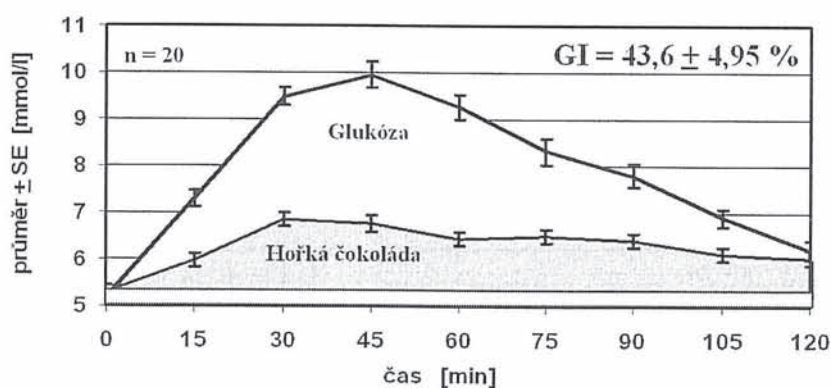
IAUCS obdobná oblast po požití standardu (glukózy) - byla vypočítávána jako průměr ze tří měření v různých dnech.

U každého dobrovolníka byla každá potravina testována třikrát. Z každého měření byl vypočten její glykemický index a z těchto tří hodnot GI byl u každého jednotlivce vypočítán průměr. Závěrem byl glykemický index testované potraviny určen jako průměr ze 20 průměrných glykemických indexů jednotlivých dobrovolníků. Glykemické indexy jednotlivých testovaných potravin byly porovnány pomocí statistického programu SPSS v. 10. 1.

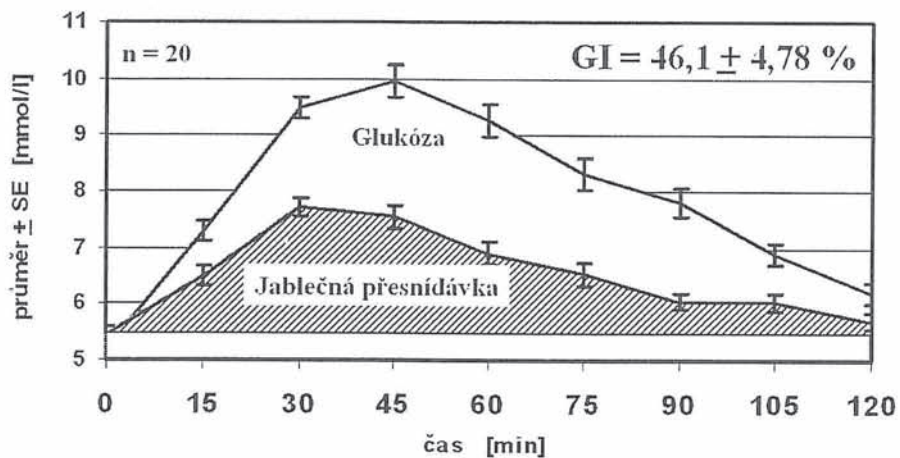
VÝSLEDKY

Ve skupině 20 dobrovolníků bylo s každou potravinou provedeno 60 testů, tedy celkem 300 testů. Při hodnocení výsledků klasické metody bylo nutno pro neúplnost vyřadit 15 testů. Výsledky ze zbývajících 285 testů ukazuje Obr. 4 (hořká čokoláda), Obr. 5 (dětská jablečná přesnídávka Hamí), Obr. 6 (rýžové chlebičky Racio) a Obr. 7 (ochucený jogurt Revital jahoda).

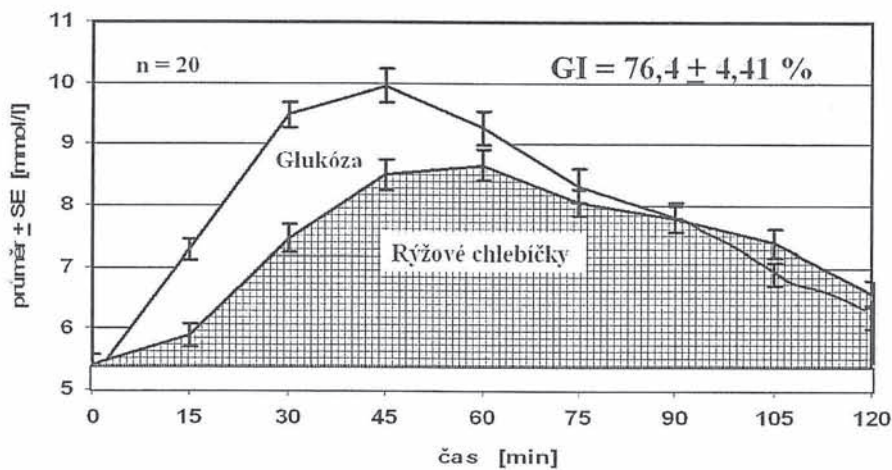
Obr. 4
HYPERGLYKEMIZUJÍCÍ ÚČINEK A GLYKEMICKÝ INDEX HOŘKÉ ČOKOLÁDY STUDENTSKÁ PEČEŤ



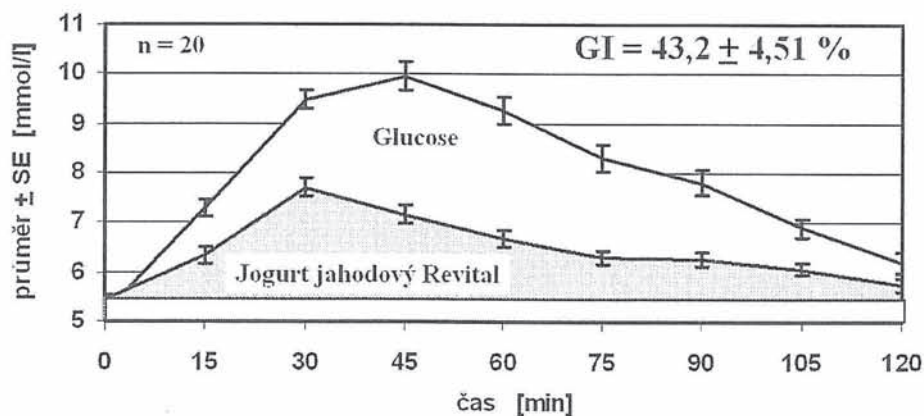
Obr. 5
HYPERGLYKEMIZUJÍCÍ ÚČINEK A GLYKEMICKÝ INDEX DĚTSKÉ JABLEČNÉ PŘESNÍDÁVKY HAMI



Obr. 6
HYPERGLYKEMIZUJÍCÍ ÚČINEK A GLYKEMICKÝ INDEX RÝŽOVÝCH CHLEBÍČKŮ RACIO



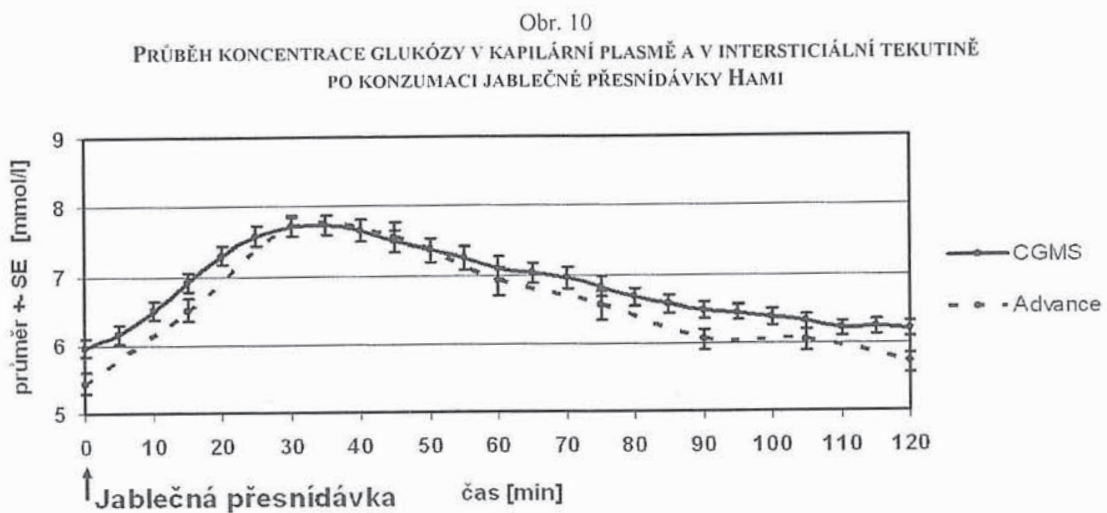
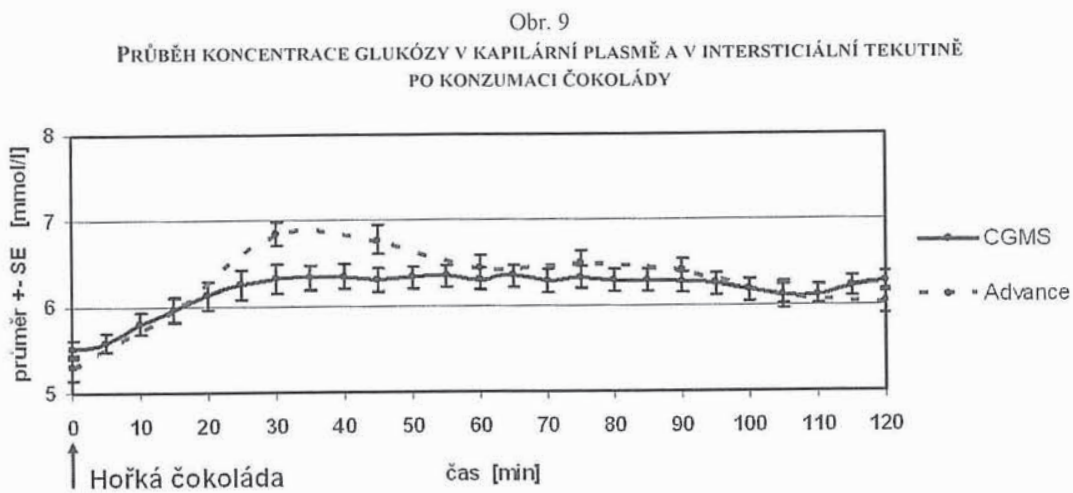
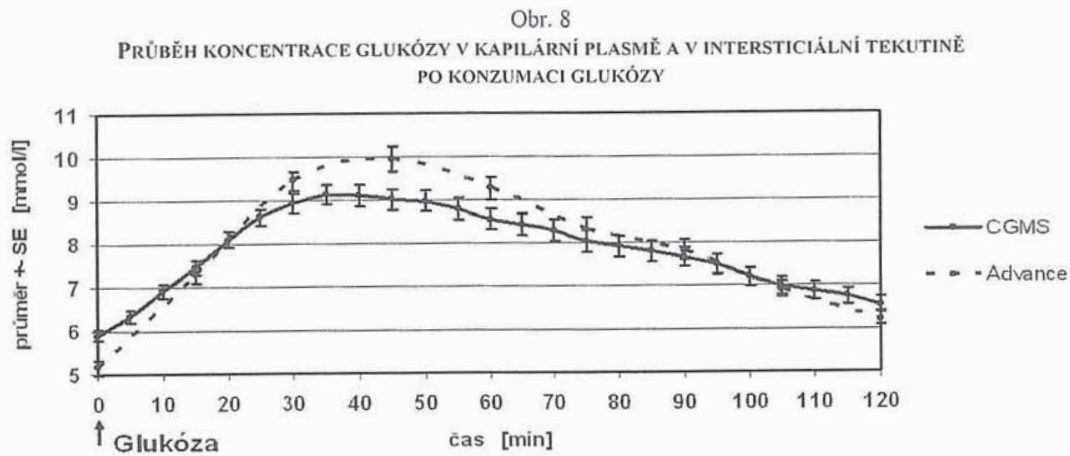
Obr. 7
HYPERGLYKEMIZUJÍCÍ ÚČINEK A GLYKEMICKÝ INDEX OCHUCENÉHO JOGURTU REVITAL JAHODA



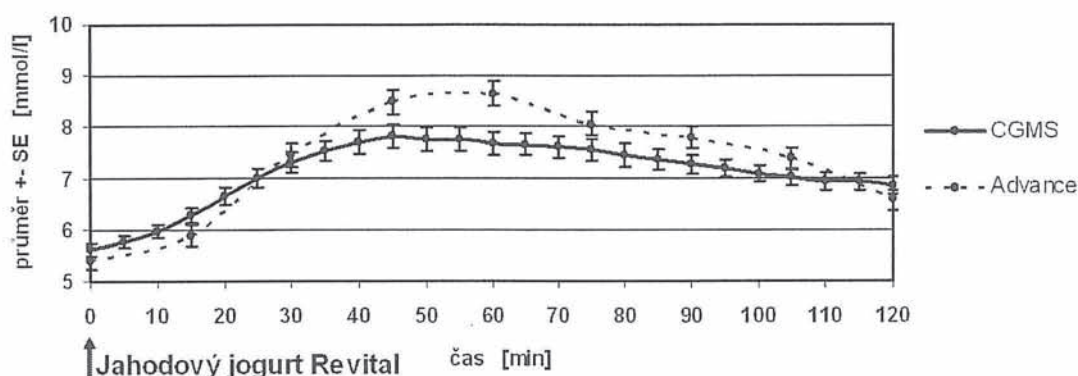
Mezi glykemickým indexem glukózy a rýžových chlebiček Racio nebyl signifikantní rozdíl ($p > 0,01$). Ani při vzájemném porovnání glykemických indexů hořké čokolády, jablečné přesnídávky a

ochuceného jogurtu nebyly zjištěny žádné rozdíly ($p > 0,01$). Naproti tomu glykemický index každé z těchto tří potravin byl signifikantně menší než glykemický index glukózy a než glykemický index rýžových chlebičků ($p < 0,01$).

Průběh koncentrace glukózy v kapilární plasmě a intersticiální tekutině u vybraných potravin ukazuje Obr. 8 až 11.



Obr. 11
PRŮBĚH KONCENTRACE GLUKÓZY V KAPILÁRNÍ PLASMĚ A V INTERSTICIÁLNÍ TEKUTINĚ
PO KONZUMACI JOGURTU REVITAL JAHODA



DISKUSE

V posledních desetiletích se glykemickým indexem potravin a jeho přínosem pro sestavování racionálních dietologických doporučení zabývala řada autorů (3, 5, 12, 14, 15, 16, 23, 26). Odmítavý či rezervovaný postoj k tomuto ukazateli je spíše výjimkou (22).

V roce 1999 doporučily renomované organizace (Světová zdravotnická organizace, FAO, ADA), aby se glykemický index potravin stal součástí nutričních tabulek a aby byly preferovány potraviny s nízkým glykemickým indexem (8). Byly publikovány tabulky s glykemickými indexy více než 600 různých potravin (9).

Podle těchto indexů mohou být potraviny rozděleny do tří skupin:

- potraviny s nízkým glykemickým indexem ($GI \leq 55 \%$),
- potraviny se středním glykemickým indexem ($GI = 56 \% - 69 \%$),
- potraviny s vysokým glykemickým indexem ($GI \geq 70 \%$).

Přes tato doporučení se dosud u většiny potravin v evropských zemích včetně České republiky a Slovenské republiky nutriční tabulky soustřeďují pouze na obsah jednotlivých živin a glykemický index potraviny ponechávají zcela bez povšimnutí.

S ohledem na faktory, které variabilitu glykemických indexů ovlivňují (např. metoda výpočtu IAUC, metoda stanovení koncentrace glukózy, množství testované potraviny, ve které je obsaženo 50g hyperglykemizujících sacharidů, technologie výroby potraviny, testované osoby, denní doba, ve které se test provádí apod.), je zřejmé, že index neplatí pro skupinu potravin obecně, ale že musí být vyšetřen pro každou konkrétní potravinu zvlášť.

Naše studie je motivována snahou poukázat na důležitost glykemického indexu a na jeho význam pro racionální výživu. Uspořádání studie vychází z následujících doporučení:

- aby GI byl testován na skupinách osob, u kterých se počítá s využitím testované potraviny (nediabetici, diabetici 1. typu, diabetici 2. typu apod.),
- aby byly testovány potraviny v takové formě, v jaké jsou nebo budou dostupné,
- aby byl perspektivně sledován i přínos dlouhodobé konzumace testované potraviny.

Zjištěné hodnoty glykemických indexů řadí hořkou čokoládu Studentská pečeť, dětskou jablečnou přesnídávkou Hami a ochucený jogurt Revital jahoda mezi potraviny s nízkým glykemickým indexem. Tyto potraviny tedy nejsou optimálním zdrojem pro rychlou obnovu vyčerpaných energetických zásob u sportovců ani ke zvládnutí hypoglykémie, ani k uspokojení akutních energetických nároků

v pracovním procesu u diabetiků (20). K tomu účelu jsou však vedle čisté glukózy dobře použitelné rýžové chlebičky Racio, jejichž glykemický index je překvapivě vysoký.

Naproti tomu vzniká otázka, proč jsou chlebičky Racio přes svůj vysoký glykemický index obecně doporučovány jako součást racionální výživy. O kladech a nevýhodách jejich zařazování do jídelníčku zdravých osob i diabetiků bude možno dát přesnější vyjádření až po ukončení další části této studie zaměřené na důsledky jejich dlouhodobé konzumace. Rozhodně nelze poznatky o glykemickém indexu rýžových chlebiček Racio přenášet na jiné druhy chlebiček Racio nebo rýžových produktů jiných výrobců. V této souvislosti je třeba rovněž připomenout, že rýžové chlebičky Racio neobsahují lepek a mohou tedy být významnou součástí bezlepkové diety.

V naší práci jsou hodnoty glykemických indexů stanovovány klasickou metodou z kapilární plasmy. Glukometr Advance jsme zvolili proto, že jeho spolehlivost byla ověřena v nezávislých studiích (4, 21). Tyto studie ukázaly dobrou korelaci výsledků s atestovanými laboratorními analyzátory. Nepochybně by se k tomuto účelu dalo použít i jiného typu glukometru.

Lze také konstatovat, že se osvědčilo využití nové metody pomocí CGMS. Výsledky této metody jsou stejné jako u klasické metody a do budoucna dávají perspektivu širokého využití (7). Problémy nečiní ani delší používání senzoru CGMS překračující doporučený třídní limit (6).

Hodnoty glykemického indexu byly v této studii vyšetřovány u zdravých osob. Další pozornost chceme věnovat stanovení glykemického indexu ve skupinách diabetiků.

ZÁVĚR

Byl stanoven glykemický index hořké čokolády Studentská pečeť ($43,6 \pm 4,95$ %), dětské jablečné přesnídávky HAMI ($46,1 \pm 4,78$ %), rýžových chlebiček Racio ($76,4 \pm 4,41$ %) a ochuceného jogurtu Revital jahoda ($43,2 \pm 4,51$ %). Jsou žádoucí další studie zaměřené na glykemické indexy potravin u diabetiků a rovněž na metabolické důsledky dlouhodobé konzumace potravin. Podporováno grantem IGA NR 7825 - 3, Ministerstvo zdravotnictví ČR.

VĚNOVÁNO PROF. MUDR. RUDOLFU KORECOVI, DR.SC., IN MEMORIAM.

LITERATURA

1. Ball, S. D., Keller, K. R., Moyer - Mileur, L. J., Ding, Y. W., Donaldson, D., Jackson, W. D.: Prolongation of satiety after low versus moderately high glycemic index meals in obese adolescents. *Pediatrics* 2003; 111: 488 - 494.
2. Berger, M.: *Diabetes mellitus I*. First Edition, p. 135-157, Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, 1995.
3. Brand - Miller, J. C., Holt, S. H., Pawlak, D. B., McMillan, J.: Glycemic index and obesity. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 76: 2815 - 2855.
4. Chlup, R., Bartek, J., Malá, E., Doubravová, B., Pukowietz, L., Zatloukal, P., Chlupová, L., Zapletalová, J.: User - oriented study on accuracy and precision of glucometer systems Advance, Card and Optium. *Klin Biochem Metab* 2004; 12: 171 - 178.
5. Chlup, R., Bartek, J., Řezníčková, M., Zapletalová, J., Doubravová, B., Chlupová, L., Sečkař, P., Dvořáčková, S., Šimánek, V.: Determination of glycaemic index of selected foods (white bread and cereal bars) in healthy persons. *Biomed Papers* 2004; 148: 17 - 25.
6. Chlup, R., Jelenová, D., Chlupová, K., Zapletalová, J., Bartek, J.: Function and accuracy of glucose sensors beyond their stated expiry date. *Diabetes* 2005; 54 Suppl 1: A138 (Abstract).
7. Chlup, R., Jelenová, D., Kudlová, P., Chlupová, K., Bartek, J., Zapletalová, J., Langová, K., Chlupová, L.: Continuous glucose monitoring - a novel approach to the Determination of the Glycaemic Index of Foods (DEGIF 1). *Exp Clin Endocrinol Diab* 2006: in press.

8. Food and Agriculture Organization / World Health Organization: Carbohydrates in human nutrition: report of a Joint FAO / WHO expert consultation. FAO Food and Nutrition Paper 1998; 66: 1 - 140.
9. Foster - Powell, K., Holt, S. H., Brand - Miller, J. C.: International table of glycemic index and glycemic load values. American Journal of Clinical Nutrition 2002; 76: 5 - 56.
10. Gannon, M. C., Nuttall, F. Q., Krezowski, P. A., Billington, C. J., Parker, S.: The serum insulin and plasma glucose responses to milk and fruit products in type - 2 (non - insulin - dependent) diabetic patients. Diabetologia 1986; 29: 784 - 791.
11. Heilbrann, L. K., Noakes, M., Clifton, P. M.: The effect of high - and low - glycemic index energy restricted diets on plasma lipid and glucose profiles in type 2 diabetic subjects with varying glycemic control. Journal of the American College of Nutrition 2002; 21: 120 - 127.
12. Hodge, A. M., English, D. R., O'Dea, K., Giles, G. G.: Glycemic index and dietary fiber and the risk of type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 2701 - 2706.
13. Jenkins, A. L., Jenkins, D. J., Zdravkovic, U., Wursch, P., Vuksan, V.: Depression of glycemic index by high levels of beta - glucan fiber in two functional foods tested in type 2 diabetes. European Journal of Clinical Nutrition 2002; 56: 622 - 628.
14. Jenkins, D. J., Kendall, C. W., Augustin, L. S., Franceschi, S., Hamidi, M., Marchie, A., Jenkins, A. L., Axelsen, M.: Glycemic index: overview of implications in health and disease. American Journal of Clinical Nutrition 2002; 76: 2665 - 2673.
15. Jenkins, D. J., Kendall, C. W., Augustin, L. S., Vuksan, V.: High - complex carbohydrate or lente carbohydrate foods? American Journal of Medicine 2002; 113 Suppl 98: 30S - 37S.
16. Kabir, M., Oppert, J. M., Vidal, H., Bruzzo, F., Fiquet, C., Wursch, P., Slama, G., Rizkalla, S. W.: Four-week low - glycemic index breakfast with a modest amount of soluble fibers in type 2 diabetic men. Metabolism. Clinical & Experimental 2002; 51: 819 - 826.
17. Kudlová, P., Stanislavová, A.: Edukace zdravých probandů v souvislosti s určováním glykemického indexu potravin (Education of healthy volunteers for the determination of glycaemic index of foods). In: Čáp J, Žiaková K, Nemčeková M, Holmanová E (eds.). Teoria, výskum a vzdelávanie v ošetrovatelstve, First Edition. pp. 363 - 372, Univerzita Komenského Bratislava, Jeseniova Lekárska Fakulta Martin, Ústav ošetrovatelstva, SR, Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc, Ústav teorie a praxe ošetrovatelství, ČR, Občianské združenie pre rozvoj zdravotníckeho vzdelávania v Martine, Martin, 2005.
18. Liu, S., Willett, W. C.: Dietary glycemic load and atherothrombotic risk. Current Atherosclerosis Reports 2002; 4: 454 - 61.
19. Ludwig, D. S.: The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. JAMA 2002; 287: 2414 - 2423.
20. Nakládalová, M., Kapoun, S.: Zdravotní způsobilost k práci u osob s diabetem. Pracovní Lék 2004; 56: 13 - 6.
21. Payne, M.: Hypoguard Advance Micro - draw performance. Klin Biochem Metab 2004; 12: 202 (Letter).
22. Raben, A.: Should obese patients be counselled to follow a low - glycemic index diet? No. Obesity Reviews 2002; 3: 245 - 256.
23. Sheard, N. F., Clark, N. G., Brand - Miller, J. C., Franz, M. J., Pi - Sunyer, F. X., Mayer - Davis, E., Kulkarni, K., Geil, P.: Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2004; 27: 2266 - 2271.
24. Sievipiper, J. L., Jenkins, A. L., Whitham, D. L., Vuksan, V.: Insulin resistance: concepts, controversies, and role of nutrition. Canadian Journal of Dietetic Practice & Research 2002; 63: 20 - 32.
25. Wolever, T. M. S., Jehlino, C.: Long - term effect of varying the source or amount of dietary carbohydrate on postprandial plasma glucose, insulin, triacylglycerol, and free fatty acid concentrations in subjects with impaired glucose tolerance. Am J Clin Nutr 2002; 76: 5 - 56.
26. Zemlin, C., Lüder, W., Vetter, K., Bruns, W., Menzel, R.: Diät bei Diabetes mellitus. Med aktuell 1989; 15: 49 - 52.

Adresa autora:
 Doc. MUDr. Rudolf Chlup, CSc.,
 Ústav fyziologie a II. interní klinika LF UP v Olomouci,
 Hněvotínská 3, 779 00 Olomouc
 e-mail rudolf.chlup@fnol.cz
 Tel: +420585632367
 Fax: +420585632368



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

Diabetes Research and Clinical Practice 77 (2007) 420–426

 DIABETES RESEARCH
AND
CLINICAL PRACTICE

www.elsevier.com/locate/diabres

Chronic hyperglycemia but not glucose variability determines HbA1c levels in well-controlled patients with type 2 diabetes

Klaus-Dieter Kohnert^{a,*}, Petra Augstein^a, Peter Heinke^a, Eckhard Zander^b,
Karolina Peterson^a, Ernst-Joachim Freyse^a, Eckhard Salzsieder^a

^a*Institute of Diabetes "Gerhardt Katsch", Greifswalder Str. 11e, D-17495 Karlsburg, Germany*

^b*Clinics for Diabetes and Metabolic Diseases, Karlsburg, Germany*

Received 3 August 2006; accepted 24 January 2007

Available online 28 February 2007

Abstract

To determine the relationships between HbA1c, characteristics of hyperglycemia and glycemically variability in well-controlled type 2 diabetes (HbA1c < 7.0%), we studied 63 primary-care patients (36 men and 27 women), aged 34–75 years, with type 2 diabetes for 2–32 years using a continuous glucose monitoring system (CGMS) and standardized meal test (MMT).

Duration of hyperglycemia (>8.0 mmol/l), standard deviation score (S.D.-score) and mean amplitude of glycemically excursions (MAGE) were analyzed from CGMS data and postprandial glucose during MMT (PPG_{MMT}).

Patients were hyperglycemic for 5.7 h/day (median), experienced 4.1 hyperglycemic episodes/day, and 78% exceeded PPG levels of 8.0 mmol/l. HbA1c, though associated with the extent of hyperglycemia ($r = 0.40$, $p < 0.001$), failed to correlate with S.D.-score and MAGE. Multiple regression analysis demonstrated that HbA1c was predicted only by fasting glucose ($R^2 = 0.24$, $p < 0.001$) but neither by PPG_{MMT}, duration of hyperglycemia, S.D.-score nor MAGE.

CGMS and meal test provide the tools for complete characterization of glycemia in type 2 diabetes.

In well-controlled type 2 diabetes, HbA1c correlates with chronic hyperglycemia but not with glucose variability. Our data suggest that chronic sustained hyperglycemia and glucose fluctuations are two independent components of dysglycemia in diabetes.

© 2007 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Extent of hyperglycemia; Glycemic instability; Postprandial glucose response; HbA1c; Continuous glucose monitoring

1. Introduction

Cardiovascular diseases (CVDs) are the major cause of morbidity and cardiovascular death in type 2 diabetes [1,2]. The DCCT/EDIC study has recently demonstrated that intensive diabetes therapy reduced the risk of any cardiovascular event in patients with type 1

diabetes [3]. These data suggest that also in type 2 diabetes therapy, aimed at achieving near-normal daily glucose profiles, may reduce or prevent macrovascular disease. In this regard, postprandial glucose (PPG) has been shown to be an independent risk factor [4] and a better predictor for cardiovascular mortality than fasting blood glucose (FBG) [5,6]. Apart from its contribution to overall glycemically control, postchallenge glucose and glycemically spikes are more closely associated with cardiovascular disease than HbA1c [7], and hyperglycemic spikes have been reported to induce oxidative stress and subsequent endothelial dysfunction [8],

* Corresponding author. Tel.: +49 38355 68406;
fax: +49 38355 68444.

E-mail address: kohnert@diabetes-karlsburg.de (K.-D. Kohnert).

probably triggering cardiovascular complications. Recent studies by Monnier et al. [9] demonstrated that glucose fluctuations during postprandial periods activated oxidative stress even more specifically than sustained chronic hyperglycemia.

Current approaches to assessing glycemia rely on self-monitoring of blood glucose (SMBG) and measurement of HbA1c. Since HbA1c is a measure of average glycemia [10], it does not reflect acute glucose fluctuations and is poorly correlated with PPG excursions [11]. In a great proportion of traditionally managed outpatients with type 2 diabetes, SMBG is infrequently performed and PPG as well as glucose variability are usually neglected. Indeed, it has been reported that even in well-controlled patients with type 2 diabetes exaggerated postprandial glucose excursions occur [12], and PPG contributes to nearly 70% to overall diurnal hyperglycemia [13].

Current recommendations of the International Diabetes Federation for targets in diabetes management include a PPG target of <8.0 mmol/l [14]. The continuous glucose monitoring system (CGMS) meets the demands of intensive diabetes control with a period of intensive glucose monitoring and seems to be suited to accomplish these recommendations.

It might be assumed that at target HbA1c levels, as defined by the American Diabetes Association [15], glucose variability should be minimal and the incidence of hyperglycemia throughout the day low. However, there have been no CGMS measurements presented so far that specifically evaluated the extent of hyperglycemia and the glucose variability at HbA1c lower than 7.0%.

Using CGMS and a mixed-meal test (MMT), the aim of our study was therefore to determine the extent of hyperglycemic excursions and glucose variability, as well as the glucose response to a standard meal load in controlled conditions, and to examine associations of these markers of glycemic control with HbA1c in type 2 diabetic outpatients with HbA1c levels below 7.0%.

2. Patients and methods

This multi-center, prospective, open-label, non-interventional study enrolled consecutively 63 outpatients, 34–74 years of age with known type 2 diabetes for 2–32 years. All patients were Caucasians, residing in the north-eastern region of Germany, and were recruited from the clientele of patients of seven general practitioners/diabetologists. Patients were excluded if their actual HbA1c value was $>7.0\%$. The anti-hyperglycemic therapy consisted of diet, glibenclamide (1.75–15.0 mg/day), glimeperide (1.0–3.0 mg/day), metformin (850–3000 mg/day) or insulin (8.0–64 IU/day). No change in any medication

occurred over study period and patients were advised to continue their regular lifestyle. All patients gave written informed consent to participate in the study.

The study protocol was approved by the ethical review board at the University Greifswald, Germany, and was conducted in accordance with the rules governing medical procedures in the European Community and the Declaration of Helsinki. The mean observation period was 4 days. At entry, a CGMS (Medtronic MiniMed, Northridge, CA) sensor was inserted into the subcutaneous abdominal fat tissue, calibrated according to the standard Medtronic MiniMed operating guidelines, and glucose monitoring was performed for one period of 64 ± 11 h (mean). A standardized liquid mixed-meal test (MMT), containing 75 g carbohydrate, 58 g fat, 30 g protein [16], was performed at day 2 of the study, following a 12 h overnight fast. Before meal ingestion, patients were required to take their oral anti-diabetic drugs or usual insulin injection and consume the meal within 10–15 min. Blood samples were taken via an indwelling intravenous cannula, which was inserted into an arm vein, at $-15, 0, 30, 60, 90, 120,$ and 150 min relative to the meal ingestion for measurements of glucose. Most patients used home blood glucose monitors. Those who did not were provided monitors and strips (Accu-Chek Sensor Complete, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Germany). Home monitors were calibrated against Accu-Chek monitors, which were weekly calibrated with Accu-Chek glucose standards. Patients were asked to enter at least four glucometer readings per day into the CGMS monitor for calibration, and to make logbook entries of any particular event (oral agent intake, insulin administration, food intake, physical exercise, hypoglycemia symptoms and other matters potentially affecting glucose control). Patients were encouraged to call the investigator around the clock if there were any malfunctions of the CGMS or any other questions. BMI was calculated by dividing body weight (kg) by the square of the height (m^2). Waist and hip circumference were measured using a plastic tape meter at the level of the umbilicus and of the greater trochanters, and waist-to-hip ratio (WHR) was calculated. At each patient visit (3 total), blood pressure was measured with a mercury sphygmomanometer in a sitting position after 5 min rest, and an average was used in statistical analysis. Blood drawn for measurement of standard laboratory values was shipped to a central laboratory, where HbA1c was analyzed by the Bio-Rad-Diamat analyzer system using ion-exchange high-performance liquid chromatography (normal range 4.6–6.0%) and triglycerides by the GOD-PAP enzymatic method on Hitachi 911 chemistry analyzer. Blood glucose analyses were performed by the glucose oxidase enzymatic method on a DiaSys Super G Analyzer (Hitado Diagnostic Systems, Moehnesee-Delecke, Germany). The Medical Diagnostic Laboratory at the University Greifswald performed serum C-peptide analyses (HCP Enzyme Immunoassay, DPC Biermann, Germany). The C-peptide antibody cross-reacted 17% with human proinsulin.

The data from each CGMS unit were downloaded using the MiniMed Solution Software (MiniMed, Northridge, CA). The

glucose profiles were analyzed and the data obtained were used for statistical analysis. Mean sensor glucose, sensor glucose minimum and maximum values were calculated from the 64 ± 11 h-CGMS measurement period; meter glucose as the means from glucometer readings. Profiles with less than three glucometer entries were disregarded. The time patients were hyperglycemic (>8.0 mmol/l) and euglycemic (3.3–8.0 mmol/l) were determined from the CGMS data, the total number of hyperglycemic episodes was adjusted to 24 h, and the mean area under the glucose curve (AUC) was calculated by the trapezoidal method. The value 8.0 mmol/l was chosen because this threshold has been recommended as the upper limit of normal glucose at postprandial times by the International Diabetes Federation [14]. Peak PPG_{MMT} is the peak blood glucose concentrations during the MMT. Two indices of glucose variability were determined: the standard deviation score (S.D.-score) and the mean amplitude of glycemic excursions (MAGE). S.D.-score was obtained by calculating the standard deviation of the individual CGMS glucose values for each day. These S.D.s were averaged for each patient and taken to be the patient's S.D.-score [17]. MAGE was calculated as described by Service et al. [18] from the glucose excursions of the CGMS profiles that exceeded one S.D.

The variables presented were summarized as the means ± S.D. or as medians (ranges) as indicated. Gender differences in baseline clinical and biochemical characteristics were tested using unpaired *t*-test and χ^2 -test. A Spearman correlation analysis was used to assess relationships between

the dependent HbA1c and duration of hyperglycemia and explanatory variables of clinical measures of glucose control. Step-wise multiple regression analysis was used to explore the contribution of measures of glucose control to the extent of hyperglycemia and HbA1c. The variables were tested for normal distribution and, where appropriate, were logarithmically transformed. A *p*-value <0.01 defined the level of statistical significance.

3. Results

3.1. Clinical and biochemical characteristics

A total of 112 patients were screened. Of these 112 patients, 73 (65%) had HbA1c values below 7.0% and were found eligible for this study. CGMS measurements were missing or incomplete because of erroneous handling of the monitor in four patients, three patients refused mixed-meal test and three patients tested positive for glutamic acid decarboxylase antibodies and were excluded. For the remaining 63 patients, baseline clinical and biochemical characteristics are presented in Table 1. While diabetes duration was longer and waist-to-hip ratio were higher for men than for women, there were no significant gender differences for the other characteristics.

Table 1
Selected characteristics in the study population by gender

Characteristics	All subjects (<i>n</i> = 63)	Gender	
		Women (<i>n</i> = 27)	Men (<i>n</i> = 36)
Age (years)	62.9 ± 8.5 ^a	62.7 ± 7.9	63.0 ± 9.0
Diabetes duration (years)	7.3 ± 6.4	4.7 ± 3.3	9.3 ± 7.4*
First degree relatives with diabetes (%)	30 (48) ^b	13 (48)	17 (47)
Anti-hyperglycemic therapy			
Diet (%)	23 (37)	9 (33)	14 (39)
OAD (%)	29 (46)	14 (52)	15 (24)
Insulin (%)	11 (17)	4 (15)	7 (19)
Smoking (%)	7 (11)	3 (11)	4 (17)
Body mass index (kg/m ²)	30.8 ± 3.7	30.4 ± 3.9	31.1 ± 3.7
Waist-to-hip ratio	0.93 ± 0.08	0.90 ± 0.10	0.97 ± 0.04**
Systolic BP (mmHg)	136.0 ± 17.0	135.9 ± 16.6	136.1 ± 17.5
Diastolic BP (mmHg)	81.0 ± 6.6	81.9 ± 6.5	80.3 ± 6.6
HbA1c (%) ^c	6.1 ± 0.5	6.1 ± 0.4	6.1 ± 0.6
FBG (mmol/l)	6.5 ± 1.0	6.6 ± 1.0	6.4 ± 1.0
Fasting C-peptide (nmol/l)	0.96 ± 0.39	1.00 ± 0.45	0.93 ± 0.34
Triglyceride (mmol/l)	1.8 ± 0.9	1.5 ± 0.5	2.1 ± 1.0
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.2	1.3 ± 0.6

OAD, oral anti-diabetic drug; BP, blood pressure; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL, high-density lipoprotein. Significance level *p* < 0.01.

^a Mean ± S.D.

^b *N* (%).

^c Normal range (4.6–6.0%).

* *p* < 0.01 (men vs. women).

** *p* < 0.001 (men vs. women).

Table 2
Glycemic characteristics overall and by gender of the study population

Glycemic characteristic	All subjects	Gender	
		Women	Men
Duration of hyperglycemia ^a (h/day)	5.7 (2.6–10.8) ^b	4.9 (3.1–8.5)	6.2 (2.1–11.3)
Duration of euglycemia ^c (h/day)	17.9 (14.5–21.1)	19.8 (14.8–22.0)	16.8 (14.0–20.9)
Hyperglycemic episodes (numbers/day)	4.1 ± 3.5 ^d	3.9 ± 3.5	4.2 ± 3.5
Sensor glucose max (mmol/l)	12.0 ± 2.3	12.2 ± 2.6	11.9 ± 2.0
Sensor glucose min (mmol/l)	4.0 ± 1.0	4.0 ± 1.2	4.0 ± 1.0
Mean sensor glucose (mmol/l)	7.1 ± 1.0	6.9 ± 1.1	7.2 ± 1.0
Mean meter glucose (mmol/l)	7.5 ± 1.0	7.5 ± 1.2	7.5 ± 0.9
Peak PPG _{MMT} (mmol/l)	9.5 ± 1.9	9.2 ± 1.9	9.7 ± 1.9
Mean AUC _{CGMS} (mmol 24 h/l)	169 ± 24	167 ± 28	171 ± 21
Standard deviation score (mmol/l)	1.6 (1.1–2.0)	1.8 (1.2–2.1)	1.5 (1.1–1.9)
Mean amplitude of glycemic excursions (mmol/l)	3.9 ± 1.4	4.0 ± 1.6	3.8 ± 1.4

Max/min, maximal/minimal glucose concentration; PPG_{MMT}, postprandial glucose after meal test; AUC, area under the curve. Significance level $p < 0.01$.

^a Hyperglycemia (>8.0 mmol/l).

^b Median (25–75 percentile).

^c Euglycemia (3.3–8.0 mmol/l).

^d Mean ± S.E.

3.2. CGMS measurements

During home use, patients successfully used the CGMS for one period of 64 ± 11 h and entered a total of 13 ± 3 of fingerstick blood glucose measurements for calibration of the sensor with no significant gender difference. Over the CGMS period, patients reported three calibration errors (5%) and one disconnected sensor (2%). In these cases, CGMS measurements were repeated. Significant hypoglycemic excursions were not observed.

3.3. Measures of glycemic status

The results of various measurements of glycemic status overall and by gender are provided in Table 2. On average, patients remained in the hyperglycemic range for 24% of the total day, and in the euglycemic range for 75%. Notably, male patients tended to stay for a longer duration in the hyperglycemic range than female patients (6.2 h versus 4.9 h, respectively), but the difference did not achieve statistical significance ($p = 0.13$). Similarly, the number of hyperglycemic episodes per day did not significantly differ between male and female patients. Overall mean meter glucose values were found to be slightly higher but not significantly different from mean sensor glucose values. The frequent sampling provided by the CGMS also allowed determination of indices of glycemic variability, including S.D.-score and MAGE. As shown in Table 2, both of these indices did not reveal any gender differences.

3.4. Relationships between the duration of hyperglycemia and other markers of the patient's metabolic status

The results of Spearman correlation analysis between duration of hyperglycemia and other markers of glycemic control are given in Table 3. With the exception of sensor glucose minimum, the duration of hyperglycemia was strongly correlated with all other markers of chronic hyperglycemia and with the indices

Table 3
Simple correlation between the duration of hyperglycemia and markers of the patient's glycemic status

Marker of glycemic control	All subjects	
	<i>r</i>	<i>p</i> -Value
Hyperglycemic episodes ^a (numbers/day)	0.82	<0.001
Sensor glucose max (mmol/l)	0.77	<0.001
Sensor glucose min (mmol/l)	0.18	0.17
Mean sensor glucose (mmol/l)	0.92	<0.001
Mean meter glucose (mmol/l)	0.83	<0.001
Fasting glucose (mmol/l)	0.66	<0.001
Peak PPG _{MMT} (mmol/l)	0.60	<0.001
Mean AUC _{CGMS} (mmol 24h/l)	0.86	<0.001
Standard deviation score (mmol/l)	0.57	<0.001
Mean amplitude of glycemic excursions (mmol/l)	0.59	<0.001

Max/min, maximal/minimal glucose concentration; PPG_{MMT}, postprandial glucose after meal test; AUC, area under the curve. Significance level $p < 0.01$.

^a Hyperglycemia (>8.0 mmol/l).

Table 4
Simple correlation between HbA1c and other markers of glycemic control

Marker of glycemic control	All subjects	
	<i>r</i>	<i>p</i> -Value
Duration of hyperglycemia ^a (h/day)	0.40	0.001
Duration of euglycemia ^b (h/day)	−0.41	0.001
Hyperglycemic episodes (numbers/day)	0.37	0.003
Sensor glucose max (mmol/l)	0.30	0.021
Sensor glucose min (mmol/l)	0.14	0.30
Mean sensor glucose (mmol/l)	0.42	<0.001
Mean meter glucose (mmol/l)	0.51	<0.001
Fasting glucose (mmol/l)	0.46	<0.001
Peak PPG _{MMT} (mmol/l)	0.39	0.001
Mean AUC _{CGMS} (mmol 24 h/l)	0.44	<0.001
Standard deviation score (mmol/l)	0.25	0.05
Mean amplitude of glycemic excursions (mmol/l)	0.17	0.20

Max/min, maximal/minimal glucose concentration; PPG_{MMT}, postprandial glucose after meal test; AUC, area under the curve. Significance level $p < 0.01$.

^a Hyperglycemia (>8.0 mmol/l).

^b Euglycemia (3.3–8.0 mmol/l).

of glucose variability S.D.-score and MAGE. The latter associations indicate that poorer glycemic control, i.e. longer hyperglycemia, correlates with wider fluctuations of glucose.

Comparisons (not shown) of the duration of hyperglycemia with basic patient characteristics resulted in significant positive correlations only between the duration of hyperglycemia and duration of diabetes ($r = 0.36$, $p < 0.005$).

3.5. Relationships between HbA1c and other markers of glycemic control

Bivariate comparisons between HbA1c and measures of glycemic control (Table 4) yielded significant correlations with the duration of hyperglycemia and

euglycemia, with mean sensor glucose, mean meter glucose and modest correlations with the number of hyperglycemic episodes, sensor glucose maximum values, and peak PPG_{MMT}. There was no such relationship with the S.D.-score and MAGE, sensor glucose maximum or sensor glucose minimum values.

3.6. Multiple linear regression analysis of the major variables of glycemic control

The results of step-wise multiple linear regression analysis are shown in Table 5. When analyzing the contribution of the major variables of glycemic control to HbA1c it was found that only FBG (variable log transformed to assure normality) but neither the duration of hyperglycemia, number of hyperglycemic episodes, peak PPG_{MMT} nor the indices of glucose variability S.D.-score and MAGE contributed additionally to HbA1c. FBG explained 24% of the variance in HbA1c values in this regression model.

The number of hours per day in the hyperglycemic range was found to be predicted mainly by the number of hyperglycemic episodes, while for S.D.-score and FBG, the significance level of $p < 0.01$ was not achieved. The variable number of hyperglycemic episodes explained 54% of the duration of hyperglycemia, whereas HbA1c, peak PPG_{MMT}, and MAGE did not enter the regression model. Among the patient background characteristics, BMI was the only factor which was significantly associated with the time of hyperglycemia ($R^2 = 0.11$, $p < 0.01$). The other independent variables did not reach statistical significance in this multivariate model of hyperglycemia.

4. Discussion

Since there is increasing evidence that postprandial hyperglycemia is an important contributing factor in

Table 5
Results of step-wise forward multiple regression analysis

Dependent variable	Explanatory variable	Regression coefficient (β)	Standard error (S.E.)	<i>p</i> -Value	Coefficient of determination (R^2)
HbA1c ^a	Fasting glucose ^b	3.405	0.797	<0.001	0.24
Duration of hyperglycemia ^{b,c}	Hyperglycemic episodes	0.066	0.021	0.003	0.54
	Fasting glucose ^b	1.860	0.756	0.017	0.57
	S.D.-score ^b	0.829	0.387	0.037	0.60

Significance level $p < 0.01$.

^a The independent variables duration of hyperglycemia, postprandial glucose after meal test (PPG_{MMT}), hyperglycemic episodes, standard deviation score (S.D.-score) and mean amplitude of glycemic excursions (MAGE) did not enter the regression.

^b Variable log transformed to assure normality.

^c HbA1c, PPG_{MMT}, and MAGE did not enter the regression formula.

cardiovascular disease, the present study was performed to investigate whether relevant hyperglycemic excursions or glucose fluctuations occur at target levels of HbA1c below 7.0%. Our current results show that in a carefully investigated but small cohort of primary-care patients with type 2 diabetes glycemia is characterized by unexpected hyperglycemic excursions, marked glucose variability and higher-than-recommended glucose levels after a standard meal [14] with peak glucose levels that are close to the daily PPG values reported by Bonora et al. [19].

The percentage of hyperglycemia in our study is consistent with previous studies, which reported that diabetic patients overall stayed ~29% of the day in the hyperglycemic range (>10 mmol/l) [20] and even in those well-controlled on oral drugs, PPG values exceeded 8.0 mmol/l after 57% of the meals [12]. Our values determined for S.D.-score and MAGE are slightly lower than those recently reported for patients with type 1 diabetes [17]. As indicated by the number of hours patients spent in the hyperglycemic range, the number of hyperglycemic episodes and the values for MAGE, consistent euglycemia is often not achieved by therapeutic adjustment relying primarily on routine SMBG despite HbA1c values within the target range. Thus, complete characterization of glycemia is best accomplished by CGMS [21] to identify distinct postmeal periods of hyperglycemia and intraday glucose variability.

We found the number of hyperglycemic episodes or the peak PPG_{MMT} concentrations to be weakly associated with HbA1c, accounting for only a small proportion of variability in these glycemic measures at target HbA1c. As expected, HbA1c was stronger correlated with characteristics of chronic hyperglycemia, such as AUC_{CGMS}, sensor glucose and meter glucose. However, the total duration of hyperglycemia was neither predicted by HbA1c, nor did PPG_{MMT} and the indices of glucose variability significantly contribute to HbA1c.

Even though we found S.D.-score to be strongly correlated with MAGE ($r = 0.83$, $p < 0.001$), the latter index is the appropriate parameter to assess glycemic instability [18] from CGMS glucose profile sets. S.D.-score gives the S.D. around the mean glucose levels and cannot discriminate between major and minor excursions, whereas MAGE is a measure of within-day glucose variability and represents the major swings in the glucose profiles that exceed one S.D.

Although not the primary aim of this study, we also examined relationships of some basic patient parameters with characteristics of chronic hyperglycemia,

but associations were weak, e.g. for BMI and diabetes duration, or did not exist, suggesting that the individual β -cell function plays an important role in PPG regulation [22].

Our results further indicate that marked PPG excursions and glucose fluctuations that occur despite HbA1c levels <7.0%, are not sufficiently reflected by changes in HbA1c, supporting arguments that current practice of relying mainly on HbA1c at a target level of 7.0% [15] is inadequate for timely therapeutic adjustments and reducing the risk of cardiovascular complications [23]. To accomplish this goal, the CGMS appears to be a very useful tool in primary care and its use should be expanded for effective management of type 2 diabetes.

In conclusion, the present study shows that in well-controlled type 2 diabetes, HbA1c correlates strongly with all markers of sustained chronic hyperglycemia but not with glucose variability. Our data suggest that chronic sustained hyperglycemia and glucose fluctuations are two independent components of dysglycemia in diabetes.

Acknowledgments

This study was funded by the Bundesministerium fuer Bildung und Forschung (Inno Regio Project No. 03i 2709). We thank Drs. Hans-Dieter Seiboth, Urte Pieper, Bernd Schulz, Christina Wenzlow, Christiane Worm, Jens Foerster, Volker Haberkorn, the patient volunteers for their participation, and our study nurses Doreen Kniephoff and Manja Maehl for skills and devotion to the patient care.

References

- [1] N.J. Morrish, S.L. Wang, L.K. Stevens, J.H. Fuller, H. Keen, Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes, *Diabetologia* 44 (Suppl. 2) (2001) S14–S21.
- [2] E. Zander, W. Kerner, Cardiovascular risk factors in type 1 and type 2 diabetes: common conventional and diabetes-related risk variables? in: D. Cheta (Ed.), *Vascular Involvement in Diabetes: Clinical, Experimental and Beyond*, vol. 1, Karger, Basel, 2005, pp. 264–271.
- [3] The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group, Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes, *N. Engl. J. Med.* 353 (2005) 2643–2709.
- [4] M. Hanefeld, C. Koehler, F. Schaper, K. Fuecker, E. Henkel, T.S. Temelkova-Kurktschiev, Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals, *Atherosclerosis* 144 (1999) 229–235.

- [5] M. Hanefeld, S. Fischer, U. Julius, J. Schulze, U. Schwanebeck, H. Schmechel, et al., Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up, *Diabetologia* 39 (1996) 1577–1583.
- [6] F. Cavalot, A. Petrelli, M. Travers, K. Bonomo, E. Fiora, M. Conti, et al., Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particular in women. Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study, *J. Endocrinol. Metab.* 91 (2006) 813–819.
- [7] T.S. Temelkova-Kurktschiev, C. Koehler, F. Schaper, W. Leonhardt, H. Henkel, M. Hanefeld, Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose and HbA1c levels, *Diab. Care* 23 (2000) 1830–1834.
- [8] A. Ceriello, A. Cavarape, L. Martinelli, R. Da Ros, G. Marra, L. Quagliaro, et al., The postprandial state in type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart, *Diab. Med.* 21 (2004) 171–175.
- [9] L. Monnier, E. Mas, C. Ginet, F. Michel, L. Villon, J.P. Cristol, et al., Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared to sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes, *JAMA* 295 (2006) 1681–1687.
- [10] C.L. Rohlfing, H.M. Wiedmeyer, R.R. Little, J.D. England, A. Tennil, D.E. Goldstein, Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complication Trial, *Diab. Care* 25 (2002) 275–278.
- [11] American Diabetes Association, Postprandial blood glucose (consensus statement), *Diab. Care* 24 (2001) 775–778.
- [12] L.C. Hay, E.G. Wilmschurst, G. Fulcher, Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring, *Diab. Technol. Ther.* 5 (2003) 19–26.
- [13] L. Monnier, H. Lapinski, C. Colette, Contributions of fasting and postprandial glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients, *Diab. Care* 26 (2003) 881–885.
- [14] International Diabetes Federation: Global Guidelines for Type 2 Diabetes, 2005.
- [15] American Diabetes Association, Standards of medical care for patients with diabetes (position statement), *Diab. Care* 25 (Suppl. 1) (2003) S33–S49.
- [16] J. Schrezenmeir, S. Fenselau, I. Keppler, J. Abel, B. Orth, C.H. Laue, et al., Postprandial triglyceride high response and the metabolic syndrome, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 20 (1997) 353–368.
- [17] The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Eight-point glucose testing *versus* the Continuous Glucose Monitoring System in evaluation of glycemic control in type 1 diabetes, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90 (2005) 3387–3391.
- [18] F.J. Service, G.D. Molnar, J.W. Rosevear, F. Ackerman, L.C. Gatewood, W.F. Taylor, Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability, *Diabetes* 19 (1970) 644–655.
- [19] E. Bonora, F. Calcaterra, S. Lombardi, N. Bonfante, G. Formentini, R.C. Bonadonna, et al., Plasma glucose levels throughout the day and HbA1c interrelationships in type 2 diabetes: implications for treatment and monitoring of metabolic control, *Diab. Care* 24 (2001) 2023–2029.
- [20] B.W. Bode, S. Schwartz, H.A. Stubbs, J.E. Block, Glycemic characteristics in continuously monitored patients with type 1 and type 2 diabetes: normative values, *Diab. Care* 28 (2005) 2361–2366.
- [21] B.W. Bode, T.M. Gross, K.R. Mastrototaro, J.J. Thornton, Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated haemoglobin: a pilot study, *Diab. Res. Clin. Pract.* 46 (1999) 183–190.
- [22] K.D. Kohnert, P. Augstein, E.J. Freyse, P. Heinke, E. Salzsieder, Postprandial hyperglycemia and pancreatic β -cell responsiveness in type 2 diabetes with metabolic syndrome (abstract), *Diabetes und Stoffwechsel* 13 (Suppl. 1) (2005) 34.
- [23] L.A. Leiter, A. Ceriello, J.A. Davidson, M. Hanefeld, L. Monnier, D.R. Owens, et al., Postprandial glucose regulation: new data and new implications, *Clin. Ther.* 27 (Suppl. B) (2005) S42–S56.

GLYKEMICKÝ INDEX POTRAVIN U OSOB S DIABETEM 1. A 2. TYPU A U ZDRAVÝCH

Chlup R.^{1,2}, Kudlová P.³, Peterson K.^{1,4}, Slezáková L.⁵, Bartek J.⁶, Nakládalová M.⁷, Sečkař P.⁸, Zapletalová J.⁹, Langová K.⁹, Tánčosová S.¹⁰, Doubravová B.¹⁰

¹ Ústav fyziologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého, Olomouc

² II. Interní klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého, Olomouc

³ Ústav ošetřovatelství a porodní asistence Lékařské fakulty Univerzity Palackého, Olomouc

⁴ Institute für Diabetes „Gerhardt Katsch“, Karlsburg, Deutschland

⁵ Vyšší zdravotnická škola „E. Pöttinga“ v Olomouci

⁶ Ústav lékařské chemie a biochemie Lékařské fakulty Univerzity Palackého, Olomouci

⁷ Klinika pracovního lékařství Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého, Olomouc

⁸ Oddělení pro práci s pojišťovnami Fakultní nemocnice Olomouc

⁹ Ústav biofyziky Lékařské fakulty Univerzity Palackého, Olomouc

¹⁰ Odborný léčebný ústav neurologicko - geriatrický, Moravský Beroun

SOUHRN

Cíl: Zjistit rozdíly mezi glykemickým indexem (GI) vybraných potravin u nediabetiků (Z) a u osob s diabetem 1. typu (DM1) a diabetem 2. typu (DM2).

METODA: U 20 nediabetiků a u 20 DM1 léčených pomocí inzulinové pumpy (prům. věk 24,4 / 45,5 let, edukovaných) byly v průběhu týdne paralelně dvěma metodami (pomocí CGMS, Medtronic, Minimed a pomocí Glukometru Advance) testovány 4 potraviny (u každého každá 3x), kde 1 porce obsahovala 50 g sacharidů. Pro každé jídlo byla vypočtena IAUC (plocha pod glykemickou křivkou v období 0 – 120 min. po požití potravin; u klasické metody počítáno s 9 hodnotami vyšetřeny v 15 min. intervalech, při CGMS s 25 hodnotami získanými v 5 min. intervalech od počátku konzumace), srovnána s plochou po 50 g glukózy. Pro každou osobu byl vypočten průměrný GI potraviny. Rozdíly mezi metodami a skupinami Z a DM1 byly srovnány t-testem, resp. Mann-Whitney testem, za signifikantný byl považován rozdíl při $p < 0,01$.

VÝSLEDKY: Ve skupině nediabetiků a diabetiků 1. typu bylo s každou potravinou hodnoceno 60 testů, ve skupině diabetiků 2. typu 17 testů. Rozdíly mezi výsledky u obou metod nebyly signifikantní: čokoláda 42,7 % - 55,4 %, jablečný protlak 30,3 % - 53,8 %, rýžové chlebičky 74,7 % - 87,9 %, jogurt Revital 37,7 % - 66,2 %.

ZÁVĚR: Hodnoty GI stanovené pomocí CGMS a klasicky se u nediabetiků, u DM1 léčených inzulinovou pumpou a u DM2 léčených perorálními antidiabetiky většinou neliší ($p > 0,01$). Jediný signifikantní rozdíl byl zjištěn mezi GI jablečné přesnídávky u nediabetiků a diabetiků 2. typu, kdy bylo využito pouze metody CGMS.

KLÍČOVÁ SLOVA: glykemický index potravin, glukometr, CGMS, diabeters mellitus, terapeutická edukace.

SUMMARY

The aim of this study was to assess the differences between the glycaemic index (GI) of four by chance selected domestic food products in healthy persons (HP), in persons with type 1 diabetes mellitus on insulin pumps (DM1) and in persons with type 2 diabetes mellitus on oral antidiabetic drugs (DM2). In

each group, twenty persons entered the study. Two methods were simultaneously applied to determine the GI: conventional method using the glucometer Advance, Hypoguard, and continuous glucose monitoring by means of CGMS, Medtronic, Minimed, Solutions Software, Medtronic, Minimed, together with our recently developed software programme DegifXL and the statistical programme SPSSv.10.1 were used to analyze the results. There were no significant differences between the respective GI's of foods in HP, DM1 and DM2, except apple baby food in DM 2 vs HP.

KEY WORDS: glycaemic index of foods, glucometer, CGMS, diabetes mellitus, therapeutic patient education.

Úvod

Glykemický index (GI) je ukazatel, který srovnává hyperglykemizující schopnost určité potraviny a čisté glukózy. Na určování GI potravin se zaměřuje studie DEGIF (IGA MZ ČR NR 7825-3), která byla řešena v letech 2004 - 2006. V r. 2006 byly zpracovány výsledky měření GI hořké čokolády, jablečné přesnídávky, rýžových chlebiček a ovocného jogurtu ve skupině 20 zdravých osob (9, 12). V této práci se pozornost soustřeďuje na stanovení GI stejných potravin u osob s diabetem 1. typu léčených pomocí inzulínové pumpy a u osob s diabetem 2. typu léčených perorálními antidiabetiky.

METODA

TESTOVANÉ OSOBY

Bylo sledováno 20 nediabetiků, 20 osob s diabetem 1. typu a 17 osob s diabetem 2. typu (Tab.1).

Tab. 1
CHARAKTERISTIKY TESTOVANÝCH OSOB (PRŮMĚRY ± SE)

Skupina	Nediabetici	DM 1. typu	DM 2. typu
N	20	20	17
Období sledování	2004	2005	2005/6
Věk [roky]	24,4 ± 0,71	45,5 ± 3,6	57,8 ± 2,45
Trvání diabetu [roky]	0	2 – 30 let	6,4 ± 0,83
BMI [kg/m ²]	22,3 ± 0,73	25,4 ± 1,0	32,1 ± 1,08
HbA _{1c} [%]	2,9 ± 0,05	6,4 ± 0,57	5,6 ± 0,45
Inzulín [m.j./d]	0	34,6 ± 1,74	n = 4
Perorální antidiabetika	0	0	repaglinid/glimepirid/ metformin

USPOŘADÁNÍ STUDIE

Studie měla obdobné uspořádání jako při vyšetřování GI u nediabetiků (12):

1. Každý dobrovolník byl vybaven glukometrem Advance Hypoguard.
2. Každému byl do podkoží hýždě zaveden senzor CGMS Medtronic, MiniMed, který byl ponechán po celou dobu testování (8 dní).
3. Každý obdržel 3 porce glukózy, 3 porce každé testované potraviny a osmidenní standardní plán jejich konzumace – vždy ke snídani a k večeři.
4. Po skončení stanoveného plánu byla data z glukometrů a z monitorů CGMS převedena do počítače k dalšímu zpracování. Při zpracování dat bylo využito programu Solutions Software, Medtronic, Minimed a vlastního softwarového programu DegifXL.
5. Pro každé jídlo byla vypočítána plocha pod křivkou (Incremental Area Under the Curve – IAUC) pro každou osobu. Následně byl pro celou testovanou skupinu vypočítán průměrný GI každé potraviny.

DIABETES A OBEZITA

U osob s diabetem 1. typu (13, 14) bylo postupováno podle následujících zásad:

1. Hodinu před plánovaným začátkem testu změřit glykémii. Při hodnotě nad 10 mmol/l aplikovat korekční bolus: při glykemii 10 - 11,9 mmol/l aplikovat 1j., při glykemii 12,0 - 13,9 aplikovat 2j., při glykemii 14,0 a více aplikovat 3j.
2. V době plánovaného začátku konzumace změřit glykémii a zadat ji do monitoru CGMS.
3. Aplikovat prandiální bolus (doporučená dávka ke každému jídlu byla 5j.); při glykemii 10 - 11,9 aplikovat 6j., při glykemii 12,0 - 13,9 aplikovat 7j., při glykemii 14,0 a více test odložit. Zapsat bolus do protokolu.
4. Zadat do monitoru kód pro zahájení jídla.
5. Sníst testovanou potravinu během 5 min.

Test s každou potravinou byl proveden celkem třikrát (Tab. 2).

Tab. 2
ČASOVÝ PLÁN TESTŮ S JEDNOTLIVÝMI POTRAVINAMI U ZDRAVÝCH A U OSOB S DIABETEM 1. TYPU

Den	1	2	3	4	5	6	7	8
Snídaně		glukóza	Rýžový chléb	Čokoláda	jablečná. přesnídávka	jogurt	glukóza	rýžový chléb
Večeře	čokoláda	jablečná přesnídávka	Jogurt	Glukóza	rýžový chléb	čokoláda	jablečná přesnídávka	jogurt

U osob s diabetem 2. typu byl s každou potravinou hodnocen pouze jeden test. Tento test byl proveden při léčbě perorálními antidiabetiky, která trvala souvisle alespoň předchozích 6 týdnů.

VÝSLEDKY

Průměrné hodnoty GI u nediabetiků, DM1 a DM2 uvádí tab. 3.

Srovnání hyperglykemizujícího účinku jednotlivých testovaných potravin u zdravých osob a u diabetiků 1. typu ukazují grafy na obr. 1 – 4. Tyto obrázky jsou výstupem softwarového programu DegifXL, který byl k tomuto účelu sestaven. V horní části každého obrázku jsou numerické údaje o průměrných hodnotách GI vyšetřované dvacetičlenné skupiny a počtu hodnocených testů pro každou potravinu. Degif XL umožňuje vypočítat a znázornit individuální glykemický index testované potraviny pro každého probanda samostatně.

Tab. 3
PRŮMĚRNÉ HODNOTY GI [%] VE SKUPINĚ ZDRAVÝCH (Z), DIABETIKŮ 1. TYPU (DM1) A DIABETIKŮ 2. TYPU (DM2); SKUPINA Z A DM1 BYLA SOUBĚŽNĚ VYŠETŘENA DVĚMA NEZÁVISLÝMI METODAMI (KONV - POMOCÍ GLUKOMETRU, CGMS - KONTINUÁLNÍ MONITOROVÁNÍ); SKUPINA DM2 BYLA VYŠETŘENA POUZE METODOU CGMS

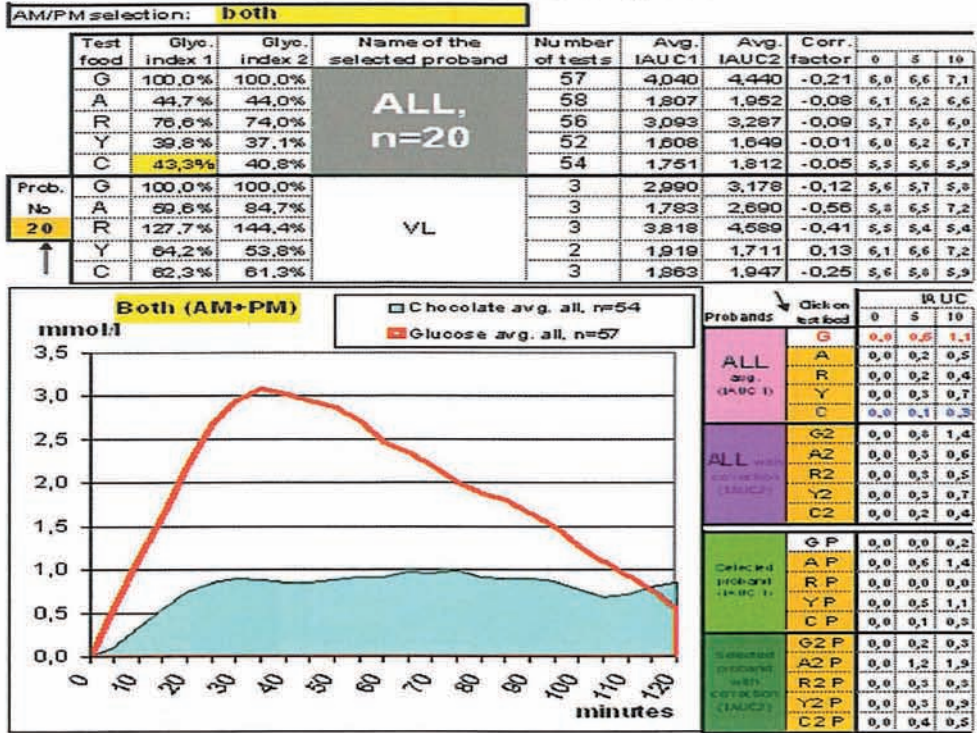
Skupina	Z	Z	DM1	DM1	DM2	signifikance
Metoda	CGMS	Konv	CGMS	Konv	CGMS	
N	20	20	20	20	17	p>0,01
Hořká čokoláda	44,0	43,6	55,4	42,7	54,3	p>0,01
Jablečný protlak	53,8	46,1	37,9	31,3	30,3	p=0,005 (DM2 vs. Z, CGMS)
Rýžové chlebičky	76,9	76,4	87,9	74,5	82,7	p>0,01
Jogurt Revital	37,7	43,2	66,2	51,7	51,9	p>0,01

Obr. 1a

HYPERGLYKEMIZUJÍCÍ SÍLA POTRAVINY HOŘKÁ ČOKOLÁDA U ZDRAVÝCH

G - glukóza, A - jablečná přesnídávka, R - rýžové chlebičky (Racio), Y - ochucený jogurt Revital, C - hořká čokoláda Studentská pečeť

Statistical results DegifXL

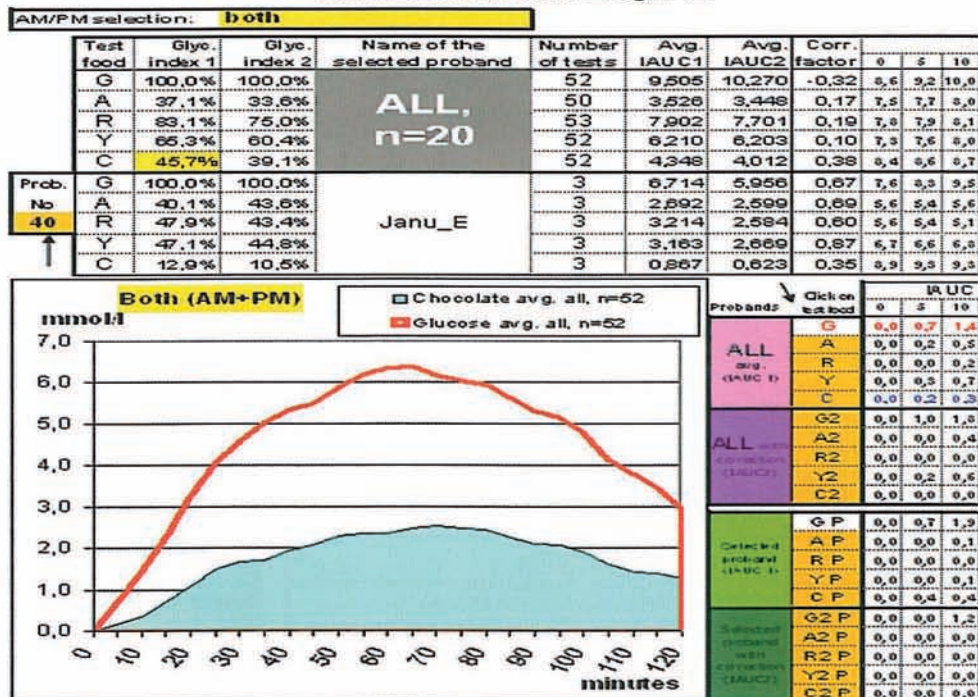


Obr. 1b

HYPERGLYKEMIZUJÍCÍ SÍLA POTRAVINY HOŘKÁ ČOKOLÁDA U DMI

G - glukóza, A - jablečná přesnídávka, R - rýžové chlebičky (Racio), Y - ochucený jogurt Revital, C - hořká čokoláda Studentská pečeť

Statistical results DegifXL

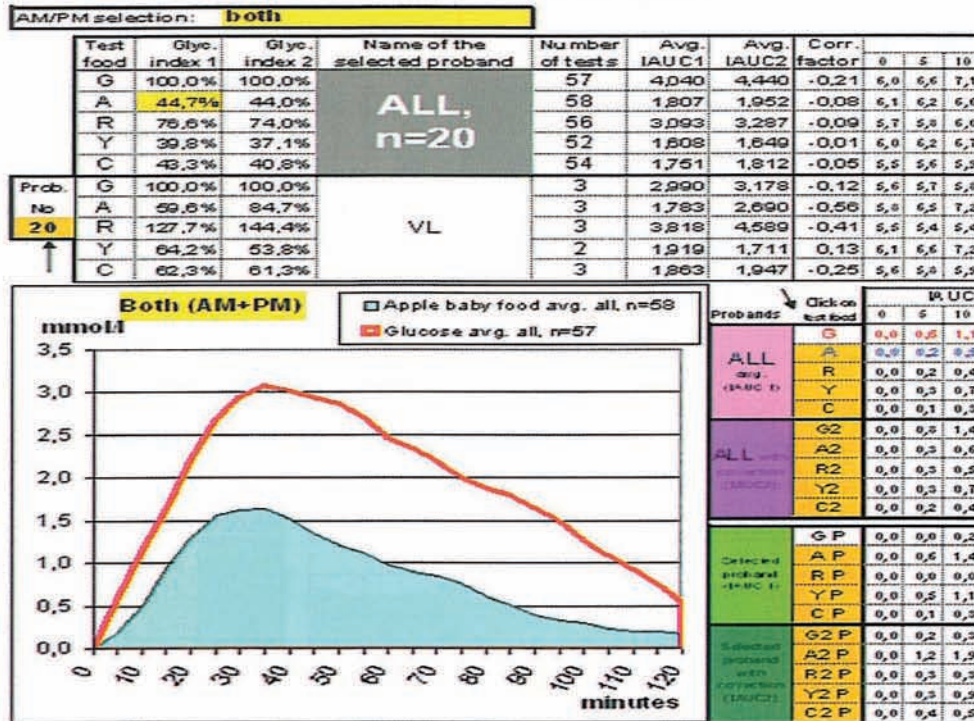


Obr. 2a

HYPERGLYKEMIZUJÍCÍ SILA POTRAVINY JABLEČNÁ PŘESNÍDÁVKA HAMI U ZDRAVÝCH

G - glukóza, A - jablečná přesnídávka, R - rýžové chlebičky (Racio), Y - ochucený jogurt Revital, C - hořká čokoláda Studentská pečeť

Statistical results DegifXL

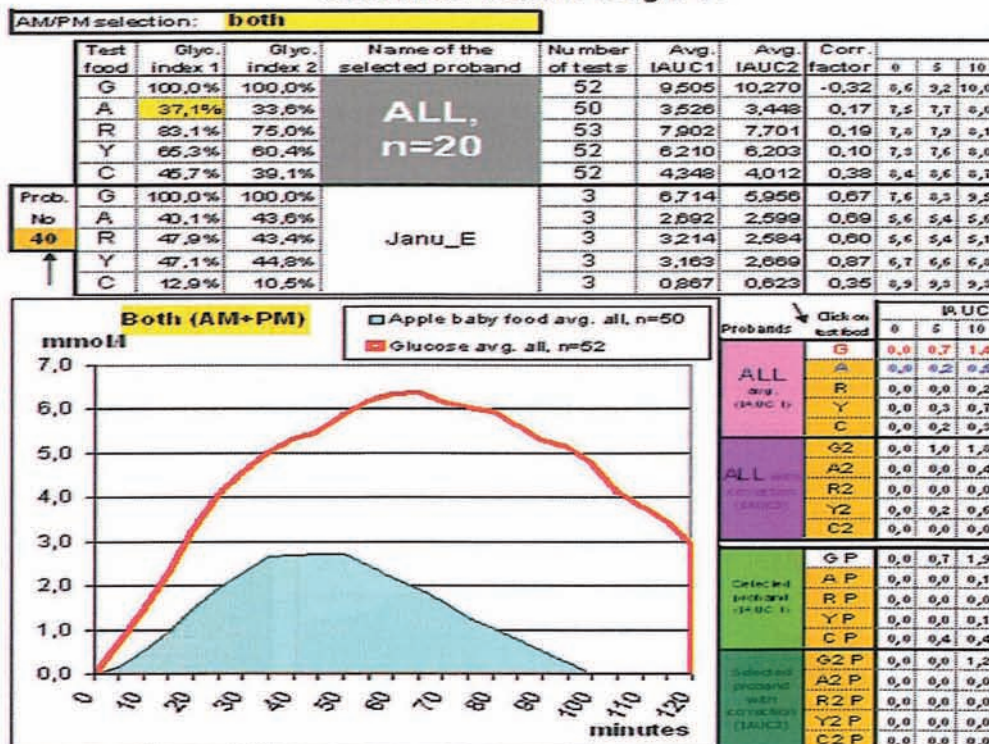


Obr. 2b

HYPERGLYKEMIZUJÍCÍ SILA POTRAVINY JABLEČNÁ PŘESNÍDÁVKA HAMI U DMI

G - glukóza, A - jablečná přesnídávka, R - rýžové chlebičky (Racio), Y - ochucený jogurt Revital, C - hořká čokoláda Studentská pečeť

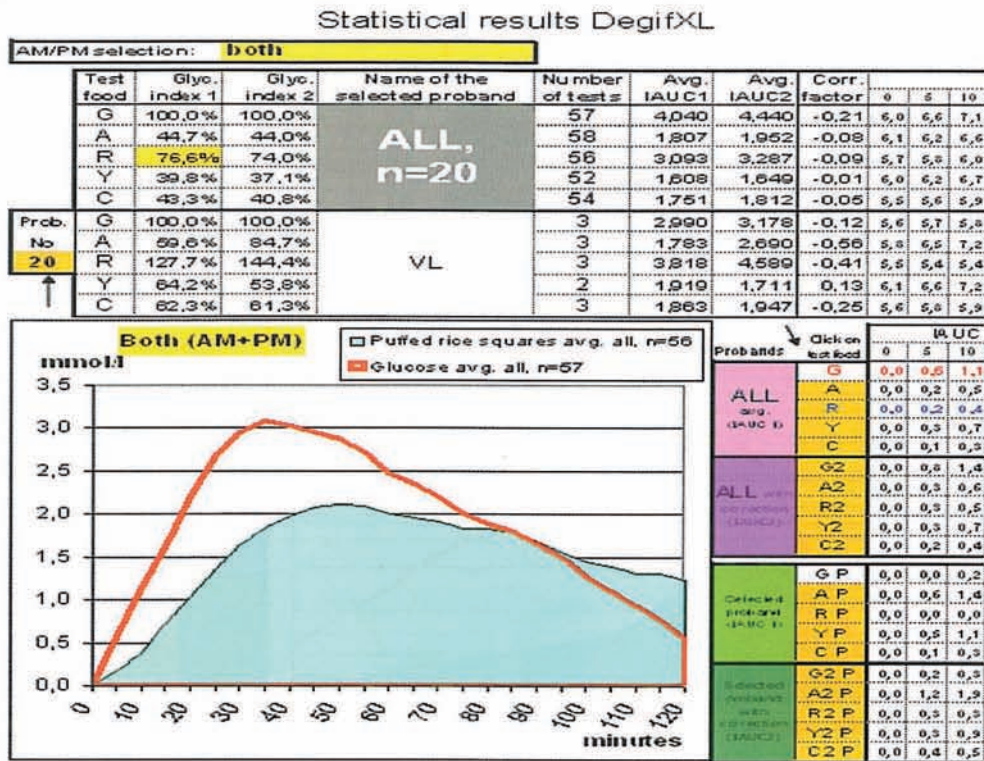
Statistical results DegifXL



Obr. 3a

HYPERGLYKEMIZUJÍCÍ SÍLA POTRAVINY RÝŽOVÉ CHLEBÍČKY RACIO U ZDRAVÝCH

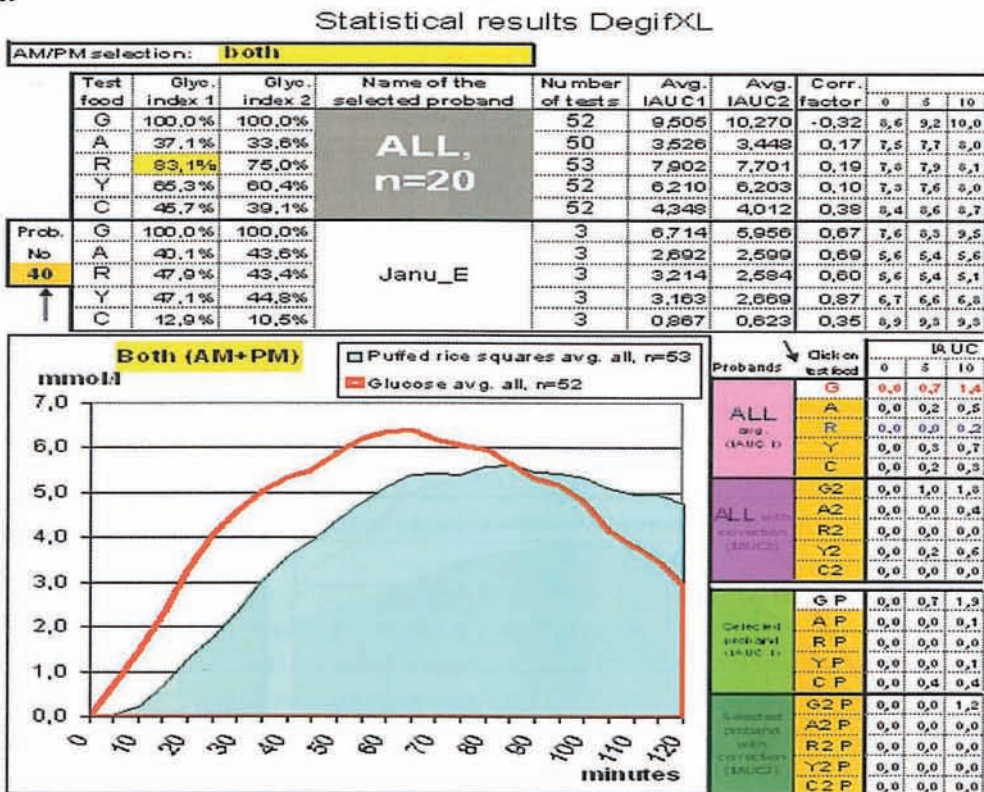
G - glukóza, A - jablečná přesnídávka, R - rýžové chlebičky (Racio), Y - ochucený jogurt Revital, C - hořká čokoláda Studentská pečeť



Obr. 3b

HYPERGLYKEMIZUJÍCÍ SÍLA POTRAVINY RÝŽOVÉ CHLEBÍČKY RACIO U DMI

G - glukóza, A - jablečná přesnídávka, R - rýžové chlebičky (Racio), Y - ochucený jogurt Revital, C - hořká čokoláda Studentská pečeť

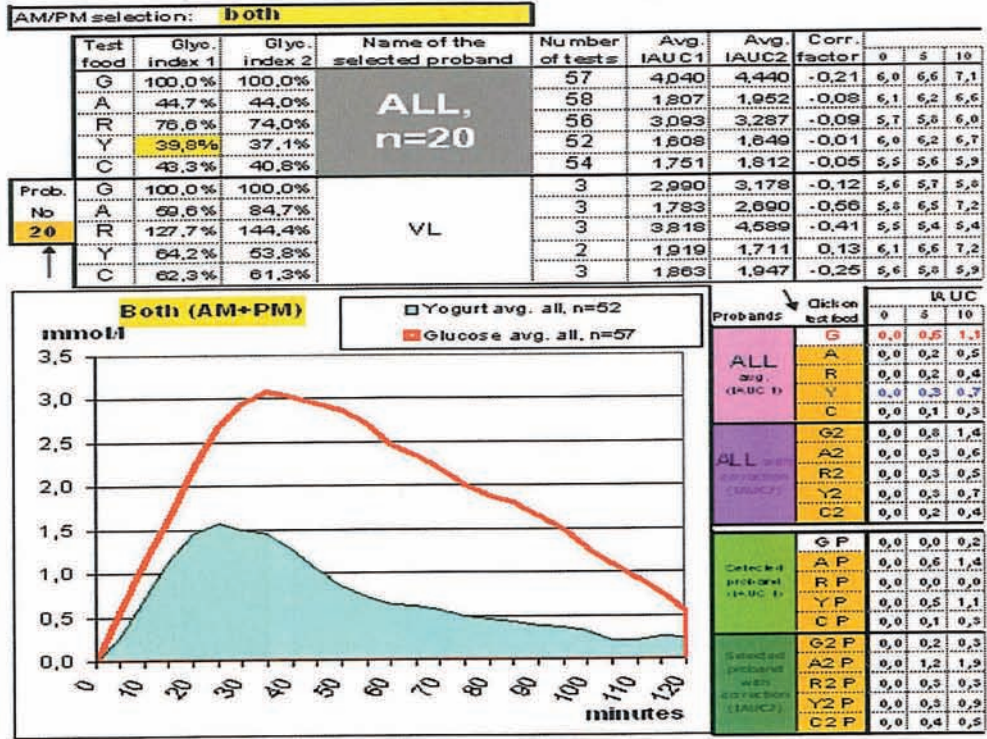


Obr. 4a

HYPERGLYKEMIZUJÍCÍ SÍLA POTRAVINY OVOCNÝ JOGURT JAHODA REVITAL U ZDRAVÝCH

G - glukóza, A - jablčná přesnídávka, R - rýžové chlebičky (Racio), Y - ochucený jogurt Revital, C - hořká čokoláda Studentská pečeť

Statistical results DegifXL

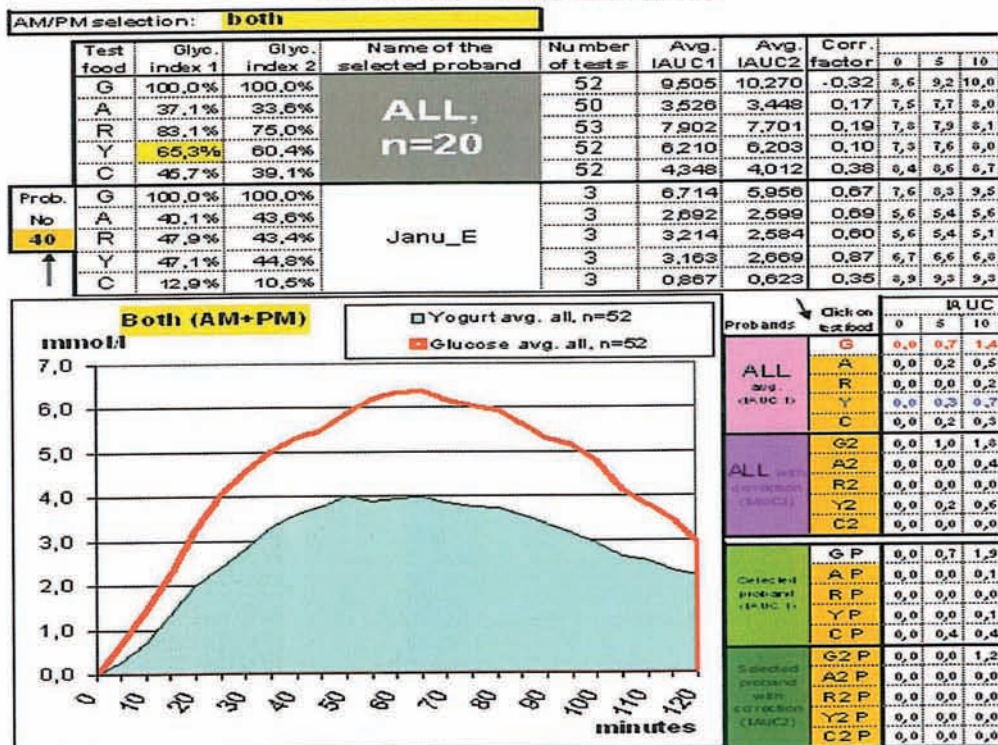


Obr. 4b

HYPERGLYKEMIZUJÍCÍ SÍLA POTRAVINY OVOCNÝ JOGURT JAHODA REVITAL U DM1

G - glukóza, A - jablčná přesnídávka, R - rýžové chlebičky (Racio), Y - ochucený jogurt Revital, C - hořká čokoláda Studentská pečeť

Statistical results DegifXL



DISKUSE

Glykemický index (GI) je definován jako postprandiální vzestup glykemie po požití testované potraviny ve vztahu k hyperglykemizující síle potraviny referenční. Podle glykemického indexu rozdělujeme potraviny do skupin s nízkým (do 55 %), středním (56 - 69 %) a s vysokým (70 % a více) GI. GI je vyšetřován ve specializovaných laboratořích (1 - 3). Vybrané výsledky nezávislých pozorování jiných pracovních skupin uvádí Tab. 4 (7).

Tab. 4
GLYKEMICKÝ INDEX VYBRANÝCH POTRAVIN; JAKO STANDARD POUŽITA GLUKÓZA (7)

Potravina	Glykemický index [%] (medián dle různých studií)
Glukóza	100
Pečené brambory	100
Coca-Colla	97
Cornflakes	89
Bílý chléb	73
Odtučněné mléko	71
Perník	69
Med	66
Pomerančový džus	60
Zmrzlina	60
Piškot	54
Vařené brambory	54
Banány	48
Pomeranče	47
Hroznové víno	47
Rýže	47
Jablečný džus	43
Broskve	43
Švestky	43
Jablka	34
Špagety	33
Čočka	32
Čokoláda	29
Ananas	29
Plnotučné mléko	27
Fruktóza	27
Jogurt	27
Grapefruit	26
Jahody	26
Třešně	23
Hrášek	23
Fazole	21

METODIKA STANOVENÍ KONCENTRACE GLUKÓZY A VÝPOČTU GLYKEMICKÉHO INDEXU

GI je vypočítán jako poměr plochy pod křivkou testované potraviny a plochy pod křivkou standardu v období 120 min. od začátku konzumace potraviny.

Metodika stanovení GI není vždy jednotná (33). Jsou rozdíly v počtu testovaných osob, v počtu testů u jednotlivých probandů i ve stanovování glykemie.

V naší studii jsme používali souběžně dvou metod: (1) klasické vyšetření koncentrace glukózy v kapilární plazmě (na glukometru Advance, Hypoguard) v patnáctiminutových intervalech po dobu

120 min od začátku konzumace potravin a (2) kontinuálního monitorování koncentrace glukózy v intersticiální tekutině pomocí CGMS. Senzor CGMS zpravidla fungoval 7 dnů (10). Při stanovování GI metodou CGMS se osvědčil softwarový program Degif XL.

TESTOVANÉ OSOBY

Otázku hyperglykemizující síly potravin otevřel v roce 1973 Otto (26, 27), který prováděl měření u osob se sníženou tolerancí glukózy nebo u lehkých diabetiků 2. typu. Na diabetiky 2. typu se zaměřil i Ionescu-Tirgoviste (19, 20) i další (23, 31). Jiní autoři prováděli měření na zdravých osobách nebo dokonce u diabetiků léčených inzulínem (8, 32). Pojem glykemický index potravin zavedl Jenkins v roce 1981 (21).

Hodnoty GI mají velkou interindividuální variabilitu. Z toho důvodu je nezbytné, aby hyperglykemizující účinek testované potravin a standardu byl vždy zkoumán párovými testy na stejné skupině osob. V této studii byly nezávisle na sobě testovány 3 skupiny po 20 osobách, tedy nediabetici, diabetici 1. typu a diabetici 2. typu (Tab. 1) a jejich výsledky porovnávány. Ve skupině diabetiků 2. typu 3 osoby studii nedokončili vzhledem k přidruženým komplikacím, takže bylo hodnoceno jen 17 osob.

DÁVKA SACHARIDŮ PRO VÝPOČET GLYKEMICKÉHO INDEXU

Byl zkoumán vliv glukózy v dávce 50, 100 nebo 200 g, přičemž bylo zjištěno, že ve všech uváděných případech docházelo u zdravých osob ke vzestupu glykémie asi 4 mmol/l, zatímco vzestup inzulinémie byl výrazně rozdílný. Je vidět, že u zdravých osob nestoupá glykémie lineárně (16). Naproti tomu u diabetiků 1. i 2. typu byla zjištěna závislost hyperglykemizujícího účinku glukózy na velikosti sacharidové zátěže (29, 30).

Soudí se, že optimální dávka sacharidů při vyšetřování GI je pravděpodobně 50g. Požití 50g sacharidů může zvýšit hodnotu glykémie až o 11 mmol/l i více. I když hyperglykemizující test začne u diabetiků při normálních hodnotách glykémie, dávka sacharidů větší než 50g by vedla ke vzestupu glykémie nad renální práh. Důsledkem toho by pak mohly být falešně nižší hodnoty GI u diabetiků (25, 28). Z uvedených důvodů byl v této studii obsah sacharidů v jedné porci testované potravin vždy 50 g s povolenou odchylkou do 10 % (v závislosti na velikosti a formě balení potravin). Většinou byla porce konzumována během 5 minut. Ojedinele (zvl. u starších osob) se tato doba prodloužila, nepřekročila však 20 minut.

VÝCHOZÍ GLYKÉMIE

Rovněž se ukázalo, že hyperglykemizující účinek potravin může být ovlivněn výchozí hodnotou glykémie. Při vyšších hodnotách glykémie je totiž část podané dávky sacharidů vyloučena do moči v závislosti na výši renálního prahu. V důsledku toho může být hyperglykemizující síla sacharidové stravy nepřímou úměrná výchozí hodnotě glykémie. Jinými slovy: GI by měl být zjišťován pouze tehdy, když výchozí hodnota nepřesahuje renální práh, t.j. 10 mmol/l. Z toho důvodu jsme v naší studii usilovali o úpravu výchozí glykémie pomocí korekčních bolusů aplikovaných hodinu před začátkem konzumace potravin.

U osob s diabetem 1. typu je neméně důležité, aby bylo při testu zajištěno bazální dávkování inzulínu. Při konvenční aplikaci bolusů inzulínu nebývá přiměřená rovnováha mezi injekcí inzulínu (5, 17) a postprandiálním vzestupem glykémie. Tento požadavek byl v této studii částečně splněn tím, že všichni diabetici 1. typu měli svoji (osvědčenou) bazální dávku aplikovanou pomocí inzulínové pumpy.

REFERENČNÍ POTRAVINA

Jako referenční potravin se obvykle používá čisté glukózy nebo bílého chleba. Hyperglykemizující účinek bílého chleba (obsah sacharidů 50 - 60%) odpovídá 70 - 74% hyperglykemizujícího účinku čisté glukózy. V naší studii jsme jako standardu vždy používali čisté glukózy.

KLINICKÁ APLIKACE GI

Podle některých autorů může být pro zdravé osoby znalost GI potravin přínosem. Potravin

s nízkým GI zřejmě vedou ke zlepšení lipidového spektra (15, 22). Dlouhodobá konzumace potravin s nízkým glykemickým indexem pravděpodobně zpomaluje rozvoj aterosklerózy. U mladistvých bylo zjištěno, že příjem energie při konzumaci potravin s vysokým GI je o 81 % větší než při konzumaci potravin s nízkým GI (24).

U diabetiků 1. typu se zdá, že GI potravin nemá při konvenční léčbě inzulinem zásadní význam (32). Výsledky jsou však jiné při intenzivní léčbě inzulinem. Dávkování inzulinu by mělo být upravováno nejen podle množství sacharidů v potravě, ale také podle GI požívaných sacharidů (8, 30). Capani a spol. (6) ukázali, že velikost preprandiální dávky inzulinu u diabetiků 1. typu závisí na GI potraviny. Buyken (4) zjistil, že u diabetiků 1. typu konzumace potravin s nízkým GI vede k poklesu HbA_{1c}.

U osob s diabetem 2. typu vedla jednodenní konzumace potravin s nízkým GI k poklesu postprandiální glykemie a ke zlepšení látkové přeměny (18). Řada dalších prací ale neměla tak přesvědčivé výsledky. Ve 2 – 5 týdenních studiích u diabetiků 2. typu nebyl zjištěn žádný vliv dlouhodobé konzumace na tělesnou hmotnost ani na HbA_{1c}, avšak hodnoty glykemie a koncentrace lipidů ukazovaly i při snížené endogenní produkci inzulinu příznivé trendy. Vliv dlouhodobé konzumace potravin testovaných v této studii bude předmětem samostatného sdělení.

CENA STANOVENÍ GLYKEMICKÉHO INDEXU POTRAVINY

Cena je ovlivněna řadou faktorů (rozsah testované skupiny, zvolené metody apod.). Pohybuje se okolo 50 000,- Kč za jednu potravinu. Při využití CGMS a programového softwaru Solutions Software a DegifXL je cena menší a provedení jednodušší (11).

ZÁVĚR

Hodnoty GI vybraných potravin stanovené pomocí CGMS a klasicky se u nediabetiků, u DM1 léčených inzulinovou pumpou a u DM2 léčených perorálními antidiabetiky většinou neliší ($p > 0,01$). Jediný signifikantní rozdíl byl zjištěn mezi GI jablečné přesnídávky u nediabetiků a diabetiků 2. typu, kdy byly srovnávány pouze výsledky metody CGMS.

Lze soudit, že glykemický index potravin je důležitým nutričním ukazatelem, který by měl být systematicky vyšetřován a uváděn v nutričních tabulkách každé potraviny. Upřesňuje pohled na kvalitu potravinářského výrobku a může být přínosem při sestavování jídelníčku nediabetiků i diabetiků.

Podporováno grantem IGA NR 7825-3 MZ ČR.

Věnováno Prof. MUDr. Rudolfu Korecovi, DrSc., in memoriam.

LITERATURA

1. Brand-Miller J.C., Pang E., Bramall L.: Rice – a low or high glycaemic food. *Am J Clin Nutr* 1991; 56: 1034-1036.
2. Brand-Miller JC, Pang E, Broomhead L Glycaemic index of foods containing sugars: comparison of foods with naturally occurring versus added sugars. *Br J Nutr* 1995; 73: 613-623.
3. Brand-Miller J, Colagiuri S, Foster-Powell K. The glycaemic index is easy and works in practice. *Letter Diabetes Care* 1997; 2: 1628-1629.
4. Buyken EA, Heitkamp G, Toeller M. and the EURODIAB Complications Study Group. Dietary glycaemic indices in European outpatients with type-1 diabetes: Relations to HbA_{1c}, and serum lipids. Abstracts. Booklet of abstracts. Versailles/France: 17th Annual Symposium of the Diabetes and Nutrition Study Group of the EASD; 1999.
5. Capani F, Casalini G, Consoli A, D'Emilio A, Lanave GF, Loragno M, Vitacolonna E, Zappone G, Sensi S. Variability of the efficacy of a small subcutaneous insulin bolus in CSII-treated type-1 diabetic subjects. *Diab Nutr Metab* 1988; 1: 297-301.

6. Capani F, Casalini G, Consoli A, D'Emilio A, Lanave G, Loragno M, Vitacolonna E, Zappone G. Insulin requirement of simple and complex carbohydrate foods in type-1 (insulin-dependent) CSII-treated diabetic subjects obtained by Biostator. Correlation with glycaemic index. *Acta diabetol Lat* 1991; 28: 47-53
7. Chantelau E. The glycaemic index of carbohydrate foods: an update from a diabetologist's perspective. *Aktuel Ernaehr Med* 2000; 25: 176-185.
8. Chantelau E, Kronsbein P, Kempf U, Berger M. Untersuchung zum Mahlzeiten-bezogenen Insulinbedarf von Linsen und Kartoffeln bei Patienten mit Typ-1 Diabetes mellitus. *Aktuel Ernaehr Med* 1989; 14: 175-178.
9. Chlup R, Jelenová D, Kudlová P, Chlupová K, Bartek J, Zapletalová J, Langová K, Chlupová L. Continuous Glucose Monitoring – A Novel Approach to the Determination of the Glycaemic Index of Foods (DEGIF 1). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 68-74 .
10. Chlup R, Jelenová D, Chlupová K, Zapletalová J, Chlupová L, Bartek J. Function and Accuracy of Glucose Sensors beyond their stated Expiry Date. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2006; 8 (4) 495-504.
11. Chlup R, Kudlová P., Bartek J, Sečkař P, Langová K. Základní předpoklady a ekonomika pro stanovení glykemického indexu potravin. *Diabet Metabol Endokrin Výž* 2006; 9 (Supl 2): 24-26 (Abstract).
12. Chlup R, Zapletalová J, Jelenová D, Chlupová K, Bartek J, Řehořová J. Glykemický index hořké čokolády, ovocného jogurtu, jablečné přesnídávky a rýžových chlebiček u zdravých osob. *Diab Obezita* 2006; 11: 103-112.
13. Chlup R, Jelenová D, Kudlová P, Bartek J, Nakládalová M, Sečkař P, Zapletalová J, Langová K, Pukowitz L, Chlupová K. Konventionelle Bestimmung des glykämischen Indexes verschiedener Nahrungsmittel (Schokolade, Apfelmuss, Reisbrot, Yoghurt) bei pumpenbehandelten Typ-1 Diabetikern. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2006; 1 (Suppl 1): 154 (Abstract).
14. Chlup R, Kudlová P, Sečkař P, Zapletalová J, Bartek J, Chlupová K, Luža J. Glycaemic index of foods in healthy persons vs persons with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 2006; 55 (Suppl 1): A593 (Abstract).
15. Frost G. The relevance of the glycaemic index to our understanding of dietary carbohydrates. *Diabetic Med* 2000; 17: 336-345.
16. Goldschmied A, Shani J, Zurkowski S. Range-related glycaemic response to increasing load of carbohydrates. *Pharmacology* 1980; 21: 355-362.
17. Heinemann L, Weyer C, Rauhaus M, Heinrichs S, Heise T. Variability of the metabolic effect of soluble insulin and the rapid-acting insulin analog insulin aspart. *Diabetes Care* 1998; 21: 1910-1914.
18. Hollenbeck CB, Coulston AM, Donner CC, Williams RA, Reaven GM. The effect of variations in percent of naturally occurring complex and simple carbohydrates on plasma glucose and insulin response in individuals with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 151-153.
19. Ionescu-Tirgoviste C, Popa E, Santu E, Mihalache N, Cheta D, Mincu I. Blood glucose and plasma insulin responses to various carbohydrates in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1983; 24: 80-84.
20. Ionescu-Tirgoviste C. Reproducibility of a standard test meal in type 2 diabetic patients. Letter to the Editor. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 91.
21. Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Amer J Clin Nutr* 1981; 34: 362-366.
22. Katan MB. Are there good and bad carbohydrates for HDL-cholesterol? *The Lancet* 1999; 353: 1029-1030
23. LeFloch JP, Baudin E, Escuyer P, Wirquin E, Nillus P, Perlemuter L. Influence of non-carbohydrate foods on glucose and insulinresponses to carbohydrates of different glycaemic index in type-2 diabetic patients. *Diab Med* 1992; 9: 44-48.
24. Ludwig DS, Majzoub JA, Al-Zahrani A, Dallal GE, Blanco I, Roberts SB. High glycaemic index foods, overeating and obesity. *Pediatrics* 1999; 103: E 26.

25. Nielsen PH, Nielsen GL. Preprandial blood glucose values: influence on glycaemic response studies. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 1243-1246.
26. Otto H, Bleyer M, Pennartz M, Sabin G, Schaubberger G, Spaethe R. Kohlenhydrat- Austausch nach biologischen Äquivalenten. In: Otto H, Spaethe R (Hrsg): *Diätetik bei Diabetes mellitus*. Bern, Stuttgart, Wien: Verlag Hans Huber; 1973: 41-50.
27. Otto H, Niklas L. Differences d'action sur la glycémie d'aliments contenant des hydrates de carbone. Consequences pour le traitement dietetique du diabete sucre. *Med et Hyg* 1980; 38: 3424-3429.
28. Rasmussen O, Hermansen K. Preprandial blood glucose values and glycaemic responses in insulin-dependent diabetes mellitus at constant insulinaemia. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 520-523.
29. Rasmussen O. Dose-dependency of the glycaemic response to starch-rich meals in non-insulin-dependent diabetic subjects: studies with varying amounts of white rice. *Metabolism* 1993; 42: 214-217.
30. Rasmussen O. Dose-dependency of the glycaemic response to starch-rich meals in insulin-dependent diabetic subjects: studies at constant insulinemia. *Metabolism* 1993; 42: 710-713.
31. Samanta A, Burden AC, Jones GR. Plasma glucose responses to glucose, sucrose, and honey in patients with diabetes mellitus: an analysis of glycaemic and peak incremental indices. *Diab Med* 1985; 2: 371-373.
32. Weyman-Daum M, Fort P, Recker B, Lanes R, Lifshitz F. Glycaemic response in children with insulin-dependent diabetes mellitus after high- or low- glycaemic-index breakfasts. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 798-803.
33. Wolever TMS, Jenkins DJA, Jenkins AL, Josse RG. The glycaemic index: methodology and clinical implications. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 846-854.

Adresa autora:
Doc. MUDr. Rudolf Chlup, CSc.
Ústav fyziologie a II. interní klinika LF UP v Olomouci,
Hněvotínská 3, 779 00 Olomouc
e-mail: rudolf.chlup@fnol.cz
Tel: +420585632367
Fax: +420585632368

VLIV KONVENČNÍHO A KONTINUÁLNÍHO SELFMONITORINGU GLYKEMIE NA VÝVOJ KONCENTRACE HbA1C U OSOB S DIABETEM LÉČENÝCH INZULINOVOU PUMPOU

Chlup R.^{1,2}, Peterson K.¹, Kudlová P.³, Matušková V.¹, Hučíková J.¹, Zapletalová J.⁴, Novotný D.⁵

¹Ústav fyziologie, Fakultní nemocnice, Lékařské fakulty a Fakulty zdravotnických věd Univerzity Palackého, Olomouc

²II. interní klinika, Fakultní nemocnice, Lékařské fakulty a Fakulty zdravotnických věd Univerzity Palackého, Olomouc

³Ústav ošetrovatelství, Fakultní nemocnice, Lékařské fakulty a Fakulty zdravotnických věd Univerzity Palackého, Olomouc

⁴Ústav biofyziky, Fakultní nemocnice, Lékařské fakulty a Fakulty zdravotnických věd Univerzity Palackého, Olomouc

⁵Oddělení klinické biochemie Fakultní nemocnice, Lékařské fakulty a Fakulty zdravotnických věd Univerzity Palackého, Olomouc

SOUHRN

Jde o prospektivní kontrolovanou nerandomizovanou studii, jejímž účelem je přispět k upřesnění vztahu mezi průměrnou glykemií a glykovaným hemoglobinem A1c u osob s diabetem léčených pomocí inzulinové pumpy. Cílem bylo zjistit, jak se v období tří měsíců vyvíjí koncentrace HbA1c (1) v kontrolní skupině osob s diabetem při konvenčním selfmonitoringu a (2) v intervenované skupině osob při kontinuálním selfmonitoringu pomocí CGMS, Medtronic-Minimed, Northridge, CA, USA. V kontrolní skupině (n = 13), která při studii pokračovala v obvyklých kontrolách glykemie selfmonitoringem na glukometru Wellion Linus (3,3 - 4,0 měření za den), nedošlo v průběhu 3 měsíců k podstatné změně hodnot HbA1c. V intervenované skupině byl na počátku sledování zahájen kontinuální selfmonitoring, který byl hodnocen u 16 osob ve 25 tříměsíčních obdobích; koncentrace HbA1c poklesla v průběhu prvního měsíce asi o 1 % a toto zlepšení zůstalo zachováno po celou dobu tříměsíčního sledování. Studie ukazuje, že kontinuální selfmonitoring transkutánními senzory přispěl ke zlepšení kompenzace osob s diabetem 1. typu. Při pokračování v konvenčním selfmonitoringu pomocí glukometrů se žádné zlepšení HbA1c neprojevovalo.

KLÍČOVÁ SLOVA: selfmonitoring, inzulinová pumpa, kontinuální monitorování koncentrace glukózy, diabetes mellitus

SUMMARY

The purpose of this prospective controlled nonrandomized study is to describe the relationship between average glycaemia and glycosylated hemoglobin A1c in persons with diabetes using insulin pumps. The objective was to find out how concentration of hemoglobin A1c develops (1) in a control group using conventional selfmonitoring, and (2) in the intervention group using continuous glucose selfmonitoring by means of CGMS, Medtronic-Minimed, Northridge, CA, USA. In the control group (n = 13) continuing in usual selfmonitoring on a Wellion Linus glucometer (3,3 – 4,0 measurements per day) there was no significant change of HbA1c during the period of 3 months. In the intervention group continuous glucose monitoring was initiated and assessed in 16 individuals in 25 three-month

periods; concentration of HbA1c decreased during the first month by approximately 1 % and this improvement remained during the whole three-month period of monitoring. The study shows that continuous glucose selfmonitoring by means of transcutaneous sensors contributed to improved compensation in persons with type 1 diabetes. Under continuing conventional selfmonitoring with glucometers no improvement of HbA1c was demonstrated.

KEY WORDS: *selfmonitoring, insulin pump, continuous glucose monitoring, diabetes mellitus*

ÚVOD

U osob s diabetem 1. typu patří selfmonitoring koncentrace glukózy v plazmě (SMPG) k základním prostředkům uchování kompenzace (24, 37). Vývoj testovacích proužků a glukometrů v posledních třiceti letech umožnil rozšíření selfmonitoringu koncentrace glukózy v plazmě mezi osoby s diabetem 1. i 2. typu a postupně vytlačil nepohodlné a relativně nepřesné vyšetřování glukózy v moči (1, 4, 5, 8, 9, 10, 12, 13, 33, 39, 41). Velká pozornost je věnována frekvenci selfmonitoringu a jeho efektivitě (27, 34, 38). Několikaletá studie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) již v roce 1993 ukázala, že SMPG je u osob s diabetem 1. typu přínosem tehdy, je-li glykemie kontrolována alespoň 4x denně a následně korigována intenzivní léčbou inzulinem (6, 40). V současné době se doporučuje, aby osoby s diabetem 1. typu kontrolovali glykemie 5 x až 8 x denně a diabetici 2. typu alespoň 3 x denně. Intenzivní selfmonitoring je žádoucí zvláště při léčbě inzulinovou pumpou. Ukazuje se, že selfmonitoring glykemie patří k nejdražším součástem léčby diabetu a předpokladem pro jeho využívání je proto dobré ekonomické zázemí.

Nové možnosti nabízí od roku 2000 kontinuální monitorování koncentrace glukózy (CGM) v intersticiální tekutině transkutánními senzory (16). Na našem pracovišti máme zkušenosti se senzory Medtronic-Minimed, Northridge, CA, USA (32). Každý senzor registruje 288 hodnot PG za den. Je určen pro jednorázové použití a dobře funguje zpravidla po dobu sedmi i více dnů od zavedení (19). Koncentrace glukózy v intersticiu (ISFG) vysoce koreluje s P-glukózou (PG). Ze senzoru lze údaje o koncentraci glukózy pomocí transmiteru bezdrátově přenášet do samostatného monitoru nebo do inzulinové pumpy Paradigm X22.

V roce 2007 jsme při tříměsíčním CGM v souladu s jinými studiemi (33) prokázali vysokou korelaci mezi průměrnou ISFG a HbA1c (20). Dosud však není jednoznačné, jaký je skutečný přínos CGM pro vývoj koncentrace HbA1c, ani do jaké míry je HbA1c ovlivňován variabilitou glykemie a dalšími faktory. Účelem naší studie bylo přispět k upřesnění nastíněných otázek.

CÍL

U osob s diabetem léčených pomocí inzulinové pumpy zjistit, jak se v období tří měsíců vyvíjí HbA1c (1) ve skupině osob při konvenčním selfmonitoringu a (2) v samostatné skupině osob při kontinuálním selfmonitoringu.

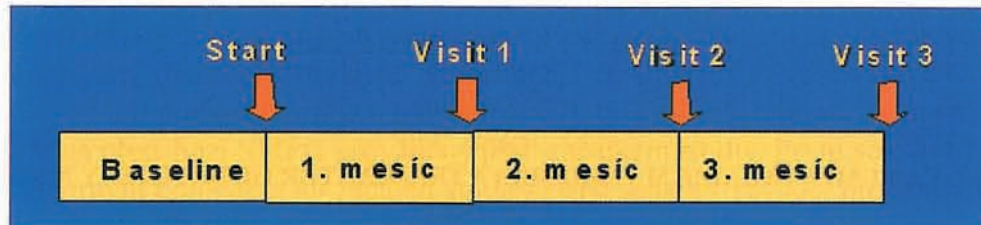
METODIKA

Uspořádání studie

Tato prospektivní nerandomizovaná pilotní studie probíhala v roce 2007 a 2008 na Lékařské fakultě Univerzity Palackého v Olomouci a ve Fakultní nemocnici Olomouc. Každý proband byl ambulantně sledován po dobu 3 měsíců (Obr. 1). Na začátku studie a na konci každého měsíce bylo provedeno klinické i laboratorní vyšetření (HbA1c) a edukace případně reedukace probandů.

Edukace a reedukace probandů byla zaměřena na zavádění senzorů CGMS, na obsluhu transmiteru a pumpy a rovněž na adaptaci prandiálních bolusů podle hodnot glykemie a aktuální situace.

Obr. 1
OSNOVA STUDIE

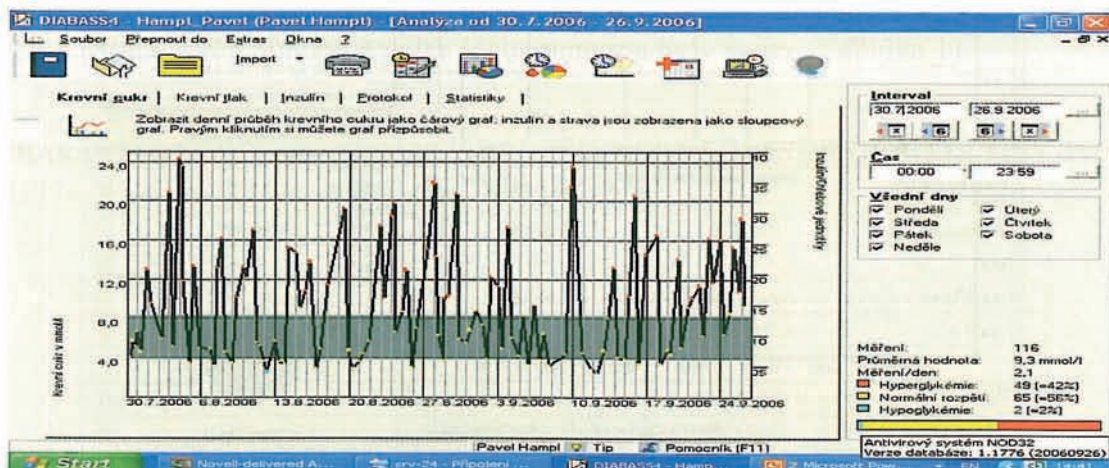


K SMPG resp. ke kalibraci senzoru byl u všech využíván glukometr Linus, Wellion, AgaMatrix, Salem, NH, USA (Obr. 2). Frekvence SMPG byla hodnocena pomocí software Diabass 4 (Obr. 3).

Obr. 2
GLUKOMETR LINUS, WELLION, AGAMATRIX, SALEM, NH, USA



Obr. 3
VÝSTUP ZE SOFTWAREHOVÉHO PROGRAMU DIABASS 4, POMOCÍ KTERÉHO BYLA ZJIŠŤOVÁNA FREKVENCE SELFMONITORINGU NA GLUKOMETRU LINUS

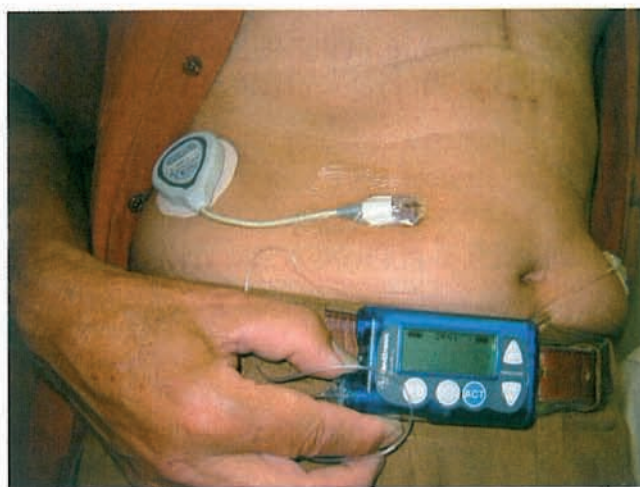


DIABETES A OBEZITA

Při CGMS byla frekvence registrovaných hodnot koncentrace glukózy v intersticiální tekutině zjišťována pomocí Solutions software, Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA (Obr. 5). Přesné vyhodnocení bylo provedeno u 10 nahodile vybraných probandů. Kalibrace senzorů byla podle doporučení výrobce prováděna 2x denně ve 12-hodinových intervalech na glukometru Linus.

Koncentrace glykovaného hemoglobinu (HbA1c) byla zjišťována etablovanou metodou vysokotlakové kapalinové chromatografie na iontoměničích. Podle stupnice IFCC je referenční rozmezí této metody pro zdravou populaci 2,8 - 4,0 %. Reprodukovatelnost výsledků v sérii i ze dne na den se pohybuje v rozmezí $\pm 1,4$ % naměřené hodnoty.

Obr.4
INZULINOVÁ PUMPA PARADIGM 722 (DOLE) A TRANSMITER GL NAPOJENÝ K SENZORU (NAHOŘE)



Obr. 5
SOLUTIONS SOFTWARE, MEDTRONIC MINIMED, NORTHRIDGE, CA, USA., POMOCÍ KTERÉHO BYL ZJIŠŤOVÁN POČET MĚŘENÍ KONCENTRACE GLUKÓZY ZA 24 HODIN



Sledované osoby

Byly sledovány 2 nezávislé skupiny osob s diabetem:

1. Kontrolní skupina 13 osob s diabetem (5 mužů, 8 žen; věk 19 - 64 let; trvání diabetu 5 - 26 let) léčených inzulínovým analogem Novorapid pomocí inzulínové pumpy Mini-Med 508 nebo Paradigm 712 nebo Paradigm X22 bez senzoru, Medtronic Minimed, které prováděly SMPG obdobně jako dříve a nikdy nevyužívaly kontinuální monitoring.
2. Intervenovaná skupina 16 osob s diabetem (10 mužů, 6 žen; věk 18 - 68 let; trvání diabetu 1 - 44 let) léčených inzulínovým analogem Novorapid aplikovaným inzulínovou pumpou Paradigm 722, Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA, u kterých byl po dobu 3 měsíců prováděn CGM pomocí transkutánních senzorů (Obr. 4). Tento monitoring pomocí senzorů navázal na předchozí SMPG prováděný před začátkem studie. První senzor byl zaveden pod odborným dohledem na začátku studie. Další senzory zaváděl proband doma nebo na svém pracovišti samostatně. Každý senzor byl ponechán v podkoží až do skončení své funkce (obvykle 7 - 10 dní). Ojedinele došlo k náhodnému předčasnému vytažení senzoru. Z uváděného počtu 16 osob bylo po uplynutí 6 měsíců 9 osob vyšetřeno podruhé podle stejné osnovy, takže na konci studie mohl být hodnocen vývoj průměrné glykemie a hemoglobinu A1c ve 25 tříměsíčních obdobích s trvalým využíváním CGM.

Všechny osoby podepsaly informovaný souhlas. Studie probíhala v souladu se zásadami Helsinské deklarace z roku 1975 v úpravě z roku 2000 a byla schválena místní etickou komisí.

Statistická analýza

Při statistické analýze byl použit program SPSS v.15,0, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA. Podle povahy analyzovaných dat byly využity následující testy: chí-kvadrát test (zastoupení pohlaví v jednotlivých skupinách), Mann-Whitney U-test (rozdíly věku při rozpoznání diabetu, rozdíly trvání diabetu a délky léčby pumpou, rozdíly hodnot BMI a rozdíly hodnot HbA1c mezi kontrolní a intervenovanou skupinou na začátku studie a při kontrolách), dvouvýběrový t-test (rozdíly ve věku na začátku studie a rozdíly v dávce inzulínu mezi kontrolní a intervenovanou skupinou), Friedmannův neparametrický párový test (vývoj hodnot HbA1c u kontrolní a intervenované skupiny) a následně Wilcoxonův párový test u intervenované skupiny (srovnání HbA1c při 1., 2. a 3. odběru s odběrem výchozím) a analýza rozptylu ANOVA (rozdíl mezi dávkami inzulínu v době 1., 2. a 3. odběru). Za signifikantní byl považován takový rozdíl, kde pravděpodobnost P neoprávněného zamítnutí nulové hypotézy byla menší než 5 % ($P < 0,05$).

VÝSLEDKY

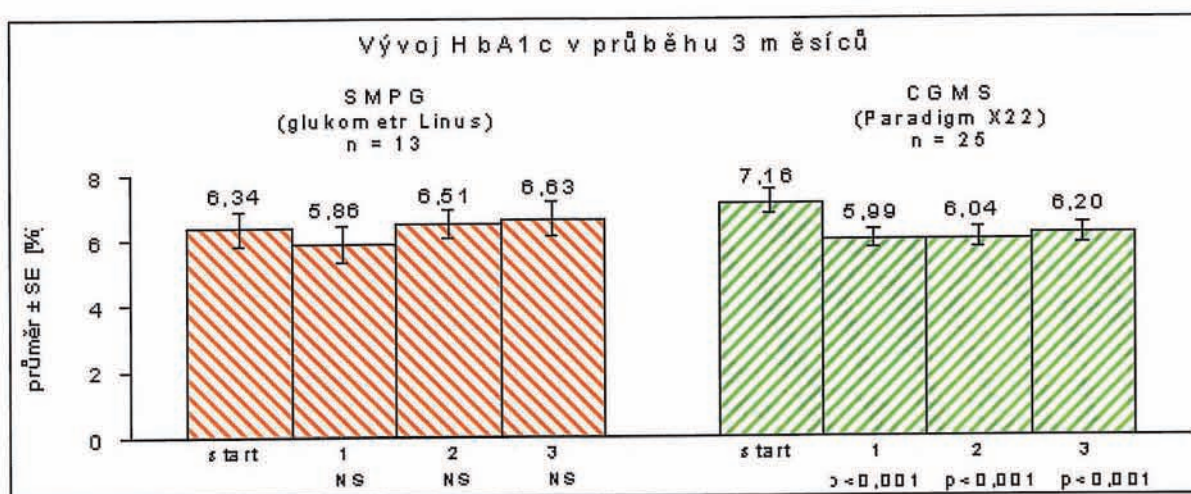
Nebyly zjištěny signifikantní rozdíly mezi charakteristikami kontrolní a intervenované skupiny: věk při rozpoznání diabetu a při nástupu do studie, zastoupení v jednotlivých skupinách u jednotlivých pohlaví a délka léčby pumpou byly stejné (Tabulka 1).

Tab. 1
CHARAKTERISTIKY KONTROLNÍ (SMPG) A INTERVENOVANÉ (CGMS) SKUPINY OSOB S DIABETEM

Skupina	SMPG	CGMS	Signifikance [P]
N	13	25	
Věk (roky)	43,2 ± 3,5	42,6 ± 3,2	0,915
Trvání diabetu (roky)	14,0 ± 2,7	18,9 ± 2,3	0,161
Léčba pumpou (roky)	6,0 ± 1,13	6,3 ± 0,69	0,700
Paradigm X22 bez senzoru (měsíce)	0	8,0 ± 1,2	0,001
BMI (kg/m ²)	25,8 ± 1,3	24,2 ± 0,6	0,442
HbA1c (%)	6,3 ± 0,51	7,2 ± 0,38	0,223

Obr. 6 ukazuje, že změny koncentrace HbA1c v průběhu tříměsíčního sledování nebyly u kontrolní skupiny významné ($P = 0,001$); naproti tomu v intervenované skupině, která používala kontinuální selfmonitoring, se HbA1c do konce 1. měsíce snížil ($P = 0,0001$) a toto snížení (vůči výchozí hodnotě) přetrvávalo i při kontrole na konci 2. a 3. měsíce ($P = 0,001$). Mezi výchozími hodnotami HbA1c ve skupině kontrolní a intervenované nebyl žádný rozdíl ($P = 0,223$). Rozdíly HbA1c nebyly zjištěny ani při odběrech na konci 1. měsíce ($P = 0,731$), na konci 2. měsíce ($P = 0,259$) ani na konci 3. měsíce ($P = 0,269$) (Tabulka 2).

Obr. 6
VÝVOJ KONCENTRACE HbA1C V PRŮBĚHU 3 MĚSÍCŮ VE SKUPINĚ PROVÁDĚJÍCÍ SELFMONITORING NA GLUKOMETRU (SMPG) A VE SKUPINĚ S KONTINUÁLNÍM SELFMONITORINGEM (CGMS) - P VYJADRŮJE SIGNIFIKANCI ROZDÍLU VZHEDEM K VÝCHOZÍ HODNOTĚ (START)

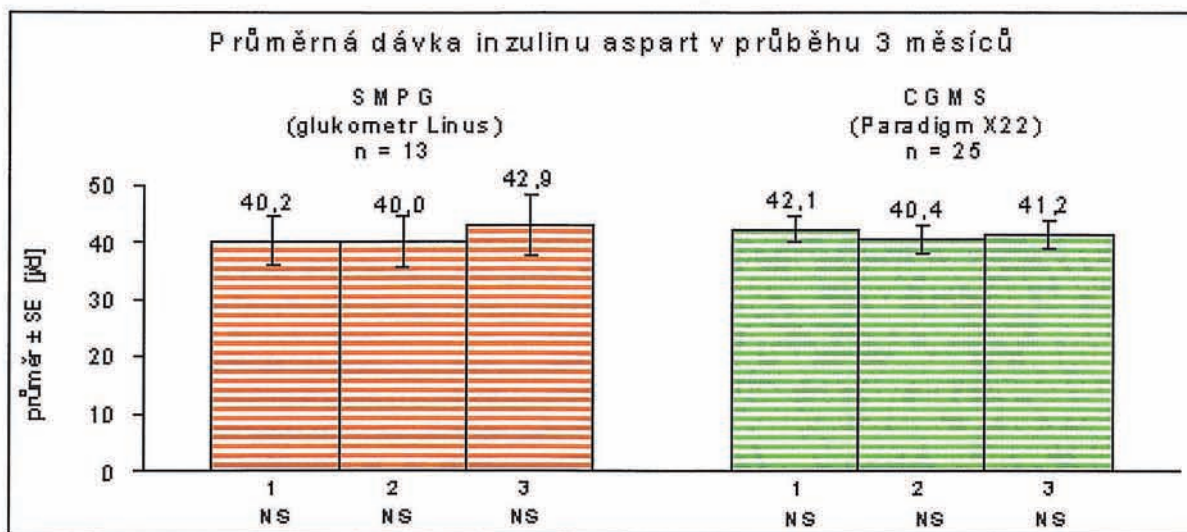


Tab. 2
HbA1C, DÁVKY INZULINU, BMI A FREKVENCE MONITORINGU V KONTROLNÍ A V INTERVENOVANÉ SKUPINĚ (PRŮMĚR±SE)

Skupina	SMPG (n=13)				CGM (n=25)			
	Start	1	2	3	Start	1	2	3
HbA1c/IFCC [%]	6,3 ± 0,51	5,9 ± 0,55	6,5 ± 0,45	6,6 ± 0,5	7,2 ± 0,38	6,0 ± 0,27	6,0 ± 0,32	6,2 ± 0,31
Inzulin Novorapid [j/d]	-	40,2 ± 4,5	40,0 ± 4,5	42,9 ± 5,2	-	42,1 ± 2,2	40,4 ± 2,2	41,2 ± 2,3
BMI [kg/m ²]	25,8 ± 1,3	-	-	26,1 ± 1,4	24,2 ± 1,6	-	-	24,4 ± 0,6
Frekvence SMPG/měs.	-	4	3,6	3,3	-	-	-	-
Frekvence CGM/měs.	-	-	-	-	-	7720	7063	7004
Využití CGM [%]	-	-	-	-	-	90	88	87

V žádné skupině nedošlo k signifikantní změně denní dávky inzulínu (Obr. 7) ani BMI (Tabulka 2).

Obr. 7
 PRŮMĚRNÁ DENNÍ DÁVKA INZULINU V PRŮBĚHU 1. – 3. MĚSÍCE VE SKUPINĚ SMPG A CGMS
 (NS – žádný signifikantní rozdíl oproti prvnímu měsíci)



DISKUSE

Kontinuální podkožní infuze inzulínu pomocí inzulínové pumpy patří k neúčinnějším metodám léčby u osob s diabetem (7, 37). Inzulínová pumpa vede nejen ke zlepšení glykemického profilu, ale ve srovnání s konvenční léčbou, omezuje i množství hypoglykemií. V naší nedávné studii jsme se přesvědčili, že při tomto způsobu léčby je výhodné dát přednost krátkodobému inzulínovému analogu (insulin aspart, Novorapid) před humánním inzulínem Actrapid (18). Toto zjištění je v souladu s pozorováním jiných autorů, kteří zaznamenali příznivý efekt analoga lispro (Humalog) (31).

Využívání kontinuálního monitorování glukózy při léčbě inzulínovou pumpou se jeví jako dobrá perspektiva dalšího zlepšování kompenzace látkové přeměny (15, 21, 23, 25, 26, 35, 36). Velké úsilí je věnováno vypracování zásad pro využívání CGMS. Předností tohoto způsobu kontroly kompenzace je, že umožňuje zachytit nejen průměrnou glykémii za 24 h, ale také variabilitu glykémie. Hledají se souvislosti mezi vývojem glykémie a hodnotami glykovaného hemoglobinu A1c (2, 14, 17). Pro racionální využívání CGMS je třeba uvést do souladu finanční zdroje a edukační kapacity diabetologických center takovým způsobem, aby osoby s diabetem mohly zvládnout obsluhu monitorů CGMS a přiměřeným způsobem reagovat na měnící se glykémii (11, 16, 30).

Přesnost kontinuálního monitorování glykémie u zdravých i u osob s diabetem 1. typu zpravidla dostačuje k adaptaci dávek inzulínu. Kontinuální monitoring je dnes již bezpečnou a dobře tolerovanou metodou, jejíž výsledky se shodují s hodnotami zjištěnými pomocí glukometrů jako Linus, Optium, One Touch Ultra a další (3, 19, 28, 29).

Výsledky našich pozorování se shodují se závěry studií jiných autorů. V naší studii došlo při provádění kontinuálního monitoringu k poklesu glykovaného hemoglobinu již na konci prvního měsíce studie. V rámci studie nebyly pozorovány žádné závažné lokální ani celkové komplikace v důsledku využívání senzoru po celou dobu jeho funkce, t.j. zpravidla 7 - 14 dní. Tato skutečnost je v souladu s předchozím pozorováním (19, 22).

Dosavadní závěry této studie jsou pouze předběžné. Zatím nebyly řešeny důležité otázky týkající se variability glykémie a frekvence hypoglykemií a hyperglykemií v průběhu dne a jejího vlivu na hodnoty glykovaného hemoglobinu A1c. Studie zaměřené na tuto problematiku však již probíhají.

ZÁVĚR

Při obvyklé frekvenci konvenčního selfmonitoringu (3,3 - 4,0 měření za den) nedošlo v průběhu 3 měsíců k podstatné změně hodnot HbA1c. Naproti tomu při kontinuálním selfmonitoringu využívaného asi v 90 % celkového času poklesla v průběhu prvního měsíce koncentrace HbA1c asi o 1 % a toto zlepšení zůstalo zachováno po celou dobu tříměsíčního sledování. Kontinuální selfmonitoring transkutánními senzory se tedy jeví jako významný prostředek ke zlepšení kompenzace osob s diabetem 1. typu. Jeho příznivé výsledky kontrastují s výsledky SMPG. Lze tedy soudit, že kontinuální selfmonitoring by se mohl a měl stát pravidelnou součástí racionální léčby vybraných diabetiků 1. i 2. typu. Za tím účelem však bude třeba věnovat náležitou pozornost odborné přípravě zdravotníků i osob s diabetem a ekonomickému zajištění dodávek senzorů.

Věnováno Prof. MUDr. Rudolfu Korecovi, DrSc. in memoriam.

LITERATURA

1. Allen BT, DeLong ER, Feussner JR. Impact of glucose self-monitoring on non-insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. Randomized controlled trial comparing blood and urine testing. *Diabetes Care* 1990; 13: 1044–1050.
2. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006; 295: 1707–1708.
3. Clarke WL, Kovatchev B. Continuous glucose sensors: continuing questions about clinical accuracy. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(3): 669–675.
4. Davidson MB, Castellanos M, Kain D, Duran P. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. *Am J Med* 2005; 118: 422–425.
5. Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Is self-monitoring of blood glucose appropriate for all type 2 diabetic patients? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1764–1770.
6. DCCT Research Group. Diabetes control and complications trial (DCCT): Results of feasibility study. *Diabetes Care* 1987; 10: 1–19.
7. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bost E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diab Care* 2006; 29 (12): 2730–2732.
8. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 132–139.
9. Fontbonne A, Billault B, Acosta M, Percheron C, Varenne P, et al. Is glucose self-monitoring beneficial in non-insulin-treated diabetic patients? Results of a randomized comparative trial. *Diabetes Metab* 1989; 15: 255–260.
10. Garg SK. Glucose Monitoring: An important Tool for Improving Glucose Control and Reducing Hypoglycemia. *Diab Technol Therap* 2008; 10 (1):1–4
11. Garg SK, Bookout TR, McFann KK, Kelly WC, Beatson Ch, Ellis SL, Gutin RS, Gottlieb PA. Improved Glycemic Control in Intensively Treated Adult Subjects with Type 1 Diabetes Using Insulin Guidance Software. *Diab Technol Therap* 2008; 10 (5): 369–375.
12. Guerci B, Drouin P, Grange V, Bougneres P, Fontaine P, et al. Selfmonitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. *Diabetes Metab* 2003; 29: 587–594.
13. Heinemann L, Koschinsky T. Clinical Application and Challenges of Blood Glucose Measurement Technology for Self-Monitoring. *Diab Technol Therap* 2008; 10 (1): 27–34.

14. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diab Complic* 2005; 19: 178–181.
15. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, Parkin ChG, Wolpert HA, Buckingham BA. Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy: Results of the First Randomized Treat-to-Target Study. *Diab Technol Therap* 2008; 10(5): 377–383.
16. Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal RM, Buckingham B, Childs BP, Clarke WL, Peters A, Wolpert H. Clinical Application of Emerging Sensor Technologies in Diabetes Management: Consensus Guidelines for Continuous Glucose Monitoring (CGM). *Diab Technol Therap* 2008;10(4): 232–246.
17. Home PD. Special Article – For Debate. HbA1c: the case for using estimated average glucose (eAG).- *Diab Med* 2008;25: 895-898
18. Chlup R, Zapletalová J, Sečkař P, Chlupová L, Tánkosová S, Řezníčková M. Benefits of insulin aspart vs phosphate-buffered human regular insulin in persons with type 1 diabetes treated by means of an insulin pump. *Biomed Papers* 2004;148(1): 27–32.
19. Chlup R, Jelenová D, Chlupová K, Zapletalová J, Chlupová L, Bartek J. Function and accuracy of glucose sensors beyond their stated expiry date. *Diab Technol Therap* 2006; 8(4): 495–504.
20. Chlup R, Peterson K, Zapletalová J, Langová K, Kudlová P, Příbylová H, Matušková V. Relation between HbA1c and Average One-Month Interstitial Fluid Glucose Concentration (ISFG) Determined by Continuous Glucose Monitoring – Preliminary Results of an Ongoing Study. *Diabetes* 2007; 56 (Suppl 1): A 527 (Abstract 2083-PO).
21. Chlupová K, Kohnert KD, Heinke P, Augstein P, Chlup R, Salzsieder E. Resultate kontinuierlicher Glukosemessungen (CGMS) unter ambulanten Bedingungen zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung bei T2DM. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2006; 1 (1): 94(abstract).
22. Jadvíčková T, Fajkusová Z, Pallayová M, Luža J, Kuzmina G. Occurrence of adverse events due to continuous glucose monitoring. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czech Rep.* 2007; 151 (2): 263–266.
23. Klonoff DC. The benefits of implanted glucose sensors. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(6): 797–800.
24. Kudlová P, Chlup R. Selfmonitoring u osob s diabetem. *Interní Med* 2006; 8(12): 539-544.
25. Langová K, Příbylová H, Kajabová M. Assessment of haemoglobin A1c evolution using various statistical methods (survival analysis and linear regression) in persons with diabetes mellitus. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czech Rep.* 2008; 152 (2): submitted.
26. Lee SW., Sweeney T, Clausen D, Kolbach C, Haasen A, Firek A, Brinegar Ch, Petrofsky J. Combined insulin pump therapy with real-time continuous glucose monitoring significantly improves glycemic control compared to multiple daily injection therapy in pump naïve patients with type 1 diabetes; Single center pilot study experience. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(3):400-404.
27. Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, et al. Selfmonitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006; 49: 271–278.
28. Mastrototaro J, Shin J, Marcus A, Sulur G. The Accuracy and Efficacy of Real-Time Continuous Glucose Monitoring Sensor in Patients with Type 1 Diabetes. *Diab Technol Therap* 2008; 10 (5): 385–390.
29. Mastrototaro J, Soundararajan G, Cooper K, Shah R. Accuracy of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in the MiniMed Paradigm System. *Diabetes* 2007; 56(Suppl1): A 112 (P422).
30. Mazze R. The Future of Self-Monitored Blood Glucose: Mean Blood Glucose Versus Glycosylated Hemoglobin. *Diab Technol Therap* 2008; 10(1): 93–101.
31. Melku V, Renard E, Lassmann-Vague V, Boivin S, Guerci B, Hanaire-Broutin H, Bringer J, Belicar P, Jeandidier N, Meyer L, Blin P, Augendre-Ferrante B, Tauber JP. Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care* 1998; 21: 977–982.
32. Mlčák P, Fialová J, Trnková K, Chlup R. A continuous glucose monitoring system (CGMS) – A promising approach for improving metabolic control in person with type 1 diabetes mellitus treated by insulin pumps. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czech Rep* 2004;1 48: 33–38.
33. Nielsen JK, Gravholt CH, Djurhuus CHB, Brandt D, Becker J, Heinemann L, Christiansen JS. Continuous subcutaneous glucose monitoring shows a close correlation between mean glucose and time spent in hyperglycemia and hemoglobin A1c. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(6):857–963.

34. Owens DR, Barnett AH, Pickup JC, Kerr D, Bushby P, et al. Blood glucose monitoring in type 1 and type 2 diabetes: reaching a multidisciplinary consensus. *Diabetes and Primary Care* 2004; 6: 8–16.
35. Peterson K, Chlup R, Langová K, Zapletalová J, Kudlová P, Příbylová H. Benefits of continuous glucose monitoring transmitted to Paradigm 722. *Diabetes* 2007; 56 (Suppl 1):A531 (Abstract 2099-PO).
36. Peterson K, Zapletalová J, Kudlová P, Matušková V, Chlup R Benefits of 3-month continuous glucose monitoring for persons with type 1 diabetes mellitus using insulin pumps Paradigm X22 and sensors (PARASEN 1). *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czech Rep.* 2008;152 (2): submitted.
37. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 593–598.
38. Schiffrin A, Belmonte M. Multiple daily selfglucose monitoring: its essential role in long term glucose control in insulin-dependent diabetic patients treated with pump and multiple subcutaneous injections. *Diabetes Care* 1981; 4: 595–600.
39. Schwedes U, Siebolds M, Mertes G. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 1928–1932.
40. The 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.
41. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, et al. Selfmonitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005; 28: 1510–1517.

Podporováno grantem IGA, MZ ČR

*Adresa autora:
Doc. MUDr. Rudolf Chlup, CSc.
Ústav fyziologie a II. interní klinika,
Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Palackého
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc*

Automated Computation of Glycemic Index for Foodstuffs Using Continuous Glucose Monitoring

Rudolf Chlup, M.D., C.Sc.,^{1,2} Pavel Sečkař, M.A.,³ Jana Zapletalová, M.A., Ph.D.,⁴
Kateřina Langová, M.A.,⁴ Pavla Kudlová, M.A.,⁵ Karolína Chlupová, M.D.,^{1,6}
Josef Bartek M.D., C.Sc.,⁷ and Daniela Jelenová, M.D.¹

Abstract

Background:

The glycemic index (GI) is a measure of the ability of a food to raise glucose levels after it is eaten. Continuous glucose monitoring (CGM) has been shown to give identical values of GI when compared to traditional methods. However, there has been no standardized protocol for measuring GI that takes into account interindividual variability and chronophysiological glycemic response to food. Our aim was (1) to create and describe software based on a Microsoft Excel 2000 spreadsheet to facilitate rapid, automated, accurate, and standardized processing of data obtained using recent CGM methodology to measure GI and its variability and (2) to assess the benefits of this new approach.

Method:

Twenty healthy subjects consumed 50 grams of glucose or four alternative foodstuffs (chocolate, apple baby food, rice squares, or yogurt) at breakfast and dinner during 1 week, resulting in 300 CGMS glucose profiles; 92% of meal tests were satisfactory for evaluation. Application and functions of the software DegifXL are described.

Results:

Using the new spreadsheet software DegifXL, time required for data processing for the 15 data sets for each subject was reduced from 2000 to 160 minutes relative to previously used manual methods. We characterized the GI for four foodstuffs with three replicate measurements in each of 20 subjects and evaluated between person, between time period, and between replicate GI variabilities.

Conclusion:

DegifXL, combined with CGM, was an efficient and effective tool for routine measurement of group- and subject-related GI.

J Diabetes Sci Technol 2008;2(1):67-75

Author Affiliations: ¹Department of Physiology, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic; ²IInd Department of Medicine, Teaching Hospital and Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic; ³Department of Health Insurance, Teaching Hospital, Olomouc, Czech Republic; ⁴Department of Biophysics, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic; ⁵Department of Nursing and Birth Assistance, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic; ⁶Institute of Diabetes "Gerhardt Katsch," Karlsburg, Germany; and ⁷Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic

Abbreviations: (CGM) continuous glucose monitoring, (CGMS) continuous glucose monitoring system, (GI) glycemic index, (IAUC) incremental area under the curve, (ISFG) interstitial fluid glucose concentration, (ISIG) input signal of glucose, (PC) personal computer

Keywords: continuous glucose monitoring, data processing, DegifXL software, glycemic index, nutrition

Corresponding Author: Rudolf Chlup, M.D., IInd Department of Medicine, Teaching Hospital, Olomouc, 77900 Czech Republic; email address rudolf.chlup@fnol.cz

Introduction

The glycemic index (GI) of a food is defined by the incremental area under the blood glucose curve (IAUC) after the ingestion of 50 grams of carbohydrates in a test food, expressed as a percentage of the IAUC of an equal amount of a reference food (glucose).¹ Conventionally, capillary plasma/blood was used to calculate the IAUC and GI. In 2006, we showed that there was no significant difference between GI determined using the continuous glucose monitoring system (CGMS; Medtronic MiniMed, Northridge, CA) and traditional, more time-consuming conventional methods.² The aims of this forthcoming study were (1) to describe a spreadsheet-based software program created to facilitate the rapid, automated, accurate, and standardized processing of CGM data to measure GI and its variability and (2) to assess the benefits of this new software and methodology.

Material and Methods

Twenty nondiabetic volunteers (6 males and 14 females) aged 24.4 ± 0.71 years (mean \pm SE) provided written informed consent with participation in this study performed in accordance with the Helsinki Declaration and approved by the local ethics committee.

The software program DegifXL was developed using the Microsoft Excel 2000 spreadsheet (Microsoft Corporation, Redmond, WA). Data from CGMS Solutions™ software were processed following a standardized protocol, requiring (1) a team of trained investigators (physicians, educators, dietitians, laboratory workers, information technology support workers); (2) trained subjects with anticipated ability to cooperate with the study protocol; (3) portions of test foods, each containing 50 grams of carbohydrates; (4) hardware—personal computer (PC), CGMS™, and glucometers; and (5) software—MS Excel 2000, CGMS Solutions software, and DegifXL.

Test Period Design

Subjects consumed 50 grams of glucose or four alternative foodstuffs for breakfast and dinner (Table 1) beginning in the evening of the first day and continuing testing for the following 7 days, resulting in 15 tests (3 tests per food) performed in each of 20 participants.

At the beginning of the study, the participants were given clearly marked packages containing individual portions of tested foodstuffs. These tested portions were consumed at home according to the protocol. The consumption of all foods was documented in a diary.

Participants were asked to fast for 10 or 4 hours before breakfast and dinner, respectively, and to eat each portion of test food within 5 minutes; simultaneous drinking of 300 milliliters of fluids (water, tea, or coffee) was recommended. During the day (except breakfast, dinner, and respective postprandial 120-minute period), they were free to eat any meal provided that the total daily energy intake remained steady ($\pm 10\%$).

Continuous Glucose Monitoring System Operation

The CGMS sensor was inserted before the first test. The subjects were asked to always enter the event “FOOD” into the monitor before eating the tested food.

Transfer of Data to the DegifXL Spreadsheet

At the end of the test period, CGMS data were downloaded to a PC and exported from CGMS Solutions software 7310 v. 3.0C (Medtronic, MiniMed) to a spreadsheet. CGMS Solutions software stores the values of interstitial fluid glucose concentration (ISFG) in a special directory containing “.mmg” files, which can be transferred from CGMS Solutions software by selecting “File Export” into a separate “.fst” file.

Table 1.
The 8-Day Standard Meal Plan for Five Different Foods Tested through Breakfasts and Dinners^a

Day	1	2	3	4	5	6	7	8
Breakfast		Glucose (2)	Puffed rice squares (4)	Dark chocolate (6)	Apple baby food (8)	Flavored yogurt (10)	Glucose (12)	Puffed rice squares (14)
Dinner	Dark chocolate (1)	Apple baby food (3)	Flavored yogurt (5)	Glucose (7)	Puffed rice squares (9)	Dark chocolate (11)	Apple baby food (13)	Flavored yogurt (15)

^aThe number of each meal test is given in parentheses.

Mathematical Principles and Formulas

The IAUC (Figure 1) was determined using calculus (integration, as the sum of all 24 trapezoid areas) according to the formula: $IAUC = \sum S_i$ $i = 1, \dots, 24$,

$$S_i = \frac{(G_i - G_0) + (G_{i-1} - G_0)}{2} \cdot \Delta t,$$

where G_i is glucose concentration at a particular time, G_0 is starting glucose concentration, and $\Delta t = 5$ minutes. For $G_i < G_0$, $S_i = 0$.

DegifXL offers two ways of defining G_0 . First, G_0 can equal the ISFG value at the beginning of the meal, with the resulting values described as IAUC 1 and GI 1. Second, G_0 can be an average of the five ISFG values preceding (25 minutes) the start of the meal, enabling the calculation of IAUC 2 and GI 2. In order to exclude the potential influence of ISFG outliers, the average G_0 is computed in two steps: (1) the average of five ISFG values is calculated and (2) ISFG values exceeding the empirically defined interval ($\text{avgISFG} \pm 0.3$ mmol/liter) are excluded, and the final G_0 is reaveraged from the resting values.

Next, the subject-related GI for a particular test food is calculated in every individual separately according to the formula:

$$GI = \frac{\text{average IAUC}_{\text{test food}}}{\text{average IAUC}_{\text{glucose}}} \cdot 100[\%]$$

Finally, the group-averaged GI is calculated from all the individuals' calculated GIs.

Data processing in DegifXL

DegifXL consists of four spreadsheets, labeled setup, data, list of probands, and statistics.

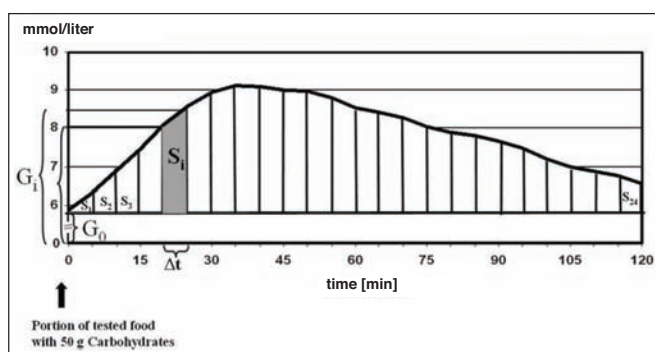


Figure 1. Calculation of the incremental area under the curve. IAUC is calculated as the sum of areas of 24 individual trapezoids. G_0 , glucose concentration before meal intake; G_i , glucose concentration at a particular time; Δt , time interval between estimations (in CGMS, always 5 minutes); S_i , area of the respective trapezoid.

In the setup spreadsheet (Figure 2), the user has to fill in the following data:

- The total number of tests planned for one individual into [Planned number of meal tests in one person].
- The exact path to the directory ".fst" into [Directory containing exported data from CGMS Solutions Software (.fst)].
- The limits for ISIG (Input Signal of Glucose registered in the CGMS). If the ISIG is out of range (usually 10–100 nA), DegifXL will exclude the ISFG from further processing.
- The limit for missing ISFG values in one test [Upper limit for No. of invalid values]. If the real number of missing values is higher than the limit set by the user, DegifXL will exclude the test from further processing. Five or less missing ISFG values were accepted in this study.
- The list of tested foods (Table 1) and their abbreviations (Marks) into [Order of tested foods as they were consumed during the CGMS measurement].
- Test meal times for morning and evening tests into a separate table [Test meal time]. Tests starting outside this defined period were not processed.
- The empirically defined interval ($\text{avgISFG} \pm 0.3$ mmol/liter) enabling the precise calculation of ISFG 2 and GI 2 into [ISFG glucose tolerance for IAUC 2].
- The number of the test meal in the test schedule must be input into [Order of meal in test]. This function allows calculating average GI for specific foods. If the test meal number is input into the raw [Filter values], the resulting GI will appear in the statistics spreadsheet (Figure 2).
- The mark of the morning (M) or evening (E) tests into [Morning/Evening] allows calculation of the GI for either breakfasts or dinners.
- Optional marks into [Other rank] when needed to select meals according to specific criteria (e.g., GI for fresh meals).

The data spreadsheet (Figure 3) imports data from an ".fst" file when the user clicks on the button [Import CGMS]. The missing start times must be filled in manually. By clicking on the button [Resulting IAUC] the values of IAUC 1 and IAUC 2 will appear on the screen. Then, data of the next person can be added. The table in the upper part of the data spreadsheet shows the number of successful tests with each food, the number of persons who successfully completed all planned tests (in this

Planned number of meal tests in one person	Directory containing exported data from CGMS Solutions Software (*.fst)	Lower ISIG limit	Upper limit for No of invalid values	ISF glucose tolerance for IAUC2 [mmol/l]	Test meal time	From	Till
15	d:\degif2\	10	5	0.3	Morning	3:00	10:00
					Evening	16:00	22:00

Order of tested foods as they were consumed during the CGMS measurement

Mark	Tested food	Test number
C	Chocolate	1
G	Glucose	2
A	Apple baby food	3
R	Puffed rice squares	4
Y	Yogurt	5
C	Chocolate	6
G	Glucose	7
A	Apple baby food	8
R	Puffed rice squares	9
Y	Yogurt	10
C	Chocolate	11
G	Glucose	12
A	Apple baby food	13
R	Puffed rice squares	14
Y	Yogurt	15
		16
		17
		18
		19
		20
		21
		22
		23
		24
		25
		26
		27
		28
		29
		30

Filter	Order of meal in test	Morning/Evening	Other rank
S e l e c t i o n	1	E	
	1	M	
	1	E	
	1	M	
	1	E	
	2	M	
	2	E	
	2	M	
	2	E	
	2	M	
	3	E	
	3	M	
	3	E	
	3	M	
	3	E	

Meal filter text ALL

Figure 2. Setup spreadsheet to be completed at the beginning of the analysis. ISIG shows electrical current from the glucose sensor proportional to the glucose concentration.

study, three tests with each food), and the number of people completing one or two tests.

The spreadsheet proband list shows the number of successful tests carried out with particular foods. It also allows performing the selection of probands by entering the particular filter parameter.

After opening the spreadsheet statistics (Figure 4), it takes about 30 seconds to recalculate the results according to selection criteria. The following data are shown:

- The group-averaged GI 1 and GI 2, the number of test subjects, the number of successful tests performed with individual foods, and the average IAUC 1 and IAUC 2 for the entire group of all subjects tested.
- The individual subject-related GI 1 and GI 2, the average IAUC 1 and IAUC 2, and the number of successfully processed tests performed with tested foods in one individual selected by clicking on the personal identification number in the yellow field [Prob. No].
- The correction factor [Corr. factor], which is the difference between the G_0 of IAUC 1 and the G_0 of IAUC 2. It is calculated from [Offs] in the data spreadsheet.
- Average ISFG values after the particular food from all 5-minute intervals in the whole group, as well as for a selected individual (top right area of the spreadsheet). IAUCs are calculated from these values.
- The chart showing the IAUC of glucose (the area below the red curve) and the IAUC of the selected

Tested food	Number of tests	Number of selected probands				Σ
		3 tests	2 tests	1 test	no test	
G Glucose	14	0	0	14	0	14
A Apple baby food	27	0	13	1	0	14
R Puffed rice squares	14	0	0	14	0	14
Y Yogurt	24	0	10	4	0	14
C Chocolate	24	0	10	4	0	14
Total number of tests	103					

Import CGMS		Resulting IAUC		Time after meal start																														
Proband	Name	Test No	Test date	Start time	IAUC1	IAUC2	Food	Off 2	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	Use this symbol
7	DemoPerson7	1	27.10.2004	18:46	0,37	0,24	C	0,1	6,5	6,5	6,7	6,5	6,5	6,8	6,7	6,2	6,5	7,2	6,9	7,0	6,3	6,2	6,1	5,9	5,8	6,1	6,7	6,7	6,6	6,7	6,9	7,2	7,1	C

Figure 3. Data spreadsheet, which is generated by clicking on [Import CGMS]. Offs: the difference between G_0 for IAUC 1 and G_0 for IAUC 2. G_0 for IAUC 2 is calculated as the mean of five glucose concentration measurements prior to the meal.

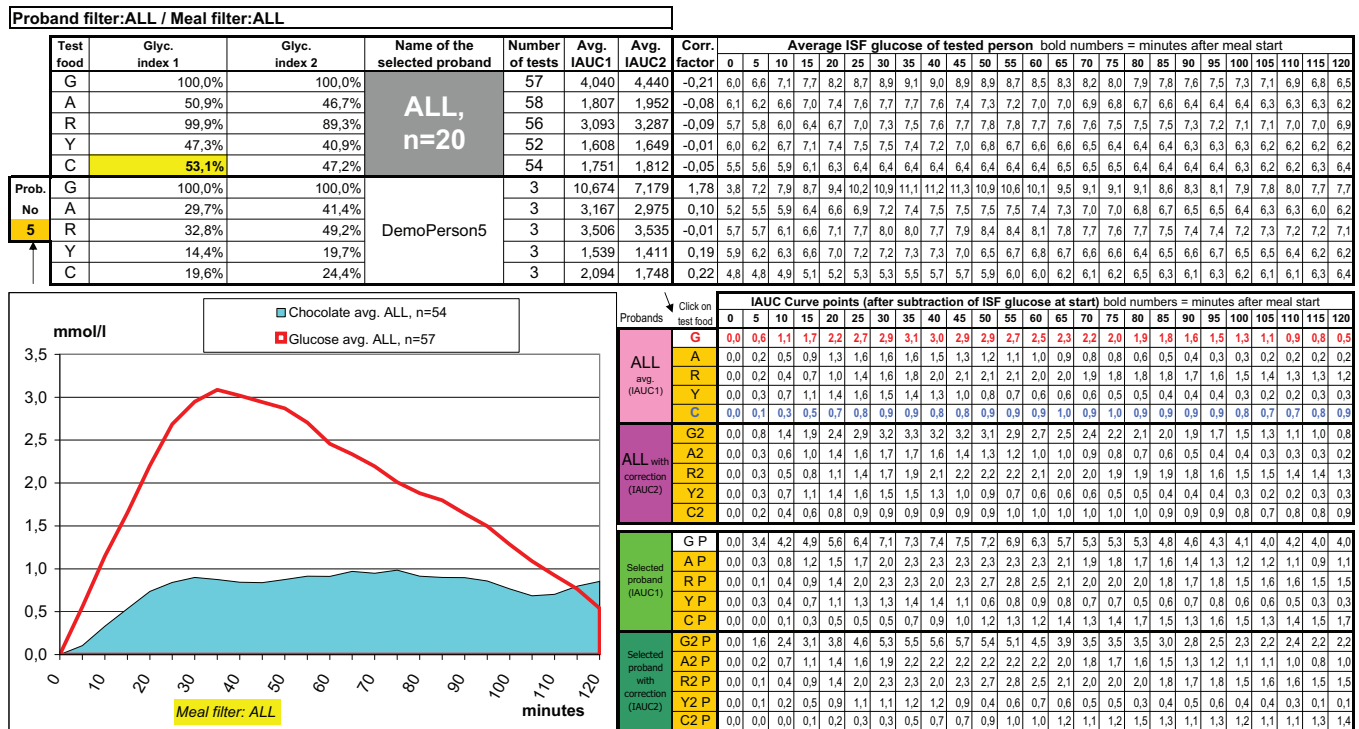


Figure 4. Statistics spreadsheet: group-averaged GIs and IAUCs of the whole group and subject-related GIs of the selected volunteer (No. 5), the IAUC of glucose, and the IAUC of chocolate in ALL tested persons ($n = 20$) resulting from all tests (57 tests with glucose, 54 tests with chocolate); the GI for glucose is 100% and the GI for dark chocolate is 53.1%.

food (the blue area); numerical values of the glucose concentration increments from the IAUC curve points (after subtraction of G_0 at start) appear in colored boxes on the right part of the sheet. Each curve begins when the meal starts and ends 120 minutes later. G_0 , the type of food, and the type of GI (group- or subject-related GI) are defined by clicking on the corresponding button in the [Test food] column. The actual selection is always shown in the right upper corner of the chart, and the field containing the GI appears in yellow.

- Switching from one spreadsheet to another and printing are possible at any time. The user may immediately access the group- and individual subject-related GI, the GI from morning and evening tests, from men and women, and so on.

Assessment of DegifXL

The efficiency of using the CGMS/DegifXL software was considered to be a percentage of successfully processed tests from the total number of tests in 20 volunteers. Next, extreme values of GI (over 500%) were excluded and the final statistical analysis was performed using the program SPSS v. 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). The time needed to determine the GI using DegifXL was compared with the conventional method.²

Results

The GI values are shown in **Table 2**. No significant difference neither between replicate measurements in tests 1, 2, and 3 nor breakfast and dinner tests can be seen.

Using the CGMS/DegifXL system, there were 277 successful tests (92.3%) from the 300 tests performed in the group of 20 healthy volunteers. For each of five tested foods, 60 tests were performed. The number of successfully processed tests for the individual foods ranged from 52 (86.7%) to 58 (96.7%). The test failures were tester related ($n = 8$) or CGMS related ($n = 15$). The time-saving effect of using the CGMS/DegifXL system is shown in **Table 3**. Processing data from the 20 volunteers using DegifXL was about 12 times faster than using conventional methods.

There were no technical problems while obtaining either group-averaged or subject-related GIs for five different foods in the 20 test subjects using DegifXL. The DegifXL demo version can be obtained from the authors.

Discussion

In 1973, Otto and colleagues³ introduced the concept of GI; other groups demonstrated how dietary carbohydrates affect blood glucose levels^{1,4-6} and applied the GI in clinical practice, emphasizing its relevance for glycemic control in persons with diabetes.⁷⁻¹⁰ In 1998, the World Health Organization and the Food and Agriculture Organization recommended including GI values in nutrition tables and promoting low GI foods as a part of a healthy diet.^{11,12} In the present study, the terms "group-averaged GI" and "subject-related GI" were introduced. Published GI tables¹³ show group-averaged GIs only, and the large variability in the GIs is ascribed to various factors.¹⁴⁻¹⁷ However, the determination of individual subject-related GIs has improved our understanding of metabolic processes dealing with carbohydrates.¹⁸⁻²² It is also a useful concept in relation to glycogen storage and release in the course of physical exercise²³⁻²⁵ and to occupational activities.²⁶ The software DegifXL is particularly helpful for easy determination of subject-related GIs, which may be compared quickly with the respective group-related GI.

Conventional methods for calculating GI have been widely used.^{27,28} However, such methods are time-consuming and still not fully standardized. In our study, the glucometer Advance system (Hypoguard, Woodbridge, UK)²⁹ was used to calibrate the CGMS. The CGMS sensor was kept inserted for 8 days and no adverse events appeared.^{30,31} Because the CGMS stores ISFG values, it is not necessary to record the exact timing of finger pricks. All ISFG measurements are performed in the same way, and the same algorithm is used for data processing. DegifXL calculates the initial baseline glucose in two different ways, using either the zero time value or the average of five glucose readings 25 minutes prior to mealtime. Further trials are necessary to determine whether the optional IAUC 2 calculation by DegifXL would give better results.

In this trial, GIs were investigated in healthy volunteers. The preliminary results of other studies show that the values of respective GIs in persons with type 1 and type 2 diabetes are not statistically different.³²⁻³⁶ DegifXL enables one to also perform detailed data processing in persons with diabetes and/or to determine the GI values for breakfast and for dinner times, for men and women, and so on. Consumption of high glycemic index food does not seem to result in worsening of glycemic control in type 1 diabetes. Further studies are in progress to

Table 2. Glycemic Index in Particular Tests (1–3) and Times (Breakfast and Dinner) Obtained by DEGIF XL and, after Exclusion of Extreme Values (GI >500%), Analyzed by SPSS v. 14.0 (Means ± SE)

Meal	GI (%) (mean ± SE)						Significance of difference (<i>p</i>)	
	Test 1	Test 2	Test 3	Breakfast	Dinner	All	Test 1 vs 2 vs 3 (ANOVA)	Breakfast vs dinner (paired <i>t</i> test)
Dark chocolate	43.7 ± 19.6 <i>n</i> = 14	52.1 ± 13.3 <i>n</i> = 17	50.9 ± 6.7 <i>n</i> = 19	52.1 ± 13.3 <i>n</i> = 17	46.9 ± 7.5 <i>n</i> = 20	50.6 ± 7.4 <i>n</i> = 20	0.898	0.615
Apple baby food	62.9 ± 12.9 <i>n</i> = 17	71.9 ± 12.8 <i>n</i> = 19	42.4 ± 9.9 <i>n</i> = 18	71.9 ± 12.8 <i>n</i> = 19	50.5 ± 7.1 <i>n</i> = 19	60.5 ± 7.2 <i>n</i> = 20	0.206	0.353
Rice squares	98.6 ± 23.0 <i>n</i> = 16	129.3 ± 24.9 <i>n</i> = 19	68.9 ± 10.2 <i>n</i> = 17	81.3 ± 9.8 <i>n</i> = 19	129.3 ± 24.9 <i>n</i> = 19	100.3 ± 9.1 <i>n</i> = 20	0.124	0.174
Flavored yogurt	68.7 ± 24.5 <i>n</i> = 16	66.2 ± 13.0 <i>n</i> = 17	33.4 ± 7.9 <i>n</i> = 15	66.2 ± 13.0 <i>n</i> = 17	56.1 ± 14.8 <i>n</i> = 20	56.2 ± 9.0 <i>n</i> = 20	0.277	0.787

Table 3. Mean Duration of Data Processing to Determine the GI Using CGMS Solutions Software/DegifXL Compared to Nine-Point Meal Tests Performed with Glucometer Advance System (GAS) for Five Different Foods

Procedure	No. of tests	No. of persons	Duration of procedure (minutes)	
			CGMS	GAS
Checking CGMS protocol	15	1	1	-
Checking GAS protocol	15	1	-	30
Data transfer from CGMS into the .mmg file using Solutions software	15	1	3	-
Input of data from protocols into MS Excel file	15	1	-	60
Data export from CGMS .mmg file to .fst file	15	1	1	-
Preparing calculation in MS Excel	15	1	-	5
Data import from .fst file into DegifXL and calculation of GIs	15	1	3	-
Construction of diagram for one person	15	1	-	5
Total (1 person)	15	1	8	100
Total (20 persons)	300	20	160	2000

verify the procedure with type 1 and type 2 diabetes and to validate that GI interstitial fluid glucose is the same as the manual method using plasma. In addition, attempts have been made to determine the GI at lunch and at afternoon snack times.³⁷

For an approximate comparison and demonstration of differences between results obtained in individual centers using similar methods, it should be mentioned that in another study the GI was assessed to be 29% for chocolate, 34% for apples, 47% for rice, 89% for cornflakes, and 27% for yogurt.¹³

Clinically, it is important to evaluate the glycemic profiles of individuals with diabetes in response to a given food in combination with a particular therapy, e.g., the

glycemic response to a mixed meal or to a complex food such as pizza. Currently, we are refining DegifXL so that it can be used for these applications.

Using DegifXL is quite simple. Perspectively, an educated person might be able to determine his/her subject-related GIs at home. However, the routine determination of a group-related GI should be carried out in a specialized center staffed by qualified professionals who have been trained properly.³⁸

To summarize, the strength of this new protocol is that it automates GI calculation. Next, DegifXL calculates the mean subject-related GI (using GIs from one to three tests) and the group-averaged GI for all study subjects. In trained individuals, the former may be performed

at home, the latter under supervision in a specialized center. Some statistics are directly available; additional statistical software allows determining the extent of variability between tests for the same food in the same subject and the variability in GI for a given food. Data processing using DegifXL is about 12 times faster than by conventional methods. This software will be developed further in response to future challenges.

Acknowledgements:

This article is dedicated to Erich Jutzi (1932–2005), Institute of Diabetes “Gerhardt Katsch,” Karlsburg, Germany, for creating a professional link between exact mathematical principles and physicians’ thinking in human studies.

This work was supported by Research Project IGA NR 7825-3, Ministry of Health, Czech Republic.

Parts of this study were presented at the 5th Annual Diabetes Technology Meeting, San Francisco, California, November 10–12, 2005; at the 43rd Diabetological Days of the Czech Diabetes Association, Luhačovice, Czech Republic, April 19–21, 2007; and at the 33rd National Congress of the Romanian Society of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases, Bucharest, Romania, May 16–19, 2007.

References:

- Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:362-6.
- Chlup R, Jelenová D, Kudlová P, Chlupová K, Bartek J, Zapletalová J, Langová K, Chlupová L. Continuous glucose monitoring--a novel approach to the determination of the glycaemic index of foods (DEGIF 1)--determination of the glycaemic index of foods by means of the CGMS. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114:68-74.
- Otto H, Bleyer G, Pennartz M, Sabin G, Schauburger G, Spaethe R. Exchange of Carbohydrates according to biological equivalents. In: Otto H, Spaethe R, editors. *Diet in diabetes mellitus.* Bern Stuttgart Wien: Verlag Hans Huber; 1973. p. 41-50.
- Ionescu-Tîrgoviște C, Popa E, Sîntu E, Mihalache N, Cheța D, Mincu I. Blood glucose and plasma insulin responses to various carbohydrates in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1983;24:80-4.
- Chantelau E, Spraul M, Kunze K, Sonnenberg GE, Berger M. Effects of the glycaemic index of dietary carbohydrates on prandial glycaemia and insulin therapy in type I diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1986;2(1):35-41.
- Ionescu-Tîrgoviste C. Reproducibility of a standard test meal in type 2 diabetic patients. *Klin Wochenschr.* 1991;69:91.
- Bruns W, Vetter K, Bibergeil H. Diabetes food--50 years behind the publication of “Garzer Theses”. *Z Klin Med.* 1988;43:261-5.
- Bruns W. Diet treatment. In: Bibergeil H, editor. *Diabetes mellitus. Guidelines for the diabetes practice.* VEB Gustav Fischer Verlag Jena; 1989. p. 254-316.
- Zemlin C, Lüder W, Vetter K, Bruns W, Menzel R. Diet in diabetes mellitus. *Med Aktuell.* 1989;15:49-52.
- Monro J. Redefining the glycemic index for dietary management of postprandial glycemia. *J Nutr.* 2003;133:4256-8.
- Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Carbohydrates in human nutrition: report of a Joint FAO/WHO expert consultation. *FAO Food and Nutrition Paper* 1998;66:1-140.
- Rizkalla SW, Bellisle F, Slama G. Health benefits of low glycaemic index of foods, such as pulses, in diabetic patients and healthy individuals. *Br J Nutr.* 2002;88(Suppl 3):255-62.
- Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:5-56.
- Wolever TM, Csima A, Jenkins DJ, Wong GS, Josse RG. The glycaemic index: variation between subjects and predictive difference. *J Am Coll Nutr.* 1989;8(3):253-47.
- Chantelau E. The glycaemic index of carbohydrate foods: an update from a diabetologist’s perspective. *Aktuel Ernaehr Med.* 2000;25:176-85.
- Nell T, Venter Ch, Vorster H, Botes I, Steyn F. Intra- and inter-individual variation in glucose response to white bread and oral glucose in healthy women. *S Afr J Clin Nutr.* 2003; 16:58-64.
- Chlup R, Bartek J, Rezníková M, Zapletalová J, Doubravová B, Chlupová L, Seckar P, Dvoráková S, Šimánek V. Determination of the glycaemic index of selected foods (white bread and cereal bars) in healthy persons. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2004;148:17-25.
- Augustin LS, Franceschi S, Jenkins DJ, Kendall CW, La Vecchia C. Glycemic index in chronic disease: a review. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:1049-71.
- Brand-Miller JC, Holt SH, Pawlak DB, McMillan J. Glycemic index and obesity. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):281S-5S.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Silvia Franceschi, Hamidi M, Marchie A, Jenkins AL, Axelsen M. Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:266-73.
- Pi-Sunyer FX. Glycemic index and disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):290S-8S.
- Frost GS, Brynes AE, Bovill-Taylor C, Dornhorst A. A prospective randomised trial to determine the efficiency of a low glycaemic index diet given in addition to healthy eating and weight loss advice in patients with coronary heart disease. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:121-7.
- Thomas DE, Brotherhood JR, Brand JC. Carbohydrate feeding before exercise: effect of glycemic index. *Int J Sports Med.* 1991;12(2):180-6.
- Burke LM, Collier GR, Hargreaves M. Muscle glycogen storage after prolonged exercise: effect of the glycemic index of carbohydrate feedings. *J Appl Physiol.* 1993;75(2):1019-23.
- Garcin M, Bresillion S, Piton A, Peres G. Does perceived exertion depend on glycemic index of foods ingested throughout three hours before a one-hour high-intensity exercise? *Percept Mot Skills.* 2001;93(3):599-608.
- Nakládalová M, Kapoun S. Occupational ability in persons with diabetes. *Pracovní Léč.* 2004;56:13-16.
- Granfeldt Y, Wu X, Björck I. Determination of glycaemic index; some methodological aspects related to the analysis of carbohydrate load and characteristics of the previous evening meal. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:104-12.
- Wolever TM, Vorster HH, Björck I, Brand-Miller J, Brighenti F, Mann JI, Ramdath DD, Granfeldt Y, Holt S, Perry TL, Venter C, Xiaomei Wu. Determination of the glycaemic index of foods: interlaboratory study. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:475-82.

29. Chlup R, Payne M, Zapletalová J, Komenda S, Doubravová B, Rezníčková M, Chlupová L, Seckar P. Results of selfmonitoring on glucometer systems Advance and Optium in daily routine. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2005;149:127-39.
30. Chlup R, Jelenová D, Chlupová K, Zapletalová J, Chlupová L, Bartek J. Function and accuracy of glucose sensors beyond their stated expiry date. *Diabetes Technol Ther.* 2006;8:495-504.
31. Jadviščoková T, Fajkusová Z, Pallyayová M, Luža J, Kuzmina G. Occurrence of adverse events due to continuous glucose monitoring. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007;151(2):263-6.
32. Chlup R, Jelenová D, Kudlová P, Bartek J, Nakládalová M, Sečkař P, Zapletalová J, Langová K, Pukowietz L, Chlupová K. Konventionelle Bestimmung des glykämischen Indexes verschiedener Nahrungsmittel (Schokolade, Apfelmuss, Reisbrot, Yoghurt) bei pumpenbehandelten Typ-1 Diabetikern. *Diabetologie Stoffwechsel.* 2006;1(Suppl 1):154.
33. Chlupová K, Kohnert KD, Heinke P, Augstein P, Chlup R, Salzsieder E. Resultate kontinuierlicher Glukosemessungen (CGMS) unter ambulanten Bedingungen zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung bei T2DM. *Diabetologie Stoffwechsel.* 2006;1(Suppl 1):94.
34. Chlup R, Kudlová P, Peterson K, Slezáková L, Bartek J, Nakládalová M *et al.* Glykemický index potravin u osob s diabetem 1. a 2. typu a u zdravých. *Diabetes a Obezita.* 2007;7(13):78-89.
35. Chlup R, Kudlová P, Sečkař P, Zapletalová J, Bartek J, Chlupová K, Luža J. Glycaemic index of foods in healthy persons vs persons with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2006;55(Suppl 1):A593.
36. Peterson K, Chlup R, Kudlová P, Slezáková L, Zapletalová J, Langová K, Doubravová B, Bartek J, Sečkař P, Nakládalová M. Influence of oral antidiabetic drugs on hyperglycemic power of foods in persons with Type 2 diabetes mellitus (DEGIF 4). *Diabetes.* 2007;56(Suppl 1):A688.
37. Fajkusová Z, Jadviščoková T, Pallyayová M, Luža J, Kuzmina G. Glycaemic index of selected foodstuffs in healthy persons. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007;151(2):257-61.
38. Kudlová P, Stanislavová A. Edukace zdravých probandů v souvislosti s určováním glykemického indexu potravin (Czech: Education of healthy volunteers for the determination of glycemic index of foods). 1st ed. In: Čáp J, Žiaková K, Nemčeková M, Holmanová E, ed. *Teoria, výskum a vzdelávanie v ošetrovatelstve (Theory, research and education in nursing)*. Univerzita Komenského Bratislava, Jeseniova Lekárska Fakulta Martin, Ústav ošetrovatelstva, SR, Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc, Ústav teorie a praxe ošetrovatelství, ČR, Občianské združenie pre rozvoj zdravotníckeho vzdelávania v Martine; 2005. p. 363-72.

SAFETY OF NEW ALGORITHMS FOR PREMEAL INSULIN BOLUSES IN HIGH GLYCAEMIC INDEX MEALS IN PERSONS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS USING INSULIN PUMPS

Natalia Lippaiova^{a*}, Maria Pallayova^b, Galina Kuzmina^a, Karolina Peterson^a,
Lucie Fajkosova^a, Jiri Luza^a

^a Department of Physiology, 2nd Department of Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University, 775 15 Olomouc, Czech Republic

^b Department of Physiology, 1st Department of Medicine, Faculty of Medicine, P. J. Šafárik University, Košice, Slovak Republic

e-mail: natalia.lippaiova@seznam.cz

Received: August 15, 2008; Accepted (with revisions): September 29, 2008

Key words: Glycemic index/CGMS/Type 1 diabetes/Insulin pumps/Average glucose levels

Aims: Consumption of glucose or foodstuffs with high glycaemic index (GI) in persons with type 1 diabetes mellitus (PWD1) is a hot topic in present diabetology. The aim of our pilot prospective study was to assess the efficiency of empirically suggested simple algorithms for premeal boluses in PWD1 using insulin pumps and continuous glucose monitoring (CGM).

Methods: Six PWD1 (aged 46.2±15.09 y, diabetes duration 14.5±9.65 y, HbA1c/IFCC 6.3±1.59%, BMI 23.6±1.67 kg/m², mean±SD) on insulin pumps Paradigm 522/722 with RT-CGMS sensors (Medtronic MiniMed, Northridge, CA) underwent a 12-week CGM. In one week, subjects consumed 50g of carbohydrates in eleven alternative meals (rice squares, dark chocolate, white bread, honey, glucose, ravioli with meat and Eidam cheese, mashed potatoes with fish fingers, apricot dumplings with butter, spa waffles, spalta squares, and tomato soup with pasta) eaten for breakfasts, lunches, snacks and dinners in order to calculate their GI. The insulin boluses were adjusted according to empirically defined algorithms. Average glucose levels and daily insulin doses over three one-week periods (before testing, testing and after testing) were compared.

Results: During the observational period, the weekly averages of glucose levels (9.1±2.33 mmol/l vs. 9.2±2.30 mmol/l vs. 9.0±2.43 mmol/l, respectively) and daily insulin doses (39.1± 8.14 IU/d vs. 39.7±10.7 IU/d vs. 38.6±9.97 IU/d, respectively) were similar. One-week consumption of high GI foodstuffs had only a negligible effect on average glucose levels.

Conclusion: The suggested algorithms for premeal insulin boluses appear to limit the risk of potential hyperglycaemia resulting from intake of high GI foodstuffs.

INTRODUCTION

Glycemic index (GI) is a measure of the ability of a food to raise glucose levels after the food consumption. GI is defined by the incremental area under the blood glucose curve (AUC or IAUC) after the ingestion of a test food containing 50g of carbohydrates, expressed as the percentage of the AUC of a reference food containing equal amount of carbohydrates (generally glucose or white bread)¹.

The foodstuffs with low GI are preferred in diabetic diets in order to avoid postprandial and postabsorption hyperglycemia and to achieve improvements in overall plasma glucose control²⁻⁵. On the other hand the advances in intensive insulin therapy with fast-acting insulin analogs^{6,7} and integrated real-time continuous glucose monitoring system and insulin pump (Medtronic Mini-Med Paradigm REAL-Time System; Medtronic MiniMed, Inc., Northridge, CA, USA)⁸, allow more flexible meal plans with the potential to revolutionise diabetic care.

However, to date we still lack data on the consequences of high GI foodstuff consumption on glucose control in PWD1 on insulin pump therapy. Even though the glycemic indexes in persons with diabetes type 1 or type 2 and in healthy persons appear to be identical⁹, it is useful to perform independent GI determination for both groups. There is the question as pure glucose taken in order to calculate the GI of foods is acceptable in PWD1. Therefore, the aim of our pilot study was to evaluate changes in average glucose levels and assess the effect of a one-week consumption of meals with higher GI on glucose control in PWD1 treated by an insulin pump and real-time glucose sensor.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted between January 2007 and June 2007 at the Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University, Olomouc, Czech Republic (as a part of project Degif - IGA NR 7825-3).

Subjects

Six PWD1 on insulin pump therapy (3 males, 3 females, aged 46.2±15.09 years, diabetes duration 14.5±9.65 years, HbA1c 6.3±1.59 %, BMI 23.6±1.67 kg/m²) provided written informed consent with participation in this study, which was approved by the Local Ethics Committee and performed in accordance with the guidelines of the Helsinki Declaration on human experimentation. Subjects were involved in a 12-week continuous glucose monitoring using insulin pump Paradigm RT 522/722 and RT-CGMS sensors with transmitters, Medtronic MiniMed, Northridge, CA, USA. This insulin pump enables to read the actual glucose concentration on its display any time. (Figs. 1, 2)



Fig. 1. Paradigm RT 522/722 and RT-CGMS sensor with transmitter, Medtronic MiniMed, Northridge, CA, USA.



Fig. 2. Paradigm RT 522/722.

Study design

During the assigned week, subjects consumed eleven alternative meals, each serving containing 50g of carbohydrates (rice squares, 70% dark chocolate, rolls, honey, glucose, ravioli with meat and Eidam cheese, mashed potatoes with fish fingers, apricot dumplings with butter, spa waffles, wheat squares, and tomato soup with pasta) eaten for breakfasts, lunches, snacks and dinners. Foodstuffs for breakfasts and dinners were consumed at 7 a.m. and 8 p.m., respectively, foodstuffs for lunches at 12 a.m. and

foodstuffs for snacks at 4 p.m. Each foodstuff was consumed in three replicates, except tomato soup with pasta, which was consumed twice only.

The defined meal plan including daily intake of nutrients and energy was the same as in a similar study with healthy persons^{10, 11}. The foodstuffs were selected by the following criteria: (1) carbohydrate content in each portion should be 50g ± 5 %; (2) daily energy intake ranging from 6000kJ to 9000 kJ; (3) carbohydrates, lipids and proteins should be in the ratio 5:1, 5:1,5; and (4) simple preparation of servings and reasonable costs making the meal plan flexible.

In every subject, average glucose levels were evaluated and compared over the period of three weeks, comprising the week before, during, and after the GIs testing.

One hour before and immediately before each meal test, subjects were encouraged to read the plasma glucose concentration on the display of insulin pump and to adjust the insulin boluses according to the empirically defined algorithms (Table 1, Table 2). The subjects were also instructed to enter the boluses in a log-book and keep recordings about any hypoglycaemia, food intake, meal times, exercise, and level of stress. Glucometer Advance (Hypoguard, Woodbridge, UK) was applied twice a day to calibrate the sensor.

Table 1. Algorithms for adjustment of insulin boluses 1 hr before meal test.

Plasma glucose levels 1hr before a meal-test [mmol/l]	Correction bolus [IU]
10.0 - 11.9	1
12.0 - 13.9	2
≥ 14.0	3

Table 2. Algorithms for adjustment of insulin boluses immediately before meal test.

Plasma glucose levels immediately before a meal-test [mmol/l]	Pre-meal insulin bolus [IU]	Test
< 10.0	5	perform
10.0 - 11.9	6	perform
12.0 - 13.9	7	perform
≥ 14.0	3	Wait 1hr

RESULTS

Table 3 gives the results of CGM over the study period. Average glucose levels during the week before, during, and after GIs testing were similar. Average total daily

Table 3. Characteristics of 6 PWD 1 and influence of GI testing on insulin doses and average glucose levels.

No.	Person	Age	Dia- betes dura- tion [years]	BMI [kg/m ²]	HbA1c [%]	Average total daily dose of insulin [IU/day]			Average glucose levels during the week [mmol/l]		
						before GIs testing	during GIs testing	after GIs testing	before GIs testing	during GIs testing	after GIs testing
1	♂ J.M.	40	26	26.28	9.4	54.5	57.3	55.4	12.8	11.8	12.5
2	♂ L.L.	51	9	24.03	5.8	39.2	36.6	41.5	10.0	9.2	8.9
3	♀ S.J.	60	2	23.62	6.3	31.7	27.7	27.0	10.1	12.0	11.3
4	♀ Z.M.	65	13	23.91	5.5	33.1	33.2	32.0	7.2	7.4	6.7
5	♂ S.J.	35	26	22.34	5.0	37.4	36.3	34.2	6.6	6.4	6.8
6	♀ M.P.	26	11	21.37	5.6	38.5	47.1	41.5	7.8	8.3	7.6
Avg		46.2	14.5	23.59	6.3	39.1	39.7	38.6	9.1	9.2	9.0
SD		15.09	9.65	1.67	1.59	8.14	10.70	9.97	2.33	2.30	2.43

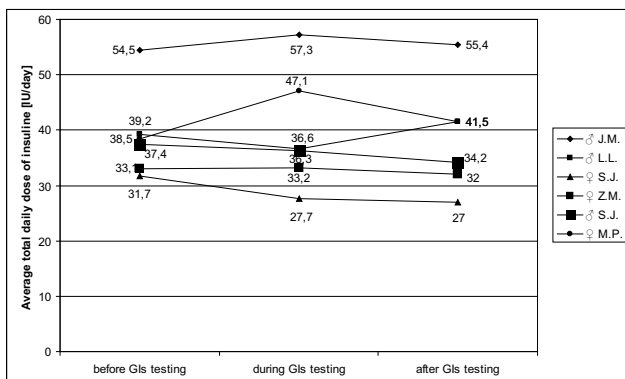


Fig. 3. Average total daily dose of insulin during the week before, during, and after GIs testing.

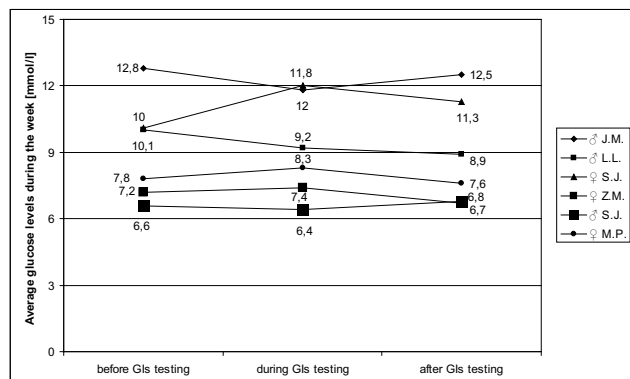


Fig. 4. Average glucose levels during the week before, during, and after GIs testing.

dose of insulin during the week before, during, and after GIs testing were similar as well (Table 3, Figs. 3, 4).

There were no disturbances in general condition and meal plan; no serious hypoglycaemia was registered.

DISCUSSION

This pilot study deals with six case reports focused on the potential hazards of consumption of pure glucose in order to investigate the glycaemic indexes of foods in PWD1.

Awareness of GIs of various foodstuffs is an important part of diabetes management, particularly in persons with type 1 diabetes mellitus. It has been suggested that mean GI values for foods are very similar in persons with type 1 and type 2 of diabetes mellitus⁹⁻¹⁸.

Accurate measurement of GI requires a standardized protocol; glucose concentrations are measured using whole blood or serum/plasma samples obtained from a

vein, artery, or capillary taken at baseline and at 15- and 30-minute intervals for two hours after the food consumption. Most recent studies have utilized capillary blood to determine glucose values and calculate the AUC and, subsequently, the GI. Recently, a study conducted by Chlup^{19, 20} found that there was no significant difference between GI determined using the continuous glucose monitoring (CGMS; Medtronic MiniMed, Northridge, CA) as compared to conventional methods. The long-lasting use of transcutaneous sensors had no serious adverse events²¹⁻²⁴.

In our six case reports, the CGMS results show similar average glucose levels during the period of GIs testing (even after glucose and honey consumption) compared to week before and after GI testing. However, the intensive instruction of PWD1 carried out by professional persons should be emphasized²⁵.

Based on these preliminary findings we might assume that consumption of pure glucose by PWD1 involves only little risk for diabetes control. On the other hand, not only

the average glycemia, but also glucose variability should be taken into consideration. Several studies have shown glucose variability is a risk factor for complications independent of HbA1c in PWD1^{26, 27} as well as in type 2 diabetes^{28, 29}. Study by Monnier et al. demonstrated that glucose fluctuations during postprandial periods and, more generally, during glucose swings exhibited a more specific triggering effect on oxidative stress than chronic sustained hyperglycemia³⁰.

Our results suggest that insulin boluses adjustment according to actual blood glucose values is necessary in order to maintain normal or nearly normal glucose control. The findings also show that real-time continuous glucose monitoring helps PWD1 on insulin pump therapy to make more informed treatment decisions and supports their confidence in diabetes management.

Hence, one-week consumption of foodstuffs with high GI does not seem to increase the risk of reduced diabetes control in informed PWD 1 using insulin pumps and sensors. Further studies are in progress.

ACKNOWLEDGEMENTS

Supported by grant MZČR IGA NR 7825-3 Ministry of Health, Czech Republic.

Parts of this study were presented at the XL. Conference of Student scientific Activities, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University, Olomouc, Czech Republic, 28.-29.5.2007 and at the 68th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, San Francisco, CA, USA, June 6-10, 2008(ref.³¹).

REFERENCES

- Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Amer J Clin Nutr* 1981; 34:362-366.
- Wolever TM, Jenkins DJ, Jenkins AL, Josse RG. The glycemic index: methodology and clinical implications. *Am J Clin Nutr* [serial on the internet]. 1991 Nov [cited 2007 Sep 5]; 54(5):846-54. Review.
- Jenkins DJ, Wolever TM, Jenkins AL, Thorne MJ, Lee R, Kalmusky J, Reichert R, Wong GS. The glycaemic index of foods tested in diabetic patients: a new basis for carbohydrate exchange favouring the use of legumes. *Diabetologia* [serial on the internet]. 1983 Apr [cited 2007 Sep 6]; 24(4):257-64.
- Bruns W, Vetter K, Bibergeil H. Diabetiker-Kost - 50 Jahre nach Veröffentlichung der "Garzer Thesen" [German: Diabetes food - 50 years behind the publication of "Garzer Theses"]. *Z Klin Med* 1988; 43:261-265
- Bruns W. Behandlung mit Diät. In: Bibergeil H (Ed). *Diabetes mellitus. Ein Nachschlagewerk für die diabetologische Praxis* [German: Diet treatment. In: Bibergeil H (Ed). *Diabetes mellitus. Guidelines for the diabetes practice*]. VEB Gustav Fischer Verlag Jena. 1989:254-316
- Chlup R, Zapletalová J, Sečkař P, Chlupová L, Tancosová S, Řezníčková S: Benefits of insulin aspart vs phosphate-buffered human regular insulin in persons with type 1 diabetes treated by means of an insulin pump. *Biomed Papers* 2004; 148:27-32.
- Chlup R, Zapletalová J, Sečkař P, Malá E, Kudlová P, Langová K. Benefits of complementary therapy with insulin aspart vs regular human insulin in Person with Type 2 Diabetes mellitus. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2006; 9(2):223-231.

- Mastrototaro JJ, Cooper KW, Sounararajan G, Sanders JB, Shah RV. Clinical experience with an integrated continuous glucose sensor/insulin pump platform: a feasibility study. *Adv Ther* [serial on the internet]. 2006 Sep-Oct [cited 2007 Sep 6]; 23(5):725-32.
- Chlup R, Kudlová P, Peterson K, Slezáková L, Bartek J, Nakládalová M, Sečkař P, Zapletalová J, Langová K, Tancosová S, Doubravová B: Glykemický index potravin u osob s diabetem 1. a 2. typu a u zdravých. *Diabetes a obezita* 2007; 7(13):78-89.
- Fajkusová Z, Jadviščoková T, Pallayová M, Luža J, Kuzmina G. Glycaemic index of selected foodstuffs in healthy persons. *Biomed papers* 2007; 151(2):257-263.
- Chlup R, Kudlová P, Sečkař P, Zapletalová J, Bartek J, Chlupová K, Luža J. Glycaemic index of foods in healthy persons vs persons with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1):A593 (Abstract).
- Chlup R, Bartek J, Řezníčková M, Zapletalová J, Doubravová B, Chlupová L, et al. Determination of glycaemic index of selected foods (white bread and cereal bars) in healthy persons. *Biomed Papers* 2004 148:17-25.
- Chlup R, Zapletalová J, Jelenová D, Chlupová K, Bartek J, Řehořová J. Glykemický index hořké čokolády, ovocného jogurtu, jablečné přesnídávky a rýžových chlebiček u zdravých osob. *Diabetes a obezita* 6(11):103-112.
- Chlup R, Jelenová D, Kudlová P, Bartek J, Nakládalová M, Sečkař P, Zapletalová J, Langová K, Pukowietz L, Chlupová K. Konventionelle Bestimmung des glykamischen Indexes verschiedener nahrungsmittel (Schokolade, Apfelmuss, Reisbrot, Yogurt) bei pumpenbehandelten Typ-1 Diabetikern. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2006; 1(Suppl 1):154 (Abstract).
- Mlčák P, Fialová J, Trnková K, Chlup R. A continous glucose monitoring system (CGMS) - A promising approach for improving metabolic control in persons with type 1 diabetes mellitus treated by insulin pumps. *Biomed Papers* 2004; 148:33-38.
- Ionescu-Tirgoviste C: Reproducibility of a standard test meal in type 2 diabetic patients. *Letter to the Editor. Klin Wochenschr* 1991; 69:91.
- Wolever TM, Jenkins DJ, Josse RG, Wong GS, Lee R. The glycemic index: similarity of values derived in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients. *J Am Coll Nutr* [serial on the internet]. 1987 Aug [cited 2007 Sep 5]; 6(4):295-305.
- Peterson K, Chlup R, Kudlová P, Slezáková L, Zapletalová J, Langová K, Doubravová B, Bartek J, Sečkař P, Nakládalová M. Influence of Oral Antidiabetic Drugs on Hyperglycemic Power of Foods In Persons with Type 2 Diabetes Mellitus (DEGIF4). *Diabetes* 2007; 56(Suppl 1) (Abstract).
- Bode W, Hirsch B. Using the Continuous Glucose Monitoring System to Improve the Management of Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* 1 2000; Suppl 1:43-48.
- Chlup R, Jelenová D, Kudlová P, Chlupová K, Bartek J, Zapletalová J et al., Continuous glucose monitoring - a novel approach to the determination of the glycaemic index of foods (DEGIF 1). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114:68-74.
- Chlup R, Jelenová D, Chlupová K, Zapletalová J, Chlupová L, Bartek J. Function and Accuracy of Glucose Sensors beyond their stated Expiry Date. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2005; 8(4):495-504.
- Buckingham B, Kunselman B, Wong L, Istok E, Leach J, Purvis R: Extended use of a new glucose sensor with wireless data transmission: the next generation CGMS [abstract 243]. *Diabetologia* 2004; 47(Suppl 1):A93.
- Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S et al.: Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29:44-50.
- Jadviščoková T, Fajkusová Z, Pallayová M, Luža J, Kuzmina G. Occurrence of adverse events due to continous glucose monitoring. *Biomed Papers* 2007; 151(2):263-267.
- Kudlová P, Chlup R, Slezáková L, Řehořová J. Edukace osob s diabetem 2. typu při vyšetřování glykemického indexu potravin (DEGIF). *Diab Metabol Endokrin Výž* 2007; 10(1):45 (Abstrakt)

26. Hirsch IB, Brownlee M: Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications*. 2005; 19(3):178-181.
27. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: The relationship of glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1995; 44(8):968-983.
28. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Zoppini G, Corbellini M, De Marco R: Long-term instability of fasting plasma glucose: a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: The Verona Diabetes Study. *Circulation* 1997; 96(6):1750-1754.
29. Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, Brun E, Bonadonna RC, Moghetti P, Verlato G: Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients from the Verona Diabetes Study (Abstract). *Diabetes Care*. 2000; 23(1):45-50.
30. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295:1681-7.
31. Peterson K, Lippaiová N, Chlup R, Pallayová M, Langová K. Efficiency of simple algorithms for premeal boluses in high glycemic index meals in persons with type 1 diabetes mellitus using insulin pumps and transcutaneous sensors. *Diabetes* 2008 57 (Suppl 1): A471 (Abstract).

BENEFITS OF THREE-MONTH CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING FOR PERSONS WITH DIABETES USING INSULIN PUMPS AND SENSORS

Karolina Peterson^a, Jana Zapletalova^b, Pavla Kudlova^c, Veronika Matuskova^a,
Josef Bartek^d, Dalibor Novotny^e, Rudolf Chlup^{a, f}

^a Department of Physiology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic

^b Department of Biophysics, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc

^c Department of Nursing, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc

^d Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc

^e Department of Clinical Biochemistry, University Hospital, Olomouc

^f Department of Internal Medicine II, University Hospital Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

e-mail: karolinapeterson@yahoo.com

Received: October 16, 2008; Accepted: November 14, 2008

Key words: Insulin pump/Continuous glucose monitoring/Glucometer/Diabetes mellitus/Insulin/Haemoglobin A1c/Diabetes education

Background: The latest Paradigm 722 insulin pump, Medtronic MiniMed, USA, enables daily reading of 288 interstitial fluid glucose concentrations determined by a sensor inserted into subcutaneous tissue; the sensor signals are transmitted into the insulin pump, enabling the patient to see real-time glucose concentration on the display and adapt further treatment.

Aims: To assess the evolution of HbA1c over the course of a 3-month period in two cohorts of persons with type 1 (n=39) or type 2 (n=3) diabetes (PWD): 1) PWD on Paradigm 722 using sensors for continuous glucose monitoring (CGM group), 2) PWD on other types of insulin pumps performing intensive self-monitoring as before (3 to 6 times/d) on glucometer Linus, Wellion, Agamatrix (control group).

Methods: Compliant PWDs using insulin pump with insulin aspart for several previous months were included in the study. Seventeen were put on Paradigm 722 with CGM and 25 were included in the control group. Paired t-test and the statistical program SPSS v.15.0 were used to analyze the data.

Results: There was no significant difference in age between the two groups ($P=0.996$), in diabetes duration ($P=0.482$) or in daily insulin dose ($P=0.469$). In the CGM group (but not in the control group) HbA1c/IFCC dropped from $6.98\pm 0.43\%$ to $5.98\pm 0.36\%$ ($P=0.006$) within 1 month and remained reduced.

Conclusion: The use of the Paradigm 722 insulin pump with CGM resulted in significant improvement in HbA1c which appeared within one month and remained throughout the whole 3-month study period. No significant improvement in HbA1c was seen in the control group.

INTRODUCTION

In persons with diabetes (PWD) self-monitoring of the concentration of glucose in plasma (SMPG) is a basic means of preserving compensation^{1,2}. The emergence of test strips and glucometers in the last 30 years has enabled the glucose concentration self-monitoring and this has gradually replaced the relatively inaccurate and inconvenient measurement of glucose in urine³⁻¹³.

A large amount of attention is given to the frequency of self-monitoring and its effectiveness¹⁴⁻¹⁶. In 1993, the well known study DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) emphasized that in PWD1 SMPG should be performed at least four times daily and subsequently corrected with intensive insulin therapy^{17, 18}. Currently it is recommended that people with diabetes mellitus type 1 check their glycemia 5 to 8 times per day, and persons with type 2 diabetes at least 3 times daily. Intensive self-monitoring is of particular importance in PWD on continuous subcutaneous insulin infusion.

Continuous glucose monitoring with transcutaneous sensors used since 2000 offers new possibilities^{19, 20}. The latest Paradigm 722 insulin pump, Medtronic MiniMed, Northridge, CA, USA, enables daily reading of 288 interstitial fluid glucose concentrations determined by a sensor inserted into subcutaneous tissue; the sensor signals are transmitted wirelessly into the insulin pump at 5-minute intervals, enabling the person to see his/her real-time glucose concentration on the pump display and modify further treatment.

The sensor is indicated for single use and as a rule works well after a period of seven or more days following introduction²¹. The concentration of glucose in the interstitium (ISFG) correlates highly with P-glucose (PG). Recently, we have demonstrated a high correlation between average ISFG and HbA1c²². So far, however, it is not entirely clear what the contribution of CGM is to the development of HbA1c, or to what extent HbA1c interacts with the variability in glycemia and other factors²³.

AIM

To demonstrate the development of HbA1c in PWD on insulin pumps 1) in a group of subjects using conventional self-monitoring and 2) in a separate group of subjects using continuous monitoring.

MATERIAL AND METHODS

Subjects

Two independent cohorts (groups) of persons with type 1 (n=39) or type 2 (n=3) diabetes were followed:

1. Control group of 25 persons with diabetes (13 men, 12 women; aged 24-66 years; duration of diabetes 2-43 years) treated with an insulin analogue aspart using MiniMed 508 or Paradigm 712 or Paradigm X22 insulin pumps without a sensor, Medtronic Minimed; subjects provided SMPG similarly as before.
2. Intervention group of 17 persons with diabetes (11 men, 6 women, aged 19-69 years; duration of diabetes 1-45 years) who applied insulin analogue aspart Paradigm 722 insulin pumps, Medtronic Minimed, in whom CGM was conducted for the course of 3 months with transcutaneous sensors. This monitoring replaced the previous SMPG done before the study started. The first sensor was inserted at the beginning of the trial under professional supervision into the subcutaneous tissue of the gluteal region or abdomen, other sensors were inserted by the subject him/herself at home. Each sensor was left in the subcutaneous tissue until it stopped working (usually 7-14 days).

All subjects signed informed consent. The study was approved by the local ethics committee. All procedures were performed in accordance with the Helsinki Declaration of 1973 as revised in 2000.

Design of the study

This prospective non-randomised pilot study took place between 2007 and 2008 at the Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc and at the University Hospital, Olomouc, Czech Republic.

All PWD were monitored on an out-patient basis for the period of three months. At the beginning of the study and at the end of each month, clinical and laboratory (HbA1c) examinations were performed.

Education and re-education of the subjects was aimed at the insertion of the CGM sensor, handling the transmitter and pump and at the adaptation of prandial insulin boluses according to the glycemic values and real-time status.

Self-monitoring in the control group and sensor calibration in the intervention group were carried out using glucometr Linus, Wellion, Agamatrix, Salem, NH, USA. Frequency of SMPG was assessed using Diabass 4 software.

In the CGM group, the frequency of readings of PG was assessed using professional Solutions software, Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA.

Calibration of sensors was implemented according to the manufacturer's recommendations twice daily in 12-hour intervals with a Linus glucometer.

Determination of Haemoglobin A1c

The HbA1c concentration in blood was determined using the sophisticated HPLC procedure in the Department of Clinical Biochemistry, Teaching Hospital Olomouc. The analyzer PDQ Plus employs the principles of boronate affinity and high-performance liquid chromatography (HPLC). Glycated proteins (haemoglobins and plasma proteins) differ from non-glycated proteins by the attachment of sugar moiety to the former at various binding sites by means of a ketoamine bond. GHb and GPP thus contain 1,2-cis-diol groups not found in non-glycated proteins. These diol groups provide the basis for separation of glycated and non-glycated components by boronate affinity chromatography. In this analytical technique, a boronate is bonded to the surface of the column support. When a solution of proteins is passed through the column, the glycated component is retained by complexing its diol groups with the boronate. After the unretained non-glycated component elutes from the column, the glycated component is eluted from the column with a reagent that displaces it from the boronate. Both components are detected spectrophotometrically at 413 ± 2 nm. Reference range for normal population: 2.8 to 4.0 % (IFCC scale). The conversion to traditional NGSP/DCCT scale may be performed using the formula $IFCC [\%] = (DCCT - 2.15)/0.915$. Parameters of reliability: limit of quantitation 3.0 %, linearity: up to 1.5 %; repeatability (within-run imprecision): 1.4 %; reproducibility (between-run imprecision): 1.4 %.

Statistical analysis

The program SPSS v.15.0, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA was used for statistical analysis.

The following tests were applied to evaluate the data: the chi-squared test (sex distribution in each group), two-sample t-test, (differences in age at diabetes diagnosis, differences in duration of diabetes and in duration of insulin pump treatment, differences in HbA1c values between the control and intervention group at baseline and in control visits, differences in age at the time of enrolment into the study and differences in insulin doses between the control and intervention group), paired samples t-test in the intervention and control group (comparison of HbA1c between control visits 1, 2, 3 and at baseline). $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

There were no significant differences found between groups in the following parameters: age at diabetes diagnosis, age at inclusion into the study, male/female ratio in both groups, duration of the insulin pump therapy and daily insulin dose (Table 1). The frequency of self-monitoring in SMPG group was 3 to 6 plasma glucose

Table 1. Characteristics of the control (SMPG) group and of the intervention (CGM) group.

Group	SMPG	CGM	Significance (P)
N	25	17	N/A
M/F	13/12	11/6	0.414
Age (mean±SE) [years]	44.9±2.6	44.9±4.0	0.996
Age range [years]	24 - 66	19 - 69	N/A
Duration of diabetes (mean±SE) [years]	15.4±2.0	17.8±2.9	0.482
Duration of diabetes range [years]	2-43	1-45	N/A

N/A not applicable

Table 2. HbA1c and insulin doses in the control (SMPG) group and the intervention (CGM) group (mean±SE).

Group	SMPG				CGM			
	Start	1	2	3	Start	1	2	3
HbA1c/IFCC [%]	7.26 ± 0.31 n=25	7.32 ± 0.43 n=23	7.71 ± 0.39 n=25	7.63 ± 0.41 n=24	6.98 ± 0.43 n=17	5.98 ± 0.45 n=17	5.96 ± 0.45 n=17	6.17 ± 0.36 n=17
Insulin aspart [i.u./d]	38.05 ±2.47 n=20	-	-	38.48 ±2.67 n=21	41 ±4 n=14	-	-	43.13 ±4.18 n=15

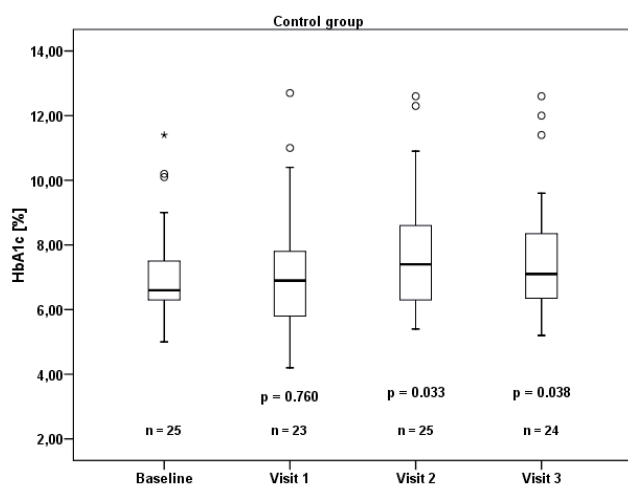


Fig. 1. Boxgraph (medians, quartils): The evolution of HbA1c during three-month follow-up in the control (SMPG) group; P - significance vs. baseline.

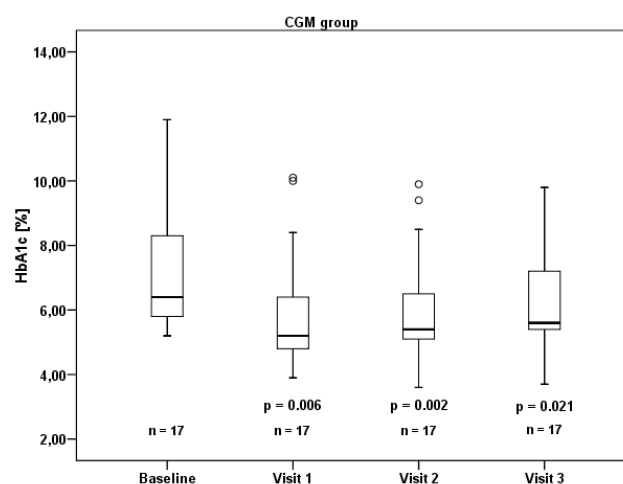


Fig. 2. Boxgraph (medians, quartils): The evolution of HbA1c during three-month follow-up in the intervention (CGM) group; P - significance vs. baseline.

estimations per day. In the intervention group the CGM was carried out in approximately in 90 % of time of the study period.

The change of HbA1c during the three-month observation was not significant in the control group (Fig. 1). Contrary to these results, the HbA1c in the intervention

group which used continuous self-monitoring decreased by the end of 1st month and this reduction continued during the control visits of the second and third months (Fig. 2, Table 2).

There was no difference ($P=0.597$) in values of HbA1c between the control group and the intervention group at

baseline. However, significant differences in HbA1c were found at the end of the first month ($P=0.041$), at the end of the second month ($P=0.006$) and at the end of the third month ($P=0.016$). There was no significant change in daily dose of insulin in either group.

DISCUSSION

Continuous subcutaneous infusion with an insulin pump is one of the most effective methods of treatment in persons with diabetes^{2,24}. Insulin pumps lead not only to the improved glycemic profiles but in comparison with conventional medications, also limit the degree of hypoglycemia²³. In our recent study we concluded that for this form of treatment, it is better to give priority to short duration insulin analogues (such as insulin aspart, Novorapid) than human insulin Actrapid²⁵. This discovery is in accordance with other investigations which have confirmed the superior efficacy of the Lispro insulin analog in external pumps (Humalog)²⁶.

Continuous glucose monitoring (CGM) during insulin pump therapy appears to be an excellent alternative for further improvement of metabolic compensation²⁷⁻³². The advantage of this compensation control is that it enables the patient to register both average 24-hour glycemia and variability in glycemia. The relationship between the glycemia and HbA1c development is being investigated³³⁻³⁵. There is intense research on working out the principles for using CGM. For a rational use of CGM, the financial and educational resources diabetes centres need to be increased so that persons with diabetes can use CGM monitoring appropriately and react to the changing glycemia^{19, 36, 37}.

Continuous glucose monitoring is accurate enough for both type 1 and type 2 diabetes mellitus. It is safe and well-tolerated. Its numerical results are comparable with the results of SMPG obtained using glucometers^{21, 38-40}. The outcome of our study has shown that the clinical effects of CGM are clearly better than those of SMPG: continuous glucose monitoring leads to decrease in HbA1c as early as the end of the first month. Different statistical analytical tests also show the positive clinical effects of CGM on metabolic compensation³². We observed no local or systemic complications of the sensor use during the whole period of its function which usually ranged between 7 and 14 days. This is also in accordance with the findings of others⁴¹. CGM proved to be valuable in all age groups when used on a regular basis⁴². Aside from the assessment of metabolic control in persons with type 1 diabetes, CGM may be applied also in other specific areas, such as in calculation of premeal insulin boluses in persons with type 1 diabetes mellitus⁴³ and in glycemic index determination⁴⁴. Further studies are necessary to evaluate more precisely the influence of glycemic variability and frequency of hypo- and hyperglycemia on HbA1c.

CONCLUSION

Using conventional self-monitoring (3-6 measurements per day) we found no substantial change in HbA1c within 3 months. With the continuous self-monitoring used for 90 % total time the HbA1c decreased about 1 % within the first month and this improvement remained for the rest of the three-month observation. Continuous self-monitoring with transcutaneous sensors appears to be an important measure for improving metabolic compensation in persons with diabetes, and the results are better than the results for SMPG. We conclude that continuous self-monitoring could and should become a regular part of treatment of selected persons with diabetes. This will require adequate financial measures and, education of the healthcare providers and all members of the diabetes team.

ACKNOWLEDGEMENT

Supported by the grant MSM 6198959216, Ministry of Education, Czech Republic.

REFERENCES

1. Kudlová P, Chlup R. Self-monitoring u osob s diabetem. *Interni Med* 2006; 8(12): 539-544.
2. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 593-598.
3. Allen BT, DeLong ER, Feussner JR. Impact of glucose self-monitoring on non-insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. Randomized controlled trial comparing blood and urine testing. *Diabetes Care* 1990; 13: 1044-1050.
4. Davidson MB, Castellanos M, Kain D, Duran P. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. *Am J Med* 2005; 118: 422-425.
5. Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Is self-monitoring of blood glucose appropriate for all type 2 diabetic patients? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1764-1770.
6. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 132-139.
7. Fontbonne A, Billault B, Acosta M, Percheron C, Varenne P, et al. Is glucose self-monitoring beneficial in non-insulin-treated diabetic patients? Results of a randomized comparative trial. *Diabetes Metab* 1989; 15: 255-260.
8. Garg SK. Glucose Monitoring: An important Tool for Improving Glucose Control and Reducing Hypoglycemia. *Diab Technol Therap* 2008; 10 (1):1-4.
9. Guerci B, Drouin P, Grange V, Bougneres P, Fontaine P, et al. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. *Diabetes Metab* 2003; 29: 587-594.
10. Heinemann L, Koschinsky T. Clinical Application and Challenges of Blood Glucose Measurement Technology for Self-Monitoring. *Diab Technol Therap* 2008; 10 (1): 27-34.
11. Nielsen JK, Gravholt CH, Djurhuus CHB, Brandt D, Becker J, Heinemann L, Christiansen JS. Continuous subcutaneous glucose monitoring shows a close correlation between mean glucose and

- time spent in hyperglycemia and hemoglobin A1c. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(6):857-963.
12. Schwedes U, Siebolds M, Mertes G. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 1928-1932.
 13. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005; 28: 1510-1517.
 14. Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006; 49: 271-278.
 15. Owens DR, Barnett AH, Pickup JC, Kerr D, Bushby P, et al. Blood glucose monitoring in type 1 and type 2 diabetes: reaching a multi-disciplinary consensus. *Diabetes and Primary Care* 2004; 6: 8-16.
 16. Schiffrin A, Belmonte M. Multiple daily selfglucose monitoring: its essential role in long term glucose control in insulin-dependent diabetic patients treated with pump and multiple subcutaneous injections. *Diabetes Care* 1981; 4: 595-600.
 17. DCCT Research Group. Diabetes control and complications trial (DCCT): Results of feasibility study. *Diabetes Care* 1987; 10: 1-19.
 18. The 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.
 19. Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal RM, Buckingham B, Childs BP, Clarke WL, Peters A, Wolpert H. Clinical Application of Emerging Sensor Technologies in Diabetes Management: Consensus Guidelines for Continuous Glucose Monitoring (CGM). *Diab Technol Therap* 2008; 10(4): 232-246.
 20. Mlčák P, Fialová J, Trnková K, Chlup R. A continuous glucose monitoring system (CGMS) - A promising approach for improving metabolic control in person with type 1 diabetes mellitus treated by insulin pumps. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czech Rep* 2004; 148: 33-38.
 21. Chlup R, Jelenová D, Chlupová K, Zapletalová J, Chlupová L, Bartek J. Function and accuracy of glucose sensors beyond their stated expiry date. *Diab Technol Therap* 2006; 8(4): 495-504.
 22. Chlup R, Peterson K, Zapletalová J, Langová K, Kudlová P, Příbylová H, Matušková V. Relation between HbA1c and Average One-Month Interstitial Fluid Glucose Concentration (ISFG) Determined by Continuous Glucose Monitoring - Preliminary Results of an Ongoing Study. *Diabetes* 2007; 56 (Suppl 1):A 527 (Abstract 2083-PO).
 23. Jaha GS, Karaviti LP, Anderson B, Smith FO, Donaldson S, McGirk TS, Haymond MW. Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improved glycemic control and decreases glucose excursion and the risk of hypoglycemia. *Diab Technol Ther* 2005; 7: 876-884.
 24. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bost E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diab Care* 2006; 29 (12): 2730-2732.
 25. Chlup R, Zapletalová J, Sečkař P, Chlupová L, Táncošová S, Řezničková M. Benefits of insulin aspart vs phosphate-buffered human regular insulin in persons with type 1 diabetes treated by means of an insulin pump. *Biomed Papers* 2004; 148(1): 27-32.
 26. Melku V, Renard E, Lassmann-Vague V, Boivin S, Guerci B, Hanaire-BROUTIN H, Bringer J, Belicar P, Jeandidier N, Meyer L, Blin P, Augendre-Ferrante B, Tauber JP. Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care* 1998; 21: 977-982.
 27. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastroiuto J, Parkin CHG, Wolpert HA, Buckingham BA. Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy: Results of the First Randomized Treat-to-Target Study. *Diab Technol Therap* 2008; 10(5): 377-383.
 28. Chlupová K, Kohnert KD, Heinke P, Augstein P, Chlup R, Salzsieder E. Resultate kontinuierlicher Glukosemessungen (CGMS) unter ambulanten Bedingungen zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung bei T2DM. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2006; 1 (1): 94(abstract).
 29. Klonoff DC. The benefits of implanted glucose sensors. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(6): 797-800.
 30. Lee SW., Sweeney T, Clausen D, Kolbach C, Haasen A, Firek A, Brinegar Ch, Petrofsky J. Combined insulin pump therapy with real-time continuous glucose monitoring significantly improves glycemic control compared to multiple daily injection therapy in pump naïve patients with type 1 diabetes; Single center pilot study experience. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(3):400-404.
 31. Peterson K, Chlup R, Langová K, Zapletalová J, Kudlová P, Příbylová H. Benefits of continuous glucose monitoring transmitted to Paradigm 722. *Diabetes* 2007; 56 (Suppl 1):A531 (Abstract 2099-PO).
 32. Langová K, Příbylová H, Kajabová M, Luza J. Assessment of haemoglobin A1c evolution using various statistical methods (survival analysis and linear regression) in persons with diabetes mellitus. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czech Rep.* 2008; 152 (2): submitted.
 33. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006; 295: 1707-1708.
 34. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diab Complic* 2005; 19: 178-181.
 35. Home PD. Special Article - For Debate. HbA1c: the case for using estimated average glucose (eAG). *Diab Med* 2008; 25: 895-898.
 36. Garg SK, Bookout TR, McFann KK, Kelly WC, Beatson Ch, Ellis SL, Gutin RS, Gottlieb PA. Improved Glycemic Control in Intensively Treated Adult Subjects with Type 1 Diabetes Using Insulin Guidance Software. *Diab Technol Therap* 2008; 10 (5): 369-375.
 37. Mazze R. The Future of Self-Monitored Blood Glucose: Mean Blood Glucose versus Glycosylated Hemoglobin. *Diab Technol Therap* 2008; 10(1): 93-101.
 38. Clarke WL, Kovatchev B. Continuous glucose sensors: continuing questions about clinical accuracy. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(3): 669-675.
 39. Mastroiuto J, Shin J, Marcus A, Sulur G. The Accuracy and Efficacy of Real-Time Continuous Glucose Monitoring Sensor in Patients with Type 1 Diabetes. *Diab Technol Therap* 2008; 10 (5): 385-390.
 40. Mastroiuto J, Soundararajan G, Cooper K, Shah R. Accuracy of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in the MiniMed Paradigm System. *Diabetes* 2007; 56(Suppl1): A 112 (P422).
 41. Jadvíčková T, Fajkusová Z, Pallyová M, Luza J, Kuzmina G. Occurrence of adverse events due to continuous glucose monitoring. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czech Rep.* 2007; 151 (2): 263-266.
 42. Skyler JA. CGM - a technology in evolution. *Diab Technol Therap* 2009; 11(2):63-64.
 43. Lippaiova N, Pallyova M, Kuzmina G, Peterson K, Fajkosova L, Luza J. Safety of new algorithms for premeal insulin boluses in high glycemic index meals in persons with type 1 diabetes mellitus using insulin pumps. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czech Rep.* 2008; 152 (1): 73-78.
 44. Příbylová H, Pallyová M, Huciková J, Luza J. Evaluation of the new software program DegifXL4 in the determination of the glycemic indices of foodstuffs. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czech Rep.* 2008; 152 (1): 65-72.
 45. Fajkusová Z, Jadvíčková T, Pallyová M, Matušková V, Luza J, Kuzmina G. Glycaemic index of selected foodstuffs in healthy persons. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czech Repub.* 2007, 151(2):257-261.

Glycemic Variability Correlates Strongly With Postprandial β -Cell Dysfunction in a Segment of Type 2 Diabetic Patients Using Oral Hypoglycemic Agents

KLAUS-DIETER KOHNERT, MD, PHD¹
 PETRA AUGSTEIN, MD, PHD¹
 ECKHARD ZANDER, MD²
 PETER HEINKE, MSc¹

KAROLINA PETERSON, MD¹
 ERNST-JOACHIM FREYSE, MD, PHD¹
 ROMAN HOVORKA, PHD³
 ECKHARD SALZSIEDER, PHD¹

OBJECTIVE — Glucose fluctuations trigger activation of oxidative stress, a main mechanism leading to secondary diabetes complications. We evaluated the relationship between glycemic variability and β -cell dysfunction.

RESEARCH DESIGN AND METHODS — We conducted a cross-sectional study in 59 patients with type 2 diabetes (aged 64.2 ± 8.6 years, A1C $6.5 \pm 1.0\%$, and BMI 29.8 ± 3.8 kg/m² [mean \pm SD]) using either oral hypoglycemic agents (OHAs) ($n = 34$) or diet alone (nonusers). As a measure of glycemic variability, the mean amplitude of glycemic excursions (MAGE) was computed from continuous glucose monitoring data recorded over 3 consecutive days. The relationships between MAGE, β -cell function, and clinical parameters were assessed by including postprandial β -cell function (PBCF) and basal β -cell function (BBCF) obtained by a model-based method from plasma C-peptide and plasma glucose during a mixed-meal test as well as homeostasis model assessment of insulin sensitivity, clinical factors, carbohydrate intake, and type of OHA.

RESULTS — MAGE was nonlinearly correlated with PBCF ($r = 0.54$, $P < 0.001$) and with BBCF ($r = 0.31$, $P = 0.025$) in OHA users but failed to correlate with these parameters in nonusers (PBCF $P = 0.21$ and BBCF $P = 0.07$). The stepwise multiple regression analysis demonstrated that PBCF and OHA combination treatment were independent contributors to MAGE ($R^2 = 0.50$, $P < 0.010$), whereas insulin sensitivity, carbohydrate intake, and nonglycemic parameters failed to contribute.

CONCLUSIONS — PBCF appears to be an important target to reduce glucose fluctuations in OHA-treated type 2 diabetes.

Diabetes Care 32:1058–1062, 2009

Of genetic and environmental origin, defective insulin secretion and insulin sensitivity are the main factors causing the development and progression of type 2 diabetes. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) showed that after an initial improvement, glycemic control continues to deteriorate despite the use of oral agents to enhance insulin secretion and to reduce insulin resistance

(1). This deterioration can be attributed to the progressive decline of β -cell function. Even in subjects with well-controlled type 2 diabetes, 70% of the variability of A1C can be explained by abnormalities in postprandial glucose (2). Chronic sustained hyperglycemia has been shown to exert deleterious effects on the β -cells and the vascular endothelium (3). Monnier et al. (4) and Brownlee and Hirsch (5) have

recently emphasized that another component of dysglycemia, i.e., glycemic variability, is even more important than chronic sustained hyperglycemia in generating oxidative stress and contributing to the development of secondary diabetes complications. In vivo studies have convincingly demonstrated that hyperglycemic spikes induce increased production of free radicals and various mediators of inflammation, leading to dysfunction of both the vascular endothelium (3) and the pancreatic β -cell (6). Furthermore, by evaluating hard end points in prospective analyses, Shiraiwa et al. (7) and Cavalot et al. (8) have reported deleterious effects of glucose excursions on diabetic vascular complications.

Prolonged postprandial glucose excursions have been linked to several factors such as inadequate insulin secretion, insulin deficiency, or an abnormal release of counterregulatory hormones (9). However, glycemic variability in type 2 diabetes appears to result from the complex interplay between pathophysiological factors and behavioral and treatment factors (10).

In clinically established type 2 diabetes, the degree of association of glycemic variability with pancreatic β -cell dysfunction remains unclear. To address this issue, we used continuous glucose monitoring to assess glycemic variability and used an insulin secretion model during a mixed-meal test (MMT) to measure basal β -cell function (BBCF) and postprandial β -cell function (PBCF) in subjects with type 2 diabetes after withdrawal of oral hypoglycemic agents or treated with diet alone.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

This cross-sectional study enrolled 59 consecutive outpatients with type 2 diabetes. All patients were Caucasians and were recruited from seven practices of primary care physicians/internists in the district of Greifswald, Germany, from 2004 to 2006. Their antihyperglycemic therapy con-

From the ¹Institute of Diabetes "Gerhardt Katsch," Karlsburg, Germany; the ²Clinics for Diabetes and Metabolic Diseases, Karlsburg, Germany; and the ³Institute of Metabolic Science, University of Cambridge, Cambridge, U.K.

Corresponding author: Klaus-Dieter Kohnert, kohnert@diabetes-karlsburg.de.

Received 29 October 2008 and accepted 20 February 2009.

Published ahead of print at <http://care.diabetesjournals.org> on 24 February 2009. DOI: 10.2337/dc08-1956.

© 2009 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. See <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> for details.

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

sisted of oral hypoglycemic agents (OHAs), either sulfonylurea ($n = 12$) and metformin ($n = 10$) alone or a combination of both ($n = 12$), or of diet alone ($n = 25$). None were taking other medications known to alter glucose metabolism, and all were otherwise in good health.

Criteria for inclusion were a diagnosis of type 2 diabetes for at least 1 year but <20 years, age 35–79 years, BMI of 24–38 kg/m², A1C of 5.0–9.0%, and treatment with OHAs or diet. Exclusion criteria were need for insulin use; circulating islet cell antibodies; concomitant chronic disease, including kidney, liver, and cardiovascular disease; recent acute illness; or changes in diet, treatment, or lifestyle within 3 months before the inclusion examination.

Before commencement of the study procedures, OHA medication was withdrawn and substituted with placebo for 8 days to allow for the pharmacological effects of sulfonylureas and metformin to dissipate (11,12), taking into account the possibility that a more prolonged withdrawal might cause deleterious effects on glucose control. During the OHA withdrawal and the 4-day study period, subjects were under medical supervision and were advised to continue their regular lifestyle and to maintain their usual exercise and dietary patterns.

The study protocol was approved by the ethics review board at the University of Greifswald, Greifswald, Germany, and was conducted in accordance with the rules in the European Community and the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all study participants.

Study procedures

At study entry, a continuous glucose monitoring (CGM) system (CGMS) sensor (Medtronic MiniMed, Northridge, CA) was inserted and calibrated according to the standard operating guidelines, and CGM was performed for 60 ± 10 h (mean \pm SD). At day 2 of the study, following a 12-h overnight fast, a 500-ml standardized liquid MMT, containing 75 g carbohydrate, 58 g fat, and 30 g protein to total 1,000 kcal (caloric contribution: 37% carbohydrate, 51% fat, and 12% protein) (13), was given at the physician's practice as described previously (14). Patients were required to consume the test meal within 10–15 min. Standardization of diet was not performed during CGMS measurements, but subjects entered type and amount of food

consumed into their logbooks. Blood samples were taken via an indwelling intravenous cannula, which was inserted into an arm vein, at $-15, 0, 30, 60, 90, 120,$ and 150 min relative to the meal ingestion for the measurement of glucose and C-peptide.

Blood drawn for measurement of standard laboratory values was shipped to a central laboratory, where A1C was analyzed by the Bio-Rad Diamat analyzer system using ion-exchange high-performance liquid chromatography (normal range 4.6–6.0%). Plasma glucose was measured by the glucose oxidase enzymatic method on a DiaSys Super G Analyzer (Hitado Diagnostic Systems, Moehnesee-Delecke, Germany). The Medical Diagnostic Laboratory at the University of Greifswald performed serum insulin (INS enzyme immunoassay; IBL, Hamburg, Germany) and C-peptide analyses (HCP enzyme immunoassay, DPC Biermann, Bad Nauheim, Germany). Cross-reactivity of the insulin antibody with human proinsulin was 3% and with the C-peptide antibody was 17%.

CGM data and glycemic variability

Subjects used home blood glucose monitors that were calibrated with Accu-Chek glucose standards (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) and entered at least four glucometer readings per day into the CGMS monitor for calibration. The glucose profiles obtained from CGMS measurements were analyzed using MiniMed Solution Software (Medtronic MiniMed). Profiles with less than four glucometer entries were disregarded. Mean sensor glucose, sensor glucose range, median sensor glucose, and the times patients were hyperglycemic (>10 mmol/l) and hypoglycemic (<3.3 mmol/l) were calculated from the CGMS datasets. The value 10.0 mmol/l as the upper limit of glucose at postprandial times was chosen according to recommendations of the American Diabetes Association (15). The area under the curve for sensor glucose (AUC_{CGM}) was calculated with the trapezoidal method for a 24-h time period. MAGE, considered as the "gold standard" of glycemic variability, was calculated as described by Service et al. (16) from the glucose excursions of the CGMS profiles. Carbohydrate intake (bread exchange units) per day was calculated from the subjects' logbooks, according to standard tables containing the nutrient composition with bread exchange units for diabetic subjects.

Glucose and insulin levels during MTT

Fasting glucose and fasting plasma insulin were obtained as mean values of pretest MMT measurements. The difference between fasting and peak plasma concentrations of glucose and insulin during the MMT are denoted as incremental glucose and insulin peak, respectively. The incremental areas under the curve (IAUCs) for glucose and insulin were calculated with the trapezoidal method for the 0- to 150-min postmeal time interval.

Model of C-peptide kinetics during MTT

BBCF and PBCF were estimated from glucose and C-peptide time-concentration profiles during the MMT using an insulin secretion model validated in healthy subjects and subjects with newly diagnosed type 2 diabetes (17). The model parameters M_0 and M_1 were estimated using weighted nonlinear regression analysis (18). M_0 is an index of the BBCF and represents the ability of fasting glucose to stimulate β -cells. It is calculated as fasting C-peptide secretion (per unit volume of the central compartment) divided by fasting plasma glucose concentration.

M_1 is an index of PBCF and represents the ability of postprandial glucose to step up β -cell secretion. It equals the increment in secretion (again per unit volume of the central compartment) in response to a unit increment in glucose concentration.

Insulin sensitivity

Insulin sensitivity was calculated from duplicate fasting insulin and fasting glucose samples using the computer program for the homeostasis model assessment (HOMA2) of insulin resistance (19).

Statistical analysis

The variables are summarized either as means \pm SD or as medians (25th–75th percentile) as appropriate. Differences in baseline clinical and biochemical characteristics were tested using an unpaired t test. Spearman correlation analysis and nonlinear regression were performed to relate glycemic variability to β -cell function. The stepwise multiple regression analysis was used to explore the influence of β -cell function on MAGE including various clinical factors. The variables were tested for normality and, where appropriate, were logarithmically trans-

Table 1—Clinical characteristics of the study groups

	OHA users	Nonusers	P value
n	34	25	
Sex (male/female)	15/19	16/9	0.13
Age (years)	65.0 (57.0–71.0)	64.0 (62.0–69.0)	0.65
Diabetes duration (years)	8.5 (3.0–11.0)	2.0 (1.0–6.0)	0.003
First-degree relatives with diabetes	13 (37)	13 (52)	
BMI (kg/m ²)	29.5 \pm 3.9	30.2 \pm 3.6	0.42
Waist circumference (cm)	101.2 \pm 12.6	103.8 \pm 12.5	0.45
Blood pressure (mmHg)			
Systolic	140.0 (125.0–145.0)	130.0 (130.0–142.5)	0.98
Diastolic	80.0 (80.0–90.0)	80.0 (80.0–86.3)	0.39
A1C (%)	6.8 \pm 1.2	6.1 \pm 0.6	0.013
Fasting C-peptide (nmol/l)	0.92 (0.70–1.26)	0.91 (0.71–1.25)	0.90
Triglyceride (mmol/l)	1.8 (1.3–2.5)	1.8 (1.5–2.2)	0.57
HDL cholesterol (mmol/l)	1.3 (1.1–1.4)	1.4 (1.0–1.6)	0.45
Carbohydrate intake (BU/day)	10.0 (9.3–12.5)	12.0 (10.0–14.0)	0.14

Data are means \pm SD, medians (25th–75th percentile), or n (%). Significance level OHA users vs. nonusers, $P < 0.05$. BU, bread exchange units.

formed as indicated. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Clinical and biochemical characteristics

Of the 69 subjects with type 2 diabetes who volunteered for the study, 10 were excluded: 2 tested positive for GAD anti-

bodies, 3 aborted CGMS measurements, and 5 refused the MMT. The 59 participating subjects were grouped into OHA users and nonusers. As shown in Table 1, diabetes duration was significantly longer and A1C was higher in OHA users than in nonusers. All other characteristics, including carbohydrate intake during the study, were not significantly different between the treatment groups.

Table 2—CGM data, glycemic variability, MMT-derived parameters, and insulin sensitivity

	OHA user	Nonusers	P value
CGM data			
Mean sensor glucose (mmol/l)	9.8 (8.6–13.1)	7.0 (6.2–7.6)	<0.001
Mean sensor glucose range (mmol/l)	8.7 \pm 2.5	5.8 \pm 2.3	<0.001
Median sensor glucose (mmol/l)	9.7 (8.2–12.8)	6.8 (6.2–7.9)	<0.001
Mean AUC _{CGM} (mmol \cdot l ⁻¹ \cdot 24 h ⁻¹)	236.0 (207.6–313.7)	166.8 (147.6–184.8)	<0.001
Duration of hyperglycemia (h/day)	10.3 (5.7–20.9)	0.9 (0.0–2.4)	<0.001
Duration of hypoglycemia (h/day)	0.0 (0.0–1.2)	0.0 (0.0–0.0)	0.033
Glycemic variability			
MAGE (mmol/l)	5.7 \pm 1.8	3.6 \pm 1.9	<0.001
MMT-derived parameters			
Fasting glucose (nmol/l)	8.1 (7.4–11.5)	7.0 (6.0–7.8)	<0.001
Incremental glucose peak (mmol/l)	4.2 (3.3–4.8)	2.4 (1.6–3.2)	<0.001
IAUC _{Glucose} (mmol \cdot l ⁻¹ \cdot 150 min ⁻¹)	254.5 (187.0–305.0)	117.5 (54.5–156.5)	<0.001
Fasting plasma insulin (nmol/l)	0.11 (0.07–0.14)	0.10 (0.09–0.13)	0.77
Incremental insulin peak (mmol/l)	0.55 (0.27–0.81)	0.67 (0.45–0.80)	0.62
IAUC _{Insulin} (mmol \cdot l ⁻¹ \cdot 150 min ⁻¹)	38.0 (25.0–42.9)	43.8 (21.5–44.9)	0.06
Fasting β -cell function (10 ⁻⁹ /min)	7.1 (4.9–8.8)	9.0 (8.1–11.1)	0.005
Postprandial β -cell function (10 ⁻⁹ /min)	27.4 (15.7–46.3)	71.4 (50.4–108.8)	<0.001
Insulin sensitivity			
HOMA-%S	44.6 \pm 17.1	53.0 \pm 13.1	0.045

Data are means \pm SD or median (25th–75th percentiles). Significance level OHA users vs. nonusers $P < 0.05$. HOMA-%S, homeostatic model assessment insulin sensitivity index.

CGMS measurements and glycemic variability

Table 2 shows the results of CGM measurements. All sensor glucose values were significantly higher in OHA users than in nonusers. Likewise, between-group differences were observed in the glucose area values (mean AUC_{CGM}). Compared with the OHA users, nonusers spent a significantly lower amount of time in the hyperglycemic range (10.3 vs. 0.9 h/day, $P < 0.001$), whereas the duration of hypoglycemia was almost negligible. The MAGE was significantly higher in the group of OHA users than in nonusers and exceeded the proposed 4 mmol/l target level.

Plasma glucose, plasma insulin, and estimates of pancreatic β -cell function during the MMT

The statistical comparisons of measurements characterizing the glycemic status, β -cell function, and insulin sensitivity are summarized in Table 2. Fasting glucose, the incremental glucose peak, and IAUC for glucose were significantly higher in OHA users than in nonusers during the MMT. Although fasting insulin levels, incremental insulin peak, and IAUC for insulin were not significantly different between the two subject groups, IAUC_{Insulin}/IAUC_{Glucose} was significantly decreased in OHA users (-171.3 pmol \cdot l⁻¹ \cdot 150 min⁻¹, $P = 0.010$).

Relationships between glycemic variability and β -cell function

When the relationship between MAGE and β -cell function was analyzed by nonlinear regression analysis, including both OHA users and nonusers, a significant relationship was found with the model indexes of β -cell function. As shown in Fig. 1, the relationships of MAGE with PBCF as a group ($r = 0.66$, $P < 0.001$) and BBCF ($r = 0.44$, $P < 0.001$) were nonlinear and a decrease in PBCF $< 25 \times 10^{-9}$ /min was associated with a steep increase in MAGE. A separate analysis of the two subject groups showed that the relationship between MAGE and PBCF remained significant for OHA users ($r = 0.54$, $P < 0.001$) but failed to achieve significance for nonusers ($r = 0.26$, $P = 0.21$). A statistically significant nonlinear association was also observed with BBCF in OHA users ($r = 0.39$, $P = 0.025$) but not in nonusers ($r = 0.37$, $P = 0.07$). MAGE did not correlate with fasting insulin ($r = 0.08$,

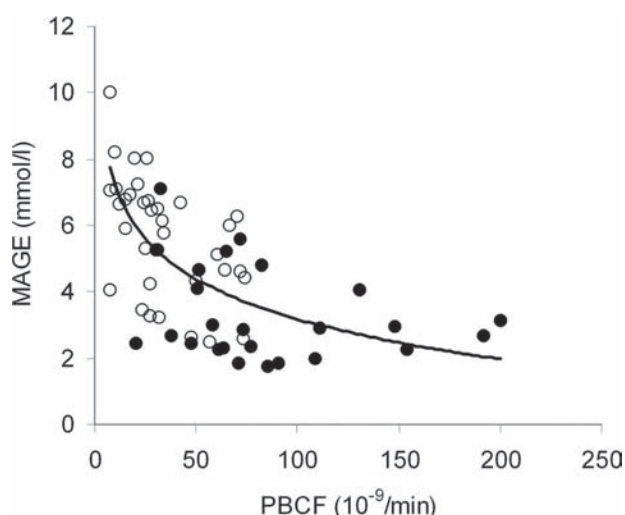


Figure 1—The relationship between MAGE and PBCF in OHA users ($r = 0.54$, $P < 0.001$) and nonusers ($r = 0.26$, $P = 0.21$) with type 2 diabetes. The overall regression line was obtained by nonlinear regression analysis as $y = -1.7435 \ln(x) + 11.208$ ($r = 0.66$, $P < 0.001$). ○, OHA users; ●, nonusers.

$P = 0.56$) or postprandial insulin ($r = -0.01$, $P = 0.93$).

Multivariate regression analysis with MAGE as the dependent variable

Multivariate regression analyses were performed to assess the independent effects of β -cell function as well as glycemic and other factors on MAGE. These included A1C, the degree of insulin sensitivity, age, sex, duration of diabetes, carbohydrate consumption (bread exchange units), and OHA therapy. Because PBCF and BBCF are highly correlated, two independent models were tested: model 1 including PBCF and model 2 including BBCF. The results of the stepwise regression analyses are provided in Table 3. The log-transformed PBCF was the strongest independent contributor to MAGE, whereas the sulfonylurea plus metformin combination treatment accounted for a smaller

portion of the variability. The other independent variables failed to enter. The BBCF substitution for PBCF in model 2 showed that only the type of OHA treatment, of which the sulfonylurea plus metformin combination therapy was the most influential, remained independently associated with MAGE. The basal β -cell function, BBCF, and other factors did not enter this model.

CONCLUSIONS— Data in the literature suggest a relationship between glucose fluctuations during postprandial periods and the development of diabetes-related macrovascular complications (20). Although of unclear etiology, the failing β -cell function unequivocally contributes to the glycemic instability (21). However, the degree of association between glycemic variability and β -cell function in type 2 diabetes remains un-

clear. The present study was performed to investigate these relationships using the CGMS to determine glycemic variability and using the insulin secretion model (17) to determine β -cell function. Our results show that in a carefully investigated cohort of primary care subjects with fairly well-controlled type 2 diabetes, glycemia in the segment of OHA users is characterized by MAGE values above the proposed target of 4.0 mmol/l (22) and higher-than-recommended glucose levels after a standard meal (15). The values for PBCF and BBCF in our study are consistent with data from previous studies (17). Although the immediate pharmacological effects of OHAs could be washed out, post hoc exploratory analysis (unpublished results) revealed that 4 weeks after resumption of OHA therapy, median PBCF values were still 26% lower ($P = 0.047$) than before the 8-day OHA withdrawal period and were significantly lower compared with those for OHA nonusers ($P < 0.001$). This result suggests that the increased glucose levels during the period of OHA withdrawal exerted a longer lasting glucotoxic effect on the β -cell. Because we investigated the association between β -cell function and glycemic variability after OHA withdrawal, even if the subjects may have not been at baseline, this observation does not directly affect the relationship between these parameters.

We demonstrate for the first time that glycemic variability strongly correlates with PBCF in a segment of type 2 diabetic patients using OHAs and that the relationship is nonlinear. Our results extend knowledge about postprandial insulin secretion and glucose control. In newly diagnosed type 2 diabetes, Albarrak et al. (23) showed that glucose meal responses correlate with postprandial β -cell responsiveness but not with insulin resistance. The nonlinear relationship between the MAGE and PBCF suggests that, in OHA users, postprandial β -cell response at or $< \sim 25 \times 10^{-9}/\text{min}$ is associated with a drastic increase in glycemic variability, whereas above this threshold, glycemic variability is improved and affected by other factors apart from β -cell dysfunction. Using multivariate regression models, we found that PBCF explained 44% of the interindividual glycemic variability. As expected, the type of OHAs was also independently associated with MAGE. Unexpectedly, other factors such as diabetes duration, insulin sensitivity, and carbohydrate intake failed to enter the regression models.

Table 3—Results of stepwise forward regression analysis with MAGE as the dependent variable

Explanatory variable	Regression coefficient (β)	SEM	P value	Coefficient of determination (R^2)
Model 1				
Postprandial β -cell function	-2.928	0.616	<0.001	0.443
SU + MET treatment	1.610	0.607	0.010	0.504
Model 2				
SU + MET treatment	4.020	0.572	<0.001	0.307
SU treatment	2.106	0.517	<0.001	0.398
MET treatment	1.575	0.491	0.002	0.491

Variables of β -cell function were log transformed to assure normality. MET, metformin; SU, sulfonylurea.

The interindividual variability of glucose excursions could not be fully elucidated by the explanatory variables included in the present study. It appears that other genetic and environmental factors such as treatment duration and medication compliance may be responsible for the residual amount of unexplained variability. However, the influence of these factors is difficult to assess in a cross-sectional study for which the primary aim is to investigate the relationship between MAGE and β -cell dysfunction. These environmental factors are associated with glycemic variability and most likely with postprandial hyperglycemia as has been recently demonstrated in insulin-treated type 2 diabetes (24). Although the subjects in the present study consumed comparable amounts of carbohydrate and underwent a standardized MMT, it was beyond the scope of our investigation to analyze medication compliance or other behavioral factors in detail.

A weakness of the current study is its cross-sectional nature. The strengths of the study include CGM measurements, use of a standardized MMT, and central laboratory analyses.

In summary, we demonstrate a non-linear relationship between glycemic variability and β -cell dysfunction in a segment of type diabetic patients using OHAs. The PBCF correlates most strongly with glycemic variability. Our data suggest that PBCF is an important therapeutic target in controlling glucose excursions during postprandial periods to prevent secondary complications of type 2 diabetes. In this regard, treatment regimens including incretin mimetics (22,25) might have the potential of longer-term improvement in PCBF.

Acknowledgments— This study was funded by the Bundesministerium für Bildung und Forschung (Inno Regio Project 03i 2709).

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

We are grateful to our colleagues in the outpatient centers who contributed their patients to the study and the patient volunteers for their participation.

References

- Turner RC, Holman RR, Cull CA, Stratton IM, Matthews RR, Frighi V, Manley E, Neil A, McElroy H, Wright D, Kohner E, Fox C, Hadden D. 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;352:837–853
- Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients—variations with increasing levels of HbA_{1c}. *Diabetes Care* 2003;26:881–885
- Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005;54:1–7
- Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1681–1687
- Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006;295:1707–1708
- Robertson RP. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. *J Biol Chem* 2004;279:42351–42354
- Shiraiwa T, Kaneto H, Miyatsuka T, Kato K, Yamamoto K, Kawashima A, Kanda T, Suzuki M, Imano E, Matsuhisa M, Hori M, Yamasaki Y. Postprandial hyperglycemia is a better predictor of the progression of diabetic retinopathy than HbA_{1c} in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005;28:2806–2807
- Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, Anfossi G, Costa G, Trovati M. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:813–819
- Del PS, Marchetti P, Bonadonna RC. Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51 (Suppl. 1):S109–S116
- Service FJ, Nelson RL. Characteristics of glycemic stability. *Diabetes Care* 1980;3:58–62
- Haupt E, Etti H, Bamberg J, Hilgenfeld J, Schöffling K. Blutzuckersenkende Sulfonamide: Eine Placebo-Auslassstudie zur Objektivierung der Wirksamkeit oraler Antidiabetika. *Akt Endokrinol Stoffw* 1984;5:23–31 [article in German]
- Diabetes Prevention Program Research Group. Effects of withdrawal from metformin on development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2003;26:977–980
- Schrezenmeier J, Fenselau S, Keppler I, Abel J, Orth B, Laue C, Sturmer W, Fauth O, Halmagyi M. Postprandial triglyceride high response and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1997;827:353–368
- Kohnert KD, Augstein P, Heinke P, Zander E, Peterson K, Freyse EJ, Salsieder E. Chronic hyperglycemia but not glucose variability determines HbA_{1c} levels in well-controlled patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;77:420–426
- Postprandial blood glucose. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2001;24:775–778
- Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 1970;19:644–655
- Hovorka R, Chassin L, Luzio SD, Playle R, Owens DR. Pancreatic β -cell responsiveness during meal tolerance test: model assessment in normal subjects and subjects with newly diagnosed noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:744–750
- Van Cauter E, Mestrez F, Sturis J, Polonsky KS. Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels: comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. *Diabetes* 1992;41:368–377
- Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487–1495
- Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA_{1c} level. *Diabetes Care* 2000;23:1830–1834
- Cremer GM, Molnar GD, Taylor WF, Moxness KE, Service FJ, Gatewood LC, Ackerman E, Rosevear JW. Studies of diabetic instability. II. Tests of insulinogenic reserve with infusions of arginine, glucagon, epinephrine, and saline. *Metabolism* 1971;20:1083–1098
- Monnier L, Colette C. Glycemic variability—should we and can we prevent it? *Diabetes Care* 2008;31:S150–S154
- Albarrak AI, Luzio SD, Chassin LJ, Playle RA, Owens DR, Hovorka R. Associations of glucose control with insulin sensitivity and pancreatic β -cell responsiveness in newly presenting type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:198–203
- Murata GH, Duckworth WC, Shah JH, Wendel CS, Hoffman RM. Sources of glucose variability in insulin-treated type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:451–456
- Bloomgarden ZT. Exploring treatment strategies for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2737–2745

IMPACT OF BUCCAL GLUCOSE SPRAY, LIQUID SUGARS AND DEXTROSE TABLETS ON THE EVOLUTION OF PLASMA GLUCOSE CONCENTRATION IN HEALTHY PERSONS

Rudolf Chlup^{a, b}, Jana Zapletalova^c, Karolina Peterson^a, Iveta Poljakova^a, Eva Lenhartova^a, Adam Tancred^a, Russel Perera^a, Jan Smital^a

^a Department of Physiology, Faculty of Medicine, Palacky University, Olomouc, Czech Republic,

^b IInd Department of Medicine, University Hospital, Olomouc, Czech Republic,

^c Department of Biophysics, Faculty of Medicine, Palacky University, Olomouc, Czech Republic.

e-mail: rudolf.chlup@fnol.cz

Parts of this study were presented at the 28th workshop of the AIDPIT Study Group, Igls, Austria, January 25th-27th, 2009 and at the 45th EASD Annual Meeting, Vienna, Austria, September 29th - October 2nd, 2009.

Received: August 13, 2009; Accepted: September 15, 2009

Key words: Glucose resorption/Buccal glucose spray/Dextrose tablets/Liquid sugars/Plasma glucose concentration

Objectives: The purpose of this prospective controlled trial was to assess the efficacy of three commercially available glucose products, (1) buccal glucose spray, (2) liquid sugars, and (3) dextrose tablet, on the evolution of plasma glucose concentration (PG).

Methods: Sixteen healthy volunteers aged 21.8 ± 0.78 y (mean \pm SE), BMI 23.5 ± 0.84 kg/m², tested their PG over the course of 3 sets of 4 sessions (S) each: S₀-control fasting, S₁-buccal administration of 10 glucose spray-doses (0.84 g of glucose) without swallowing; S₂ consumption of 1 sachet (13 ml) of liquid sugar (ca. 5.2 g glucose, 5.2 g fructose, 5.2 g sucrose); S₃ consumption of one dextrose tablet (6 g). PG was tested in finger-prick capillary blood using a personal glucometer Linus at the start, and at 5, 10, 15, 20 and 30 min. The means of 3 respective sessions for each of the 16 subjects were analyzed.

Results: The Wilcoxon signed rank test revealed no significant differences between changes in the mean PG at the start vs. 5-minute interval either in control, or any intervention sessions. Analysis of regression coefficients after 30 min compared to the control session, demonstrated an increase in PG with the sachet of liquid sugars (0.068 mmol/l/min, $p = 0.001$) which was greater than a single dextrose tablet (0.052 mmol/l/min, $p = 0.002$), but no significant PG increase was found after buccal glucose spray.

Conclusion: Liquid sugars or dextrose tablets, but not the buccal glucose spray, are effective means to increase PG within 10 minutes after ingestion.

INTRODUCTION

The oral mucosa is an attractive site for drug delivery in light of its high vascularity and its capacity for non-invasive drug administration. In addition, this drug delivery method bypasses the gastrointestinal tract, protects drugs and potentially other compounds such as glucose from degradation due to pH, digestive enzymes in the gut, and/or also from first-pass hepatic metabolism. Fast initiation and/or decline of delivery may result, and there is less inter-individual variability between patients¹. Compared to transdermal delivery drug transport via mucosa is quicker due to its non-keratinized epithelium.

After Murrell sublingually used nitroglycerine in 1879, there have been many attempts to use the oral mucosa not only for the delivery of other drugs, including insulin², but also for the administration of glucose. In order to combat or avoid hypoglycaemia in persons with diabetes, the buccal glucose spray was believed to offer a sophisticated solution. In 2006, an easy-to-use buccal glucose rapid spray was developed. Reports were made on its immediate effects on hypoglycaemia and neuroglycopenia^{3,4}. However,

clear references to the effects of this buccal glucose rapid spray on plasma glucose concentration (PG) are unavailable. The purpose of this prospective controlled trial was to assess the efficacy of three commercially available glucose products (1) buccal glucose spray, (2) liquid sugars, and (3) dextrose tablet on the evolution of PG.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

Sixteen healthy volunteers (14 men and 2 women) aged 21.8 ± 0.78 y (mean \pm SE), BMI 23.5 ± 0.84 kg/m², provided informed written consent and entered the study. The study was performed in accordance with the Helsinki Declaration of 1973 as revised in 2000 and approved by the local Ethics Committee.

Study design

The volunteers tested their PG over the course of three sequential sets of 4 sessions (S₀, S₁, S₂, S₃) each. In each set there was one control (fasting) session and

three sessions testing different products of dextrose and other sugars:

- session S_0 – control fasting;
- session S_1 – oral administration of 10 glucose spray-doses (5 doses on the mucosa of each cheek, as indicated by the manufacturer, without swallowing), i.e., 0.84 g of glucose at time = 0 min;
- session S_2 – consumption of one sachet of liquid sugars (13 ml, i.e., 20 g of jelly containing ca. 5.2 g glucose, 5.2 g fructose, 5.2 g sucrose and 4.4 g of water);
- session S_3 – chewing and consumption of one dextrose tablet (6 g).

Each session was performed between 6 and 9 a.m., after an average fasting time of 8–9 hours (range was 6–13 hours). PG was tested in finger-prick capillary blood using a personal glucometer Linus, Wellion, Agamatrix, Inc., Salem, NH, USA, at the start ($t = 0$ min), at $t = 5, 10, 15, 20$ and 30 minutes. The glucose product, depending on the session, was used immediately after the first PG measurement. During all tests, the subjects remained seated, and did not engage in any physical activity.

Statistical analysis

Statistical software SPSS v. 15, SPSS Inc, Chicago, IL, USA, was used. In each of the 16 subjects, the means of 3 respective sessions (one session of each set) were calculated and analyzed. Shapiro-Wilk test of normality were performed and paired t-test or Wilcoxon signed rank test was used. Linear regression analysis⁵ was carried out to assess the evolution of PG in the course of the 30-minute fasting and after the consumption of tested dextrose products.

RESULTS

The 30-minute evolution of average PG in fasting state and after use of buccal glucose spray, dextrose tablets and liquid sugars is shown in Fig. 1.

The Wilcoxon signed rank test revealed no differences between the change of mean PG at the start vs. 5-minute intervals either in control- or in any intervention sessions (Fig. 2). Significant differences vs. start appeared as late as 10 min after the ingestion of liquid sugars or the dextrose tablet (Fig. 3) and increased after 15 and 20 min. In addition, 20 minutes after consumption, the PG in the liquid sugars sessions were significantly higher than in the dextrose tablet sessions. Distribution of individual differences may be seen in the box graphs of Fig. 2 and Fig. 3.

After examining the whole 30-minute time period, analysis of regression coefficients for the change in PG evolution in individual sessions demonstrated the highest increase after consumption of the liquid sugar (0.068 mmol/l/min, $p = 0.001$). The single dextrose tablet had the second highest change in PG (0.052 mmol/l/min, $p = 0.002$). The change in PG levels for the buccal glucose spray was not significantly different from Controls (0.005 mmol/l/min, $p = 0.215$). All interventions were

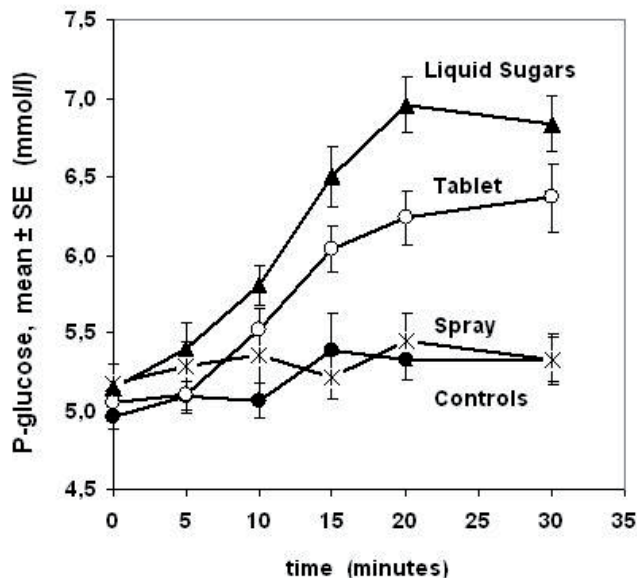


Fig. 1. Evolution of PG in fasting state (Controls) and after use of glucose spray (0.84 g), one dextrose tablet (6g) or liquid sugars (glucose 5.2 g, fructose 5.2 g and saccharose 5.2 g); $n=16$.

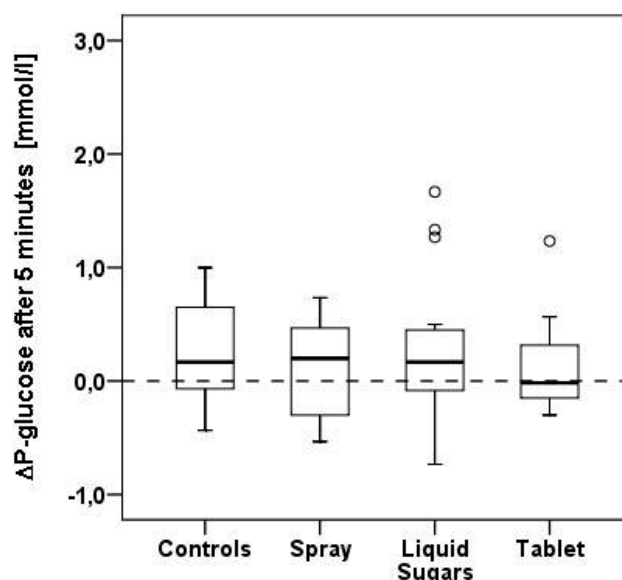


Fig. 2. Box graphs (median and quartiles): change of PG concentration after 5-min in fasting state (Controls) and after use of glucose spray (0.84 g), one dextrose tablet (6 g) or liquid sugars (glucose 5.2 g, fructose 5.2 g and saccharose 5.2 g); $n = 16$; $o =$ outliers.

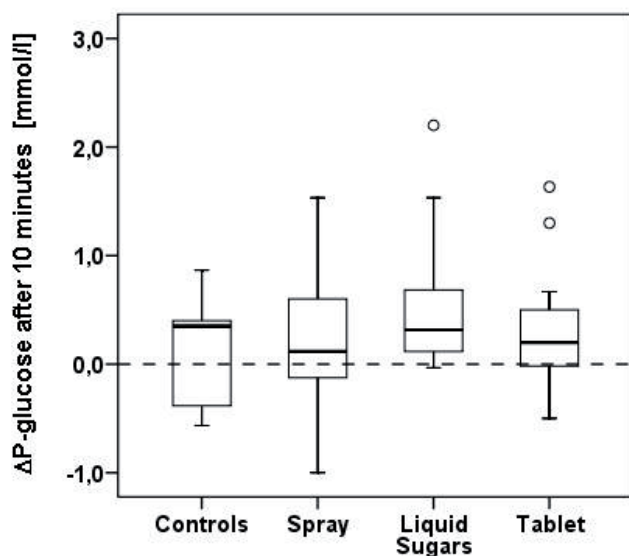


Fig. 3. Box graphs (median and quartiles): change of PG concentration at 10-min interval in fasting state (Controls) and after use of glucose spray (0.84 g), one dextrose tablet (6 g) or liquid sugars (glucose 5.2 g, fructose 5.2 g and saccharose 5.2 g); n=16; o = outliers.

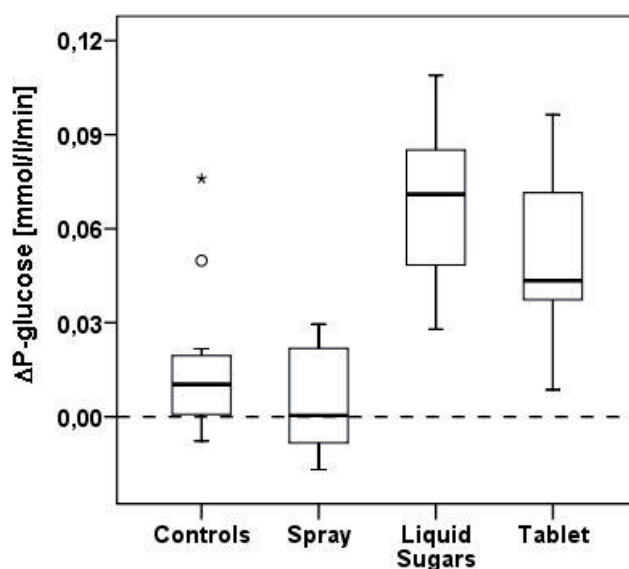


Fig. 4. Results of linear regression analysis. Box graphs (median and quartiles): rate of the increase of PG in circulating blood. The applied dose of buccal glucose spray contained 0.84 g glucose. If we dissolve the 0.84 g (i.e. 4.7 mmol) of glucose in 5.0 l of blood the maximum increase in glucose concentration would be $4.7/5.0 = 0.94$ mmol/l. Taking into consideration continuous glucose uptake and flux in various tissues, the final increase in PG is expected to be somewhat below this rate. In our experiments the mean and maximum PG increase 5 minutes after the use of buccal spray was 0.098 mmol/l and 0.733 mmol/l, respectively, whereas in controls these values were not significantly different (0.127 mmol/l and 0.700 mmol/l, respectively) – see Fig. 1 and Fig. 2.

compared to the control session (see box graphs in Fig. 4 for details).

DISCUSSION

Dextrose products are needed which are effective in increasing PG in hypoglycemia. Our study is focused on the potential benefits of glucose transport through the buccal mucosa and its comparison with other conventional forms of ingested glucose transport through the gut mucosa. As a control measure to avoid the influence of various endocrine and metabolic disturbances including hypo- and hyperglycaemia and effects of physical exercise, healthy fasting subjects were asked to remain in a sitting position and refrain from any excess movement.

In this study, no significant difference between the 30-minute PG evolution in the control session and in the session where buccal glucose spray, recommended by manufacturer and applied to the oral mucosa without swallowing, was demonstrated. These outcomes fully correspond to the results of others^{6,7}. For example, Gunning and Garber's experiment with 2-Tritium labeled glucose in healthy non-diabetic volunteers which was published in the JAMA in 1978 in ref.⁷. They found the glycaemia increase via glucose absorption from the mouth to be less than 0.5 mg/dl (0.027 mmol/l), and no change in serum insulin level. They concluded that significant buccal absorption of glucose does not occur in man, and that instant glucose appears to be of therapeutic value only if swallowed by fully conscious hypoglycaemic patients, that is, it would not benefit unconscious patients because of its poor absorption through the buccal mucosa⁷.

On the other hand, in our study both the liquid sugars and the dextrose tablet resulted in a significant increase in PG within 10 minutes of swallowing.

Our results are undoubtedly weakened by the fact that the amounts of dextrose, fructose and saccharose in the products were different. Nevertheless, from the point of view of final hyperglycaemic effect of a dextrose product being used according to manufacturer's recommendation, this argument does not seem to be of practical importance.

The question arises what glucose concentration may be reached when dissolving the tested amounts of glucose in circulating blood. The applied dose of buccal glucose spray contained 0.84 g glucose. If we dissolve the 0.84 g (i.e. 4.7 mmol) of glucose in 5.0 l of blood the maximum increase in glucose concentration would be $4.7/5.0 = 0.94$ mmol/l. Taking into consideration continuous glucose uptake and flux in various tissues, the final increase in PG is expected to be somewhat below this rate. In our experiments the mean and maximum PG increase 5 minutes after the use of buccal spray was 0.098 mmol/l and 0.733 mmol/l, respectively, whereas in controls these values were not significantly different (0.127 mmol/l and 0.700 mmol/l, respectively) – see Fig. 1 and Fig. 2.

One tested dextrose tablet comprised 6 g of glucose. If we dissolve 6 g (i.e. 33.6 mmol) in 5.0 l of solute (blood)

the maximum glucose concentration would be $33.6/5.0 = 6.7$ mmol/l. Taking into consideration the glucose uptake and flux in various tissues as in the previous example, the real attainable PG increment would be less.

Apart from the variable quantity of sugars in tested products, the discrepancy between the maximum expected and realized buccal vs. intestinal increase in glucose concentration could be due to the different absorption rates of buccal and intestinal mucosa.

Oral mucosa. According to the up-to-date concept of glucose and other drugs absorption via oral mucosa, there are two possible routes:

1. Transcellular route (passing through the cell): The transport of food sugars across human buccal mucosa shows proven stereospecificity. For the natural isomers D-glucose and D-galactose the transport is at least partly sodium-dependent^{8,9}. The presence of a specialized sodium ion dependent transport mechanism for D-glucose was found in the dorsum of the tongue and (with slower absorption) from the ventral surface of the tongue^{10,11}. Further, as a result of the in vitro uptake study using specific inhibitors, it has been suggested that SGLT1, GLUT1, GLUT2 and GLUT3 are expressed in the epithelial cells of human oral mucosa and take part in the glucose uptake¹². Sugar transport functions not only to take up D-glucose but also to transport it across the stratified epithelial layer¹³.
2. Paracellular route (passing around the cell): This second way is most interesting from the point of view of our topic¹. Absorption and transport are affected by charge, conformation and lipophilicity².

Smaller molecules exhibit rapid transport across the mucosa. The more lipid-soluble the molecule is, the higher the permeability. Hydrophilic macromolecules such as peptides require absorption enhancers to overcome their low permeability.

It was assumed that the process of penetration of different compounds across oral mucosa is most likely by simple diffusion. Although an active transport of sodium has been found the amount was too small to be considered a quantitatively important process^{14,15}.

Studies with microscopically visible tracers¹⁴ indicated that a major route across stratified epithelium for many compounds is the intercellular space. However, a barrier for penetration was identified in the intercellular substance in the superficial layers of epithelium. This barrier was theorized to be of a lipid nature. The presence of membrane-coating granules in stratified squamous epithelium was found to be strategic for the formation of this permeability barrier which was proved to not be absolute, even for relatively large molecules.

The rates at which different compounds can penetrate epithelium depend on their size and chemical nature. It is also assumed that the salivary mucin may contribute to the permeability barrier¹⁴. For this reason, neither the transcellular nor paracellular route have adequate capacity to increase the rate of glucose transport across oral mucosa.

Intestinal mucosa. The essential physiological absorption tissue for glucose is the gut. Analogically, in the gut there are two possible routes for glucose absorption.

1. Transcellular absorption via the Na⁺/glucose cotransporter SGLT1 which transports D-glucose against its concentration gradient into the enterocyte, where it is used for its own metabolic needs, or transported by the facilitative sugar transporter GLUT2 across the basolateral membrane¹⁶.
2. Paracellular glucose absorption. Pappenheimer et al. proposed the paracellular solvent drag between absorptive cells contributes a passive component to absorption, which, at high sugar concentrations, such as in the jejunal lumen after a meal and after saturation of membrane carriers, is much more utilized than the active transport through SGLT1 (60–80% of total absorption)^{17,18}. This paracellular transport increases exponentially with body weight and may account for the capacity of human intestines to absorb large amounts of glucose during glucose tolerance tests, prolonged exercises, and oral glucose-saline rehydration therapy¹⁷. Kellet et al believe that this phenomenon considered as a non-carrier mediated transport is in fact a facilitated transport mediated by transient insertion of glucose transporter type 2 GLUT2 in apical membrane when glucose concentration in lumen exceeds the SGLT1 transport capacity^{19–22}.

Our study demonstrated that 0.84 grams of glucose administered via buccal glucose spray into the buccal membrane was ineffective at increasing the PG in healthy volunteers without hypoglycaemia. Nevertheless, the experience of other groups^{3,4,23–25} that glucose spray applied to buccal membrane provides immediate relief of hypoglycaemic symptoms and that frequent use of a buccal glucose spray over 6 months in small children resulted in improved HbA1c, cannot be neglected. To explain these contradictory findings, several factors should be taken into consideration.

First, as demonstrated by Manish Wani¹ buccal absorption of drugs may be very fast initially but also result in a quick decrease in blood concentrations of these drugs. Concurrently, we measured blood glucose levels at 5-minute intervals and any changes in glycaemia occurring in the interim would have been missed. Considering the delay in venous blood reaching finger capillaries (up to approximately 1 minute), the collected glycaemia measurements are not perfectly synchronized with buccal mucosa glucose absorption. Thus it is theoretically possible that the PG levels did rise and then fell very quickly.

On the other hand, regarding both the transcellular and paracellular routes of glucose transport across the oral mucosa (see above), this hypothesis does not seem to be valid for glucose. Independently, in the course of chewing a dextrose tablet or having liquid sugars in mouth before swallowing, the dextrose has excellent access to buccal membranes leaving the question what should be the advantage of glucose spray?

Finally it is possible that glucose is simply not effectively taken up by the oral mucosa membrane and a po-

tential placebo- and/or study-in effects must be taken in consideration.

CONCLUSIONS

This study demonstrates the efficacy of dextrose tablet and liquid sugars as means of increasing glycaemia within 10 minutes of ingestion. The buccal glucose spray does not appear to be efficacious with its current composition. In light of these findings, we prefer the use of tablets or liquid sugars for the purpose of combating hypoglycemia, as opposed to the buccal glucose spray. Further studies on the pharmacokinetics of buccal glucose are necessary.

ACKNOWLEDGEMENTS

Supported by the grants IGA NR 7825-3, IGA 10823, Ministry of Health, and MSM 6198959216, Ministry of Education, Czech Republic.

REFERENCES

1. Manish Wani S. Current Status In Buccal Drug Delivery System. *Pharmaceutical Reviews* (e-journal), Latest Reviews 2007; 5(2) Available from: <http://www.pharmainfo.net/reviews/current-status-buccal-drug-delivery-system>.
2. Bernstein G. Delivery of insulin to the buccal mucosa utilizing the Rapid Mist system. *Expert Opin Drug Delivery* 2008; 5(9): 10047-10055.
3. Picardi A, Merola YM, Altomare M, Visalli N, Cipponeri E, Pozzilli P. Glucose RapiDspray – a new tool to control progression towards hypoglycemia. *Diabetes* 2007; 56(1): A128 (Abstract).
4. Khazrai M, Cacciapaglia M, Picardi A, Anguissola GB, Guglielmi C, Manfrini S et al. Treatment of symptoms of neuroglycopenia with glucose Rapid Spray to avoid rebound hyperglycemia. *Diabetes* 2008; 57(1):A564 (Abstract).
5. Langova K, Pribylova H, Kajibova M, Luza J. Assessment of haemoglobin A1c evolution using various statistical methods (survival analysis and linear regression) in persons with diabetes mellitus. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Rep.* 2009;153 (2):137-144.
6. Breuninger H, Feine U. On the uptake of labeled glucose by the mucous membranes of the nose, mouth and middle ear. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd* 1968; 191(2): 662-665.
7. Gunning RR, Garber AJ. Bioactivity of Instant Glucose – Failure of Absorption Through Oral Mucosa. *JAMA* 1978; 240(15): 1611-1612.
8. Manning AS, Evered DF. The absorption of sugars from the human buccal cavity. *Clin Sci Mol Med* 1976;52,127 – 132.
9. Sadoogh – Abasian F, Evered DF. Absorption of vitamin C from the human buccal cavity. *Br J Nutr* 1979; 42: 15-20.
10. Kurosaki Y, Yano K, Kimura T. Perfusion Cells for Studying Regional Variation in Oral Mucosal Permeability in Humans. *J Pharm Sci* 1998; 87(5): 613- 615.
11. Gherzi R, Melioli G, De Luca M, D'Agostino A, Guastella M, Traverso CE et al. High expression levels of the erythroid/brain type glucose transporter (GLUT1) in the basal cells of human eye conjunctiva and oral mucosa reconstituted in culture. *Exp Cell Res* 1991; 195 (1): 230-236.
12. Oyama Y, Yamano H, Ohkuma A, Ogawara K, Higaki K, Kimura T. Carrier-mediated transport systems for glucose in mucosal cells of the human oral cavity. *J Pharm Sci* 1999; 88(8): 830-834.
13. Kimura T, Yamano H, Tanaka A, Matsamura T, Ueda M, Ogawara K., Higaki K. Transport of D-glucose across cultured stratified cell layer of human mucosal cells. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54(2): 213-219.
14. Squier CA. The permeability of oral mucosa. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991; 2(1):13-32.
15. Reid CO, Hardcastle J, Smith CJ. A comparison of the permeability characteristics of intact and tape-stripped hamster cheek pouches in vitro. *J Dent Res* 1986; 65(5): 673 – 676.
16. Koeppe BM, Stanton BA. *Berne, Lévy PHYSIOLOGY*, 6th edition MOSBY Inc. 2008
17. Pappenheimer JR. On the coupling of digestion with intestinal absorption of sugars and amino acids. *Am J Physiol* 1993; 265 (3): 409-416.
18. Pappenheimer JR. Paracellular intestinal absorption of glucose, creatinine and mannitol in normal animals: relation to body size. *Am J Physiol* 1990; 259(2): 290-299.
19. Helliwell PA, Kellett GL. The active and passive components of glucose absorption in rat jejunum under low and high perfusion stress. *J Physiol (Lond)* 2002; 544(2): 579-589.
20. Kellett GL, Brot-Laroche E. Apical GLUT2- A Major Pathway of Intestinal Sugar Absorption. *Diabetes* 2005; 54: 3056-3062.
21. Kellett GL. The facilitated component of intestinal glucose absorption. *J Physiol (Lond)*, 2001; 531(3): 585-595.
22. Kellett GL. Stress and intestinal sugar absorption. *J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292 (2): 860 – 861.
23. Khazrai YM, Altomare M, Visalli N, Cipolloni L, Maurizi AM, Pozzilli P. Reduction of body weight through diet and the use of Glucose RapiDspray. *Diabetes* 2007; 56(1):A463 (Abstract).
24. Pronina E, Petraikina H, Antsiferov M, Duchareva O, Guglielmi C, Khazrai M, Pozzilli P. Glucose RapiDspray for a new management of hypoglycaemia in children up to 5 years of age with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008; 51(Suppl 1): S383 (Abstract).
25. Pronina E, Guglielmi C, Petraikina H, Antsiferov M, Duchareva O, Pozzilli P. A novel tool to control hypoglycaemia and improve HbA1c in very young children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1): A457(Abstract).

Extended Prandial Glycemic Profiles of Foods as Assessed Using Continuous Glucose Monitoring Enhance the Power of the 120-Minute Glycemic Index

Rudolf Chlup, M.D., CSc.,^{1,2} Karolina Peterson, M.D.,¹ Jana Zapletalová, M.A., Ph.D.,³ Pavla Kudlová, M.A., Ph.D.,⁴ and Pavel Sečkař, M.A.⁵

Abstract

Background:

The glycemic index (GI) is routinely measured 120 minutes after food intake (GI120). The purpose of this prospective open label study was to assess (1) the dynamics of glycemia over the 210 minutes following food consumption and (2) the evolution of GIs based on 120-, 150-, 180-, and 210-minute glycemic profiles.

Method:

Twenty healthy subjects (mean \pm SE; 21.9 \pm 1.39 years of age; body mass index 23.6 \pm 0.63 kg/m²; 7 men and 13 women) completed the study. Each subject consumed 10 different foods with known GI120 on three separate occasions at four different times of day according to a defined meal plan over a 9-day period; 32 meals were evaluated. The GIs for intervals of 120, 150, 180 and 210 minutes after food consumption were determined using a continuous glucose monitoring system (CGMS) to measure glycemia. The Wilcoxon signed-rank test was applied to compare the GIs.

Results:

Glycemia returned to baseline within 120 minutes for honey and tomato soup; within 210 minutes for white bread, choco-rice cookies, fish and potatoes, wafers, and meat ravioli with cheese; and later for dark chocolate, apricot dumplings, and choco-wheat cookies. The extended GIs were higher than the respective GI120s in eight of the foods.

Conclusions:

The 120-minute glycemic index fails to fully account for changes in glycemia after ingestion of a mixed meal because glycemia remains above baseline for a longer period. The CGMS is a convenient method to determine the glucose response/GIs over intervals extended up to 210 minutes, which is adequate time for the absorption of most foods.

J Diabetes Sci Technol 2010;4(3):615-624

Author Affiliations: ¹Department of Physiology, Faculty of Medicine, Palacký University Olomouc, Olomouc, Czech Republic; ²Department of Medicine, Teaching Hospital and Faculty of Medicine, Palacký University Olomouc, Olomouc, Czech Republic; ³Department of Biophysics, Faculty of Medicine, Palacký University Olomouc, Olomouc, Czech Republic; ⁴Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, Palacký University Olomouc, Olomouc, Czech Republic; and ⁵Department of Health Insurance, Teaching Hospital Olomouc, Olomouc, Czech Republic

Abbreviations: (ANOVA) analysis of variance, (BMI) body mass index, (CGMS) continuous glucose monitoring system, (GI) glycemic index, (GI120) glycemic index at 120 minutes

Keywords: continuous glucose monitoring, data processing software, extended glycemic index, mixed meal

Corresponding Author: Rudolf Chlup, M.D., Department of Physiology, Faculty of Medicine, Palacký University Olomouc, Hnevotinska 3, 779 00 Olomouc, Czech Republic; email address rudolf.chlup@fnol.cz

Introduction

The glycemic index (GI) is a measure of the hyperglycemic power of food relative to a standard food challenge of 50 grams of glucose in 300 ml of water. The GI is defined as the incremental area under the blood glucose response curve of a 50-gram carbohydrate portion of a test food expressed as a percentage of the response to the same amount of carbohydrate from a standard food taken by the same subject. Both areas are calculated during a 120-minute interval after the ingestion of food, ignoring areas beneath the fasting glucose concentration.¹

Since the pioneering papers of Otto and colleagues² and Jenkins and colleagues,³ the concept of the GI has become an almost integral part of meal planning in some countries.⁴⁻⁸ In 1998, the World Health Organization and the Food and Agricultural Organization recommended including GI values in nutritional tables,^{1,9} while the American Diabetes Association only states that consideration of GI may provide modest additional benefits for glycemic control over that observed when total carbohydrate is considered alone.¹⁰ To date, over 600 papers with “glycemic/glycaemic index” in the title/abstract have been filed in the PubMed database.

A new GI determination method based on a commercially available continuous glucose monitoring system (CGMS) and software Solutions™ (Medtronic MiniMed, Northridge, CA),¹¹ together with the original software DegifXL (Palacky University Olomouc, Czech Republic),¹² has been developed. The CGMS is a well-recognized tool currently used by health care professionals and persons with diabetes to identify variations in glycemia¹³ with accuracy similar to that of self-monitoring on glucometers.¹⁴⁻¹⁶ The DegifXL4 software enables easy data processing and GI determination four times per day (breakfast, lunch, afternoon snack, and dinner).¹⁷ No significant differences exist between GI values obtained by the CGMS and those obtained by more time-consuming conventional methods.¹⁸

Research of the GI addresses factors that influence the variability of postprandial glycemia (prolonged exercise, previous ingestion of high glycemic index meal, content of fiber, etc.).¹⁹⁻²⁴ Special attention is paid to the methodology of GI determination.²⁵

After intake of 50 grams of glucose standard or some other foods, the plasma glucose concentration returns

to baseline level within 120 minutes. Therefore, further determination of glycemia is not deemed necessary. However, after the ingestion of mixed meals, postprandial hyperglycemia may last longer. We hypothesized that the numerical values representing the glucose response or hyperglycemic power of some foods (i.e., their “extended” GIs) would increase when measured beyond the routinely used 120-minute interval, leaving the question of whether the GI₁₂₀ is predictive of postprandial glycemia development. The purpose of this study was to assess (1) the blood glucose dynamics during the 210 minutes after food consumption and (2) the development of GIs based on 120-, 150-, 180-, and 210-minute glycemic profiles.

Subjects and Methods

Subjects

In 2007, 25 students were enrolled in this study. The following eligibility criteria were used: good health (i.e., no abnormalities on clinical examination and laboratory screening), no medication, nonsmoker, body mass index (BMI) <30 kg/m², willingness to perform continuous glucose monitoring, and commitment to keep to the meal plan for 9 days. The planned number of volunteers over 10 was mandatory in order to make comparison with methods and results of other groups possible. The subjects provided written informed consent and were enrolled in the study. All procedures were performed in accordance to the Helsinki Declaration of 1975 as revised in 2000 and approved by the local ethics committee at Teaching Hospital Olomouc, Czech Republic.

Subjects were tested in five nonrandomized groups over the course of five sequential 9-day periods. Each group consisted of three to five subjects. There were five drop-outs due to common cold ($n = 4$) and gastroenteritis ($n = 1$). Thus, data from 20 Caucasian persons (mean \pm SE; 21.9 \pm 1.39 years of age; BMI 23.6 \pm 0.63 kg/m²; 7 men and 13 women) were evaluated.

Test Meals

Ten popular foods/mixed meals were tested (Table 1). The choice of foods was influenced by the amount of carbohydrates in one serving (50 grams \pm 5%) as listed on the package label. All of the meals, except for white bread, were purchased at one time before the beginning

Table 1.
Nutrient and Energy Content in Each Portion of Tested Food (Adopted from Nutritional Labels Included with Original Products); Glycemic Index

	Carbohydrates (g)	Lipids (g)	Proteins (g)	Energy ^a (kcal)	GI120 ^b (%)
Breakfast and dinner meals					
1. Glucose solution	50	0	0	200	100
2. Dark chocolate (70% cocoa)	50	62	13	810	35
3. Puffed chocolate-covered rice cookies (choco-rice squares)	50	19	7	399	105
4. White bread	50	3	8	259	93
5. Lime blossom honey	50	0	0	200	77
Lunch meals					
6. Meat ravioli, Edam cheese	50	32	36	632	43
7. Fried fish, mashed potatoes, fresh butter	50	34	16	570	94
8. Apricot dumplings, fresh butter	50	27	20	523	75
Snack meals					
9. Wafers with chocolate filling	50	31	4	495	79
10. Puffed chocolate-covered wheat cookies (choco-spelt squares)	50	22	9	434	64
11. Tomato soup	50	3	6	251	40

^a Energy amounts: 1 gram carbohydrate = 4 kcal, 1 gram lipid = 9 kcal, 1 gram protein = 4 kcal.
^b Mean glycemic index (GI120).²⁶

of the study. White bread was supplied fresh, twice per week. The meat ravioli was canned, the fried fish and apricot dumplings were frozen, and the tomato soup and mashed potatoes were in powder form when purchased.

Fifty grams of glucose powder (used as the standard) was packed in small plastic containers in the pharmacy and dissolved by the participant in 300 ml of water or tea 5 minutes before consumption.

In the defined meal plan, the foods were divided into three groups according to the time of consumption (**Table 1**).

Glucose and each tested food were consumed at three different times; only tomato soup was consumed twice due to technical reasons. At the breakfast test on day 9 the subjects had only one possibility to consume a test meal that could not be consumed according to the meal plan (**Table 2**).

From the stated energy values of the meals (**Table 1**) and meal plans (**Table 2**), daily intake ranged from 1233 to 2076 kcal.

Study Design

Thirty-two tests were performed on each of the 20 subjects; the test period began with lunch on the first day, continued for the next 7 days, with four test meals per day (breakfast at 7 a.m., lunch at 12 a.m., afternoon snack at 4 p.m., dinner at 8 p.m.), and ended on day 9 with lunch. On the first day of the study the following procedures were performed:

- Subjects were trained to handle the CGMS.²⁷
- A CGMS sensor was inserted subcutaneously into the gluteal/lumbar region before the first test and remained inserted and connected to the CGMS Gold monitor throughout the entire 9-day test period.
- Each subject received the personal glucometer Advance (Hypoguard, Woodbridge, UK) and 50 Micro-draw strips to recalibrate the CGMS according to the latest manufacturer's instructions, i.e., at least every 12 hours.
- All subjects were provided with the defined meal plan (**Table 2**) and a logbook for recording their actual intake of food and drink, their exercise and daily activities, their general physical condition,

Table 2.
Defined Meal Plan: A Total of 32 Servings of 10 Test Meals and a Glucose Standard

Day	Breakfast, 7 a.m.	Lunch, 12 a.m.	Snack, 4 p.m.	Dinner, 8 p.m.
1	—	1. Meat ravioli with cheese	2. Puffed choco-wheat cookies	3. Dark chocolate
2	4. Glucose	5. Fried fish, mashed potatoes, butter	6. Wafers	7. Puffed choco-rice cookies
3	8. White bread	9. Apricot dumplings, butter	10. Tomato soup	11. Lime blossom honey
4	12. Dark chocolate	13. Meat ravioli with cheese	14. Puffed choco- wheat cookies	15. Glucose
5	16. Puffed choco-rice cookies	17. Fried fish, mashed potatoes, butter	18. Wafers	19. White bread
6	20. Lime blossom honey	21. Apricot dumplings, butter	22. Tomato soup	23. Dark chocolate
7	24. Glucose	25. Meat ravioli with cheese	26. Puffed choco- wheat cookies	27. Puffed choco-rice cookies
8	28. White bread	29. Fried fish, mashed potatoes, butter	30. Wafers	31. Lime blossom honey
9	Free choice	32. Apricot dumplings, butter	—	—

the function of the CGMS, and glucometer results. They were asked to fast for at least 210 minutes before and after the beginning of each meal, to consume each portion within a 30-minute period, not to consume any other food, not to drink alcohol, to avoid vigorous exercise, and to keep a logbook with an emphasis on complete honesty.

- Every subject received the proper amounts of test meals in sealed, labeled packages (except for white bread, which was supplied fresh) for the entire test period. Subjects were instructed to transfer the frozen foods (fried fish and apricot dumplings with butter) to their home freezers within 1 hour and to keep them frozen until 1 hour before the appropriate meal time.

The following points were emphasized:

- Lunch test meals were to be consumed according to usual habits described in cookbooks, i.e., warm after adequate preparation in a microwave oven.
- At the beginning of each test meal, the subject was to enter the code for the food into the CGMS Gold monitor.
- Every subject was encouraged to drink 400 ml of water or unsweetened fruit tea with each meal in order to ensure a balanced fluid intake throughout the whole study period, and no additional drinks were allowed for 1 hour before the start of the meal and for 2 hours after the meal.

- A medical supervisor was available by phone at any time.

Each subject entered the actual quantities and times of meal consumption, exercise, data on calibration and function of the CGMS, and any deviations from the daily routine into his/her logbook.

At day 9, having completed the meal plan, data were downloaded from the CGMS Gold monitors into a personal computer to calculate the GIs using Solutions software v.70D and software Degif XL4. Data were then revised, corrected manually, and completed according to the subject's logbook. The exact times of the meal start were transferred from subjects' logbooks into the DegifXL4 database. The following criteria were used for exclusion of a meal test from further processing: the fasting time before a meal was shorter than 210 minutes, a meal was not consumed completely, longer than 30 minutes was taken to consume a meal, and/or any additional food was eaten. The detailed mathematical procedures of GI calculation have been described elsewhere.^{12,17,18}

Statistical Analysis

MS Excel 2000 (Microsoft Corporation, Redmond, WA) and SPSS v.15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) were used to analyze data. Any tests that did not fulfill required evaluation criteria were not processed. Individual mean GIs for each period of time (120, 150, 180, and 210 minutes) were calculated for all replicates of each tested food. Glycemic indexes exceeding 500% were excluded. Next, mean group-related GI120, GI150, GI180, and GI210 were determined. Analysis of variance (ANOVA) was

used to compare plasma glucose concentrations at the start of each test meal. The Shapiro–Wilk test showed a nonnormal distribution of GI values, and the Wilcoxon signed-rank test was applied to compare GIs associated with the tested foods over the course of 210 minutes; $p < 0.05$ was considered statistically significant. Box graphs with quartiles were used to demonstrate the evolution of the GIs.

Results

A total of 640 tests were performed with 10 foods and glucose standard in 20 subjects. In each subject, each food except tomato soup was tested in three replicates, i.e., 60 tests were performed with each of 10 foods/glucose standard and 40 tests with tomato soup.

Because some tests did not meet defined criteria, only 481 tests (75%) were processed. The number of successfully processed tests for the particular foods ranged from 34 of 60 (57%) to 52 of 60 (87%). The percentage of successful tests in each of 11 meals was compared with the percentage of successful tests in other foods using χ^2 , and a significant difference was found in 9 of 66 compared pairs. There were 159 of 640 (25%) test failures: 57 of 640 (9%) were subject related (the fasting time before a meal was shorter than 210 minutes, a meal was not consumed completely, longer than 30 minutes was taken to consume a meal, additional food was eaten) and 102 of 640 (16%) were CGMS related (the sensor function was disturbed during the 210 minutes following the meal start for a longer period than 20 minutes). In addition, all tests where the calculated value of GI exceeded the empirically defined limit of 500% (26 of 640 tests, i.e., 4%) were excluded from final evaluation. Thus, from 640 performed tests, only 455 tests (71 %) were considered for statistical evaluation.

Glycemia Dynamics Following Food Intake

According to the evolution of glycemia during the 210 minutes after food consumption, test meals were classified into three groups. Group 1 ($n = 2$) consisted of foods for which glycemia returned to baseline within the same time as the glucose standard (120 minutes). These foods were lime blossom honey and tomato soup (**Figure 1A**). Group 2 ($n = 5$) contained foods for which glycemia returned to baseline within 210 minutes. These foods were white bread, choco-rice cookies, fried fish with mashed potatoes and butter, wafers, and meat ravioli with cheese (**Figure 1B**). Group 3 ($n = 3$) comprised foods for which glycemia did not return to baseline within 210 minutes. These foods were dark

chocolate, apricot dumplings, and puffed choco-wheat cookies (**Figure 1C**).

Glycemic Index Assessment Based on 120-, 150-, 180-, and 210-Minute Glycemic Profiles

Results of conventional GI₁₂₀ determinations for test meals have already been reported.²⁶ Based on classification of

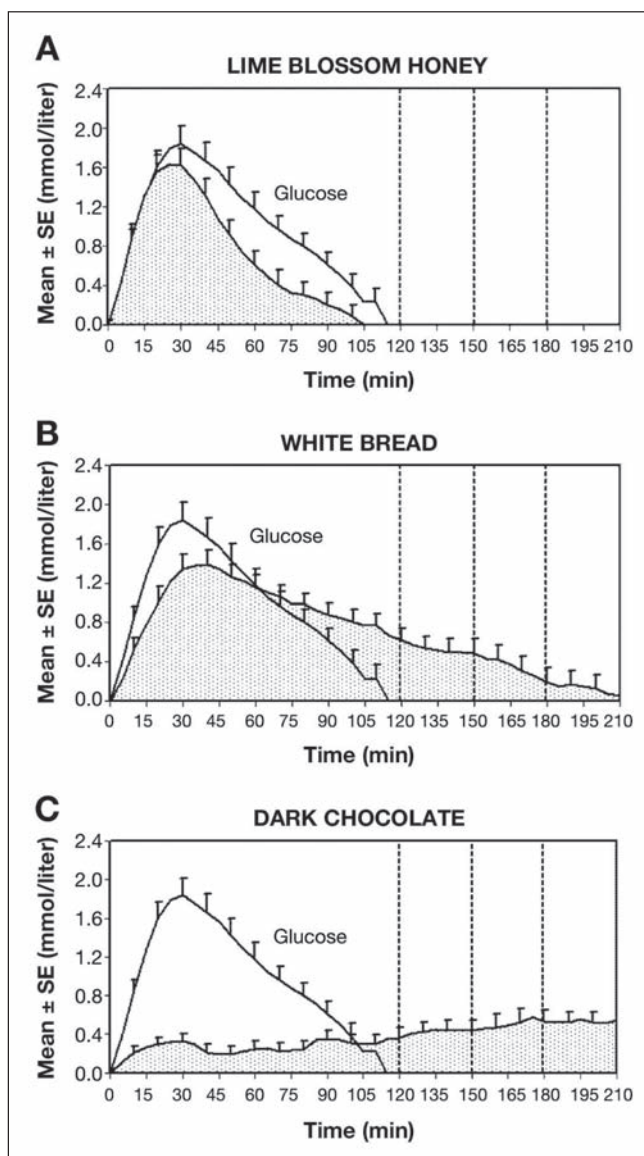


Figure 1. Mean glycemic change from premeal value and area under the curve after consumption of 50 grams of carbohydrates. Elapsed time from the meal start. See **Figure 2** for evolution of the glycemic index between 120 and 210 minutes. **(A)** Lime blossom honey versus glucose standard. Glycemia returned to baseline within 120 minutes; $n = 18$. **(B)** White bread versus glucose standard. Glycemia returned to baseline within 210 minutes; $n = 18$. **(C)** Dark chocolate versus glucose standard. Glycemia did not return to baseline within 210 minutes; $n = 17$. Glucose, 1 mmol/liter = 18 mg/dl.

the Sydney University Glycemic Index Research Service,²⁸ there were three foods with a low GI120 ($\leq 55\%$), one food with a medium GI120 (56–69%), and six foods with a high GI120 ($\geq 70\%$). Differences in mean plasma glucose concentrations before test meals (as compared

by ANOVA) were not significant (Table 3); however, due to evaluation criteria (see earlier discussion), data from one to four subjects were excluded from analysis for each test meal such that the number of subjects evaluated in each instance (except glucose) was less than 20.

Table 3.
Glycemia (mmol/liter) at Start of Test and Glycemic Indices (%) for Test Meals at 120, 150, 180, and 210 Minutes after Start of Food Intake (Data Reported as Means \pm SE); Relative Increase of GI between 120 and 210 Minutes^a

#	Meal	Glycemia Mean SE <i>n</i>	GI120 group	GI120 Mean SE CV ^b <i>n</i>	GI150 Mean SE CV <i>n</i>	GI180 Mean SE CV <i>n</i>	GI210 Mean SE CV <i>n</i>	Relative increase GI210 vs GI120 %
1	Glucose	5.5 0.17 19	High	100.0 0.0 20	100.0 0.0 20	100.0 0.0 20	100.0 0.0 20	
2	Puffed choco- rice cookies	5.0 0.16 19	High	105.3 17.6 70.8 18	121.9 22.7 79.0 18	111.2 16.3 60.4 17	114.6 17.4 62.7 17	8.8
3	Fried fish, mashed potatoes, butter	5.2 0.13 19	High	94.0 13.7 61.8 18	100.1 13.8 58.6 18	101.4 13.4 56.1 18	102.8 13.2 54.5 18	9.4
4	White bread	5.2 0.15 19	High	93.3 7.4 33.5 18	101.6 7.6 31.7 18	108.2 8.1 31.8 18	113.4 9.0 33.8 18	21.5
5	Wafers	5.22 0.16 18	High	77.8 13.2 72.1 18	89.5 15.1 71.7 18	95.2 15.4 68.5 18	101.3 17.5 73.3 18	30.2
6	Lime blossom honey	5.3 0.21 18	High	76.7 8.4 46.7 18	76.2 8.7 48.2 18	76.5 9.1 50.6 18	77.1 9.5 52.1 18	0.5
7	Apricot dumplings, butter	4.9 0.12 18	High	75.0 12.8 72.7 18	92.1 18.3 84.5 18	105.4 23.3 93.6 18	113.8 26.3 97.9 18	51.7
8	Puffed choco- wheat cookies	4.7 0.18 17	Medium	63.7 8.1 53.7 18	75.1 8.8 49.5 18	87.7 10.6 51.3 18	97.4 12.5 54.3 18	52.9
9	Meat ravioli with cheese	5.0 0.19 20	Low	43.3 6.8 68.1 19	46.4 7.5 70.3 19	48.6 8.2 73.5 19	51.4 8.6 73.2 19	18.7
10	Tomato soup	5.1 0.14 14	Low	38.5 12.1 125.2 16	38.4 12.3 128.4 16	38.1 12.4 129.7 16	39.7 12.2 123.2 16	3.1
11	Dark chocolate (70% cocoa)	5.0 0.17 17	Low	34.7 5.8 68.9 17	43.4 7.7 73.5 17	51.1 8.9 71.6 17	62.8 9.9 65.1 17	80.9

^a Foods are ordered according to their GI120.

^b Coefficient of variation.

No significant GI increase could be demonstrated for lime blossom honey and tomato soup from group 1 (Figure 2A). In the eight remaining foods from groups 2 and 3 (with low, medium, or high GI₁₂₀), the relative GI increase over the course of 210 minutes was significant, ranging from 9 to 81% of the respective start value (Table 3, Figure 2A, 2B, 2C).

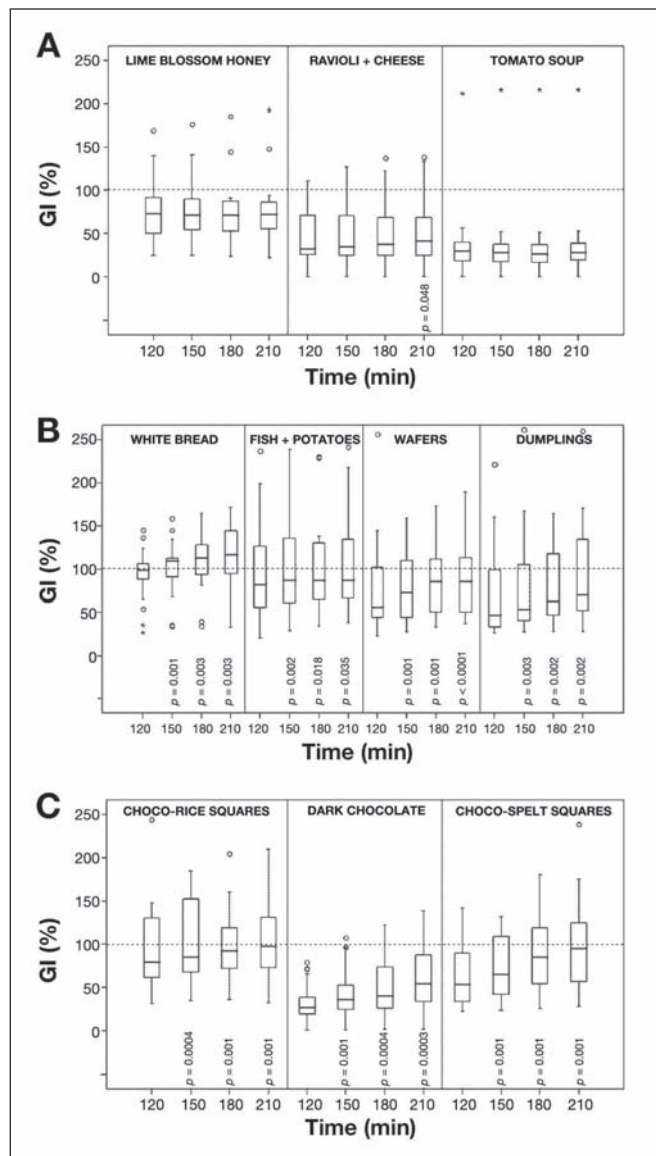


Figure 2. Evolution of glycemic indices over the 210 minutes following food intake. Data are presented as medians and quartiles. o, outlier; *, extreme value. See Table 3 and Figure 1 for further details. (A) Meals without marked GI evolution. The only food for which there was a significant difference between GI₂₁₀ and GI₁₂₀ was ravioli. (B) Various mixed meals that showed a significant increase in GI between 120 and 210 minutes. (C) Chocolate mixed meals showed significant increases in the GI at 150, 180, and 210 minutes as compared to 120 minutes postingestion. *p* value as compared to GI₁₂₀ as calculated by Wilcoxon signed-rank test. Only numerical values of *p* < 0.05 are shown.

Discussion

The present study reports differences in the duration and magnitude of the glycemic response to various test foods/meals and suggests that the traditional 120-minute interval may not adequately define the entire glycemic response. An important question that was raised over 20 years ago^{29,30} has been addressed again.

It has been shown previously that the 2-hour period used to calculate the glycemic index of a food does not necessarily capture the entire glycemic response. The 2-hour window is used because the degree of glycemic response during this period has important and relevant implications for corresponding metabolic processes (e.g., early insulin and glucagon concentrations in the early postprandial phase and free fatty acids in the late postprandial phase). The metabolic response of the body to a food that results in a spiked glucose profile in the course of 2 hours is quite different from one that results in a flatter glucose profile in the course of 4 hours. Thus, calculating the GI from a longer time frame after meal consumption may result in more effective meal planning before physical activity in healthy persons, optimum insulin dosing at night in persons with diabetes mellitus, and so on.

However, the present approach deviates from the standard methods used,^{28,31} particularly with respect to the number of test meals per day (breakfast, lunch, afternoon snack, dinner), to the method of glucose estimation (CGMS), and to the increased number of subjects (*n* = 20) and tests.

The strength of this study is that it considers the glucose response over 210 minutes after the meal start and calculates the “extended GIs” based on 150-, 180-, and 210-minute postprandial glucose profiles. Testing the individual foods at breakfast, lunch, snack, and dinner times also increased the power of our investigational process. The subjects did not need to be present in a laboratory, and the blood glucose concentration was recorded continuously (288 values per 24 hours) by the CGMS. Final data processing was straightforward. Having tested each food three different times in 16–20 subjects, the strength of the statistical analysis in this study was greater than in other studies in which approximately 10 subjects were evaluated once with each food.³¹

Our results could be weakened by the facts that testing itself was performed without direct professional supervision and that glycemia was not estimated in

an approved laboratory. The impact of time of day on insulin sensitivity and postprandial glycemic response was not fully explored either. In addition, the loss of subjects and the elimination of some data points (due to exclusion criteria) limit the power of the study. However, the initial training of test subjects and the confirmed long-lasting function, accuracy, and safety of the CGMS³²⁻³⁷ and the glucometer Advance³⁸ were indeed adequate to approach standard testing conditions.

In addition, our results dealing with GI120 appear to be compatible with the respective GI values in nutritional tables issued previously in accepted international journals e.g., honey $77 \pm 8\%$ vs honey Canada $87 \pm 8\%$, (item number 586⁹); white bread $93 \pm 7\%$ vs baguette, white, France $95 \pm 15\%$, (item number 57⁹); and tomato soup $39 \pm 12\%$ vs tomato soup Canada $38 \pm 9\%$, (item number 578⁹). This assessment supports the CGMS as an acceptable alternative method of GI determination.

Our experimental design included withholding food for 210 minutes prior to the test meal, indicating that the fasting period before lunch, snack, and dinner tests was less than 10 hours applied in other studies²⁸; although our design approximates "real-life" situations, it is necessary to recognize the potential effect of previous meals on the ensuing glycemic response of the subsequent test meals.^{39,40} Differences in establishing glucose homeostasis and the potential factors that may have influenced these differences in response to the various foods/meals need to be specified.

Figure 1 demonstrates very different responses to various foods/meals and suggests that the GI may differ between 120 and 210 minutes.

Even though the lack of significant differences among fasting glycemia before breakfast, lunch, snack, and dinner meals within the defined meal plan was demonstrated (**Table 3**), the influence of previously ingested fat and proteins should be recognized. This is particularly important given the fact that the present study reports that glycemic values needed mostly 210 minutes to return to baseline values with several of the test foods/meals. There are major differences in the amount of fat and protein among the tested foods/meals. However, the relationship between the GI response over time and the presence or amount of fat and protein in the foods/meals appears to correspond to the observations of others.⁴⁰ The influence of fat and proteins on the

rate of digestion and absorption, gastric emptying, and so on might help explain differences in the length and magnitude of the glycemic response. In our study, increased amounts of energy in one portion of tested food resulted from a larger content of fat and proteins.

In foods/meals for which glycemia returned to baseline within the same time as the glucose standard (group 1), the energy amount in one portion was ≤ 251 kcal; for foods for which glycemia returned to baseline within 210 minutes (group 2) it was between 259 and 632 kcal; and for portions of foods resulting in longer hyperglycemia (group 3) it was between 434 and 810 kcal per portion (**Table 1**). Considering "activity diaries" completed by subjects, the daily energy intake resulting from the meal plan applied in this study (1233 to 2076 kcal/day) appears to be at the lower limit of their needs. Further studies are underway to analyze the potential link among energy intake, GI, and glycemia.

Absolute increments in mean GI values between 120 and 210 minutes varied from 8 to 39%, i.e., the relative GI increase ranged from 9 to 81% of the respective start value; statistical significance was proven. The question arises as to what is the clinical importance of this GI evolution? In addition to it, coefficients of variation (**Table 3**) and box graphs in **Figure 2** clearly indicate one of the problems with the concept of GI; i.e., the variation in glucose response within individual foods/meals is much greater than differences among foods/meals of a different glycemic index.²⁰ This finding appears to comprise both the variability of GI between individuals and the time-of-day effect. Brand-Miller and associates⁴¹ analyzed a database of more than 1000 foods, concluding that the GI provides a good summary of postprandial glycemia, predicts the peak response, correlates highly with glucose variability, but shows only weak correlation with glycemia 120 minutes after the meal. Thus, the determination of extended glucose response and GI beyond 120 minutes may be helpful.

From a practical point of view, it is important to evaluate the postprandial glycemic profiles and benefits of low/high GI foods in healthy subjects under regular daily conditions,⁴² at work,⁴³ and during exercise.⁴⁴ Predicting postprandial glycemia is also useful for improving algorithms for premeal insulin boluses for persons with type 1 diabetes.^{6,45} However, the paradigm for recommending food with low/high GI under various conditions is complex⁴⁶⁻⁴⁹ and remains both a controversial^{50,51} and a challenging entity.^{52,53}

The 120-minute glycemic index values fail to fully account for the changes in glycemia that occur after ingestion of a mixed meal because glycemia remains significantly above baseline for longer than 120 minutes. Thus, the evolution of postprandial glycemia makes determination of meal-specific GIs beyond 120 minutes worthy of further investigation. The approach adopted in this study offers extended GI estimates for foods ingested on three different occasions at four different times of day (breakfast, lunch, snack, or dinner). Use of the CGMS and the described software is an efficient and convenient method for routine measurement of GIs over extended intervals that represent the period adequate for absorption of most foods.

Funding:

This work, as part of project "DEtermination of Glycemic Index of Foods (DEGIF)," was supported by IGA NR 7825-3, Ministry of Health, and MSM 6198959216, Ministry of Education, Czech Republic. Parts of this study were presented at the First International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Prague, Czech Republic, on February 27–March 1, 2008.

Acknowledgments:

The authors thank all the volunteers for precise accomplishment of the study protocol and the students of the Faculty of Medicine, Palacky University Olomouc, Zuzana Fajkusova, Lucie Fajkosova, Jarmila Hucikova, Veronika Matuskova, and Helena Pribylova who gave much help in the recruitment of volunteers, providing the tested foods, and data collection.

This article is dedicated to Prof. MUDr. Jaroslav Páv, Dr.Sc., 1923–1998, IIIrd Department of Medicine, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic, for his enthusiastic and challenging approach to the nutrition in persons with diabetes.

References:

1. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Carbohydrates in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. *FAO Food Nutr Pap.* 1998;66:1-140.
2. Otto H, Bleyer G, Pennartz M, Sabin G, Schauburger G, Spaethe R. Exchange of carbohydrates according to biological equivalents. In: Otto H, Spaethe R, editors. *Diet in diabetes mellitus.* Bern Stuttgart Wien: Verlag Hans Huber; 1973. p. 41-50.
3. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(3):362-6.
4. Ionescu-Tirgoviște C, Popa E, Sîntu E, Mihalache N, Cheța D, Mincu I. Blood glucose and plasma insulin responses to various carbohydrates in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1983;24(2):80-4.
5. Wolever TM, Nuttall FQ, Lee R, Wong GS, Josse RC, Csimá A, Jenkins DJ. Prediction of the relative blood glucose response of mixed meals using the white bread glycemic index. *Diabetes Care.* 1985;8(5):418-28.
6. Chantelau E, Spraul M, Kunze K, Sonnenberg GE, Berger M. Effects of the glycaemic index of dietary carbohydrates on prandial glycaemia and insulin therapy in type I diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1986;2(1):35-41.
7. Bruns W. Diet treatment. In: Bibergeil H, editor. *Diabetes mellitus. Guidelines for the diabetes practice.* Jena: VEB Gustav Fischer Verlag; 1989. p. 254-316.
8. Brand-Miller J, Wolever TMS, Colagiuri S, Foster-Powell K. *The new glucose revolution.* Marlowe and Company; 2002.
9. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):5-56.
10. American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes--2010. *Clinical practice recommendations. Diabetes Care.* 2010;33(Suppl 1):S4-61.
11. Bode BW. Clinical utility of the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2000;2 Suppl 1:S35-41.
12. Chlup R, Seckar P, Zapletalova J, Langova K, Kudlova P, Chlupova K, Bartek J, Jelenova D. Automated computation of glycemic index for foodstuffs using continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(1):67-75.
13. Kohnert KD, Augstein P, Zander E, Heinke P, Peterson K, Freyse EJ, Hovorka R, Salzsieder E. Glycemic variability correlates strongly with postprandial β -cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1058-62.
14. Pearce KL, Noakes M, Keogh J, Clifton PM. Effect of carbohydrate distribution on postprandial glucose peaks with the use of continuous glucose monitoring in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):638-44.
15. Zavalkoff S, Polychronakos S. Evaluation of conventional blood glucose monitoring as an indicator of integrated values using a subcutaneous sensor. *Diabetes Care.* 2002;25(9):1603-6.
16. Peterson K, Zapletalova J, Kudlova P, Matuskova V, Bartek J, Novotny D, Chlup R. Benefits of three-month continuous glucose monitoring for persons with diabetes using insulin pumps and sensors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2009;153(1):47-51.
17. Pribylova H, Pallayova M, Hucikova J, Luza J. Evaluation of the new software program DegifXL4 in the determination of the glycaemic indices of foodstuffs. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008;152(1):65-71.
18. Chlup R, Jelenova D, Kudlova P, Chlupova K, Bartek J, Zapletalova J, Langova K, Chlupova L. Continuous glucose monitoring—a novel approach to the determination of the glycaemic index of foods (DEGIF 1)—determination of the glycaemic index of foods by means of the CGMS. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(2):68-74.
19. Sparks MJ, Selig SS, Febbraio MA. Pre-exercise carbohydrate ingestion: effect of the glycemic index on endurance exercise performance. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30(6):844-9.
20. Stevenson E, Williams C, McComb G, Oram C. Improved recovery from prolonged exercise following the consumption of low glycemic index carbohydrate meals. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2005;15(4):333-49.
21. Wee SL, Williams C, Tsintzas K, Boobis L. Ingestion of a high-glycemic index meal increases muscle glycogen storage at rest but augments its utilization during subsequent exercise. *J Appl Physiol.* 2005;99(2):707-14.

22. Visek J, Zourek M, Lacigova S, Rusavy Z. Influence of fiber on glycemic index of enteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31(6):491-5.
23. Vega-López S, Ausman LM, Griffith JL, Lichtenstein AH. Inter-individual variability and intra-individual reproducibility of glycemic index values for commercial white bread. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1412-7.
24. Nell T, Venter Ch, Vorster H, Botes I, Steyn F. Intra- and inter-individual variation in glucose response to white bread and oral glucose in healthy women. *South African J Clin Nutr.* 2003;16:58-64.
25. Aston LM, Jackson D, Monshelmer S, Whybrow S, Handjieva-Darlenska T, Kreutzer M, Kohl A, Papadaki A, Martinez JA, Kunova V, Van Baak MA, Astrup A, Saris WH, Jebb SA, Lindroos AK. Developing a methodology for assigning glycaemic index values to foods consumed across Europe. *Obesity Rev.* 2009;11(1):92-100.
26. Fajkusova Z, Jadviscokova T, Pallayova M, Matuskova V, Luza J, Kuzmina G. Glycaemic index of selected foodstuffs in healthy persons. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007;151(2):257-61.
27. Kuldová P, Stanislavová A. Education of healthy volunteers for the determination of glycemic index of foods. In: Čáp J, Žiaková K, Nemčková M, Holmanová E, editors. *Theory, research and education in nursing.* Univerzita Komenského Bratislava, Jeseniova Lékařská Fakulta Martin, Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc, ČR; 2005. p. 363-72.
28. Sydney University Glycemic Index Survey. Glycemic index; 2004. Available from: <http://www.gisymbol.com.au/pages/index.asp>.
29. Ganon MC, Nuttall FQ. Factors affecting interpretation of postprandial glucose and insulin areas. *Diabetes Care.* 1987;10(6):759-63.
30. Nuttall FQ, Ganon MC. Plasma glucose and insulin response to macronutrients in nondiabetic and NIDDM subjects. *Diabetes Care.* 1991;14(9):824-38.
31. Wolever TM, Brand-Miller JC, Abernethy J, Astrup A, Atkinson F, Axelsen M, Björck I, Brighenti F, Brown R, Brynes A, Casiraghi MC, Cazaubiel M, Dahlqvist L, Delpont E, Denyer GS, Erba D, Frost G, Granfeldt Y, Hampton S, Hart VA, Hätönen KA, Henry CJ, Hertzler S, Hull S, Jerling J, Johnston KL, Lightowler H, Mann N, Morgan L, Panlasigui LN, Pelkman C, Perry T, Pfeiffer AF, Pieters M, Ramdath DD, Ramsingh RT, Robert SD, Robinson C, Sarkkinen E, Scazzina F, Sison DC, Sloth B, Staniforth J, Tapola N, Valsta LM, Verkooijen I, Weickert MO, Weseler AR, Wilkie P, Zhang J. Measuring the glycemic index of foods: interlaboratory study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):247S-575.
32. Chlup R, Jelenova D, Chlupova K, Zapletalova J, Chlupova L, Bartek J. Function and accuracy of glucose sensors beyond their stated expiry date. *Diabetes Technol Ther.* 2006;8(4):495-504.
33. Jadviscokova T, Fajkusova Z, Pallayova M, Luza J, Kuzmina G. Occurrence of adverse events due to continuous glucose monitoring. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007;151(2):263-7.
34. Mlcak P, Fialova J, Trnkova K, Chlup R. A continuous glucose monitoring system (CGMS)-a promising approach for improving metabolic control in persons with type 1 diabetes mellitus treated by insulin pumps. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2004;148(1):33-8.
35. Mastrototaro J, Shin J, Marcus A, Sulur G. The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10(5):385-90.
36. Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal R, Buckingham B, Childs BP, Clarke WL, Peters A, Wolpert H. Clinical application of emerging sensor technologies in diabetes management: consensus guidelines for continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes Technol Ther.* 2008;10(4):232-45.
37. Maaze RS, Strock E, Borgman S, Wesley D, Stout P, Racchini P. Evaluating the accuracy, reliability and clinical applicability of continuous glucose monitoring (CGM): is CGM ready for real time? *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(1):11-8.
38. Chlup R, Payne M, Zapletalova J, Komenda S, Doubravova B, Reznickova M, Chlupova L, Seckar P. Results of selfmonitoring on glucometer systems Advance and Optium in daily routine. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2005;149(1):127-39.
39. Liljeberg HG, Akerberg AK, Björck IM. Effect of the glycemic index and content of indigestible carbohydrates of cereal-based breakfast meals on glucose tolerance at lunch in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(4):647-55.
40. Nilsson AC, Ostman EM, Granfeldt Y, Björck IM. Effect of cereal test breakfasts differing in glycemic index and content of indigestible carbohydrates on daylong glucose tolerance in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):645-54.
41. Brand-Miller JC, Stockmann K, Atkinson F, Petocz P, Denyer G. Glycemic index, postprandial glycemia, and the shape of the curve in healthy subjects: analysis of a database of more than 1000 foods. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):97-105.
42. Brynes AE, Adamson J, Dornhorst A, Frost GS. The beneficial effect of a diet with low glycaemic index on 24 h glucose profiles in healthy young people as assessed by continuous glucose monitoring. *Br J Nutr.* 2005;93(2):179-82.
43. Nakládalová M, Kapoun S. Occupational ability in persons with diabetes. *Pracovní Léč.* 2004;56:13-6.
44. Wu CL, Williams C. A low glycemic index meal before exercise improves endurance running capacity in men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2006;16(5):510-27.
45. Lippaiova N, Pallayova M, Kuzmina G, Peterson K, Fajkosova L, Luza J. Safety of new algorithms for premeal insulin boluses in high glycaemic index meals in persons with type 1 diabetes mellitus using insulin pumps. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008;152(1):73-7.
46. Brand-Miller JC, Wolever TM. The use of glycaemic index tables to predict glycaemic index of breakfast meals. *Br J Nutr.* 2005;94(1):133-4.
47. Monro JA, Shaw M. Glycemic impact, glycemic glucose equivalents, glycemic index, and glycemic load: definitions, distinctions, and implications. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):237S-43S.
48. Wolever TM, Yang M, Zeng XY, Atkinson F, Brand-Miller JC. Food glycemic index, as given in glycemic index tables, is a significant determinant of glycemic responses elicited by composite breakfast meals. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6):1306-12.
49. Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A, Jenkins AL, Axelsen M. Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):266-73.
50. Pawlak DB, Ebbeling CB, Ludwig DS. Should obese patients be counselled to follow a low-glycaemic index diet? Yes. *Obes Rev.* 2002;3(4):235-43.
51. Raben A. Should obese patients be counselled to follow a low-glycaemic index diet? No. *Obes Rev.* 2002;3(4):245-56.
52. Hollenbeck CB, Coulston AM. The clinical utility of the glycemic index and its application to mixed meals. *Can J Physiol Pharmacol.* 1991;69(1):100-7.
53. Williams SM, Venn BJ, Perry T, Brown R, Wallace A, Mann JJ, Green TJ. Another approach to estimating the reliability of glycaemic index. *Br J Nutr.* 2008;100(2):364-72.

Influence of Oral Antidiabetic Drugs on Hyperglycemic Response to Foods in Persons with Type 2 Diabetes Mellitus as Assessed by Continuous Glucose Monitoring System: A Pilot Study

Karolina Peterson, M.D.,^{1,2} Rudolf Chlup, M.D., C.Sc.,^{1,3} Jana Zapletalova, M.A., Ph.D.,⁴ Klaus Dieter Kohnert, M.D., Ph.D.,² Pavla Kudlova, M.A., Ph.D.,⁵ Josef Bartek, M.D., C.Sc.,⁶ Marie Nakladalova, M.D., Ph.D.,⁷ Blanka Doubravova, M.D.,⁸ and Pavel Seckar, M.A.⁹

Abstract

Background:

The purpose of this prospective open-label trial was (1) to assess the influence of oral antidiabetic drugs (OAD) on the glycemic index (GI), glucose response curves (GRCs), daily mean plasma glucose (MPG) and (2) to compare the GI of foods in persons with OAD-treated type 2 diabetes mellitus (T2DM) with the respective GI in healthy persons (HP).

Methods:

Tested foods containing 50 g of carbohydrates were eaten for breakfast and dinner after 10 and 4 h of fasting, respectively. Glycemic index, GRC, and MPG were obtained using the CGMS[®] System Gold[™] (CGMS). In T2DM patients [$n = 16$; age (mean \pm standard error) 56.0 ± 2.25 years], foods were tested four times: tests 1, 2, and 3 were performed within one week in which placebo was introduced on day 2, and test 4 was carried out five weeks after reintroduction of OAD. Glycemic indexes, GRC, and MPG from tests 1, 2, 3, and 4 were compared. In a control group of 20 HP (age 24.4 ± 0.71 years), the mean GIs were calculated as the mean from 20 subject-related GIs.

continued →

Author Affiliations: ¹Department of Physiology, Faculty of Medicine, Palacky University, Olomouc, Czech Republic; ²Institute of Diabetes, Gerhardt Katsch, Karlsburg, Germany; ³IInd Department of Medicine, Teaching Hospital and Faculty of Medicine, Palacky University, Olomouc, Czech Republic; ⁴Department of Biophysics, Faculty of Medicine, Palacky University, Olomouc, Czech Republic; ⁵Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, Palacky University, Olomouc, Czech Republic; ⁶Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, Palacky University, Olomouc, Czech Republic; ⁷Department of Occupational Medicine, Faculty of Medicine, Palacky University, Olomouc, Czech Republic; ⁸Institute of Neurology and Geriatrics, Moravsky Beroun, Czech Republic; ⁹Department of Health Insurance, Teaching Hospital, Olomouc, Czech Republic

Abbreviations: (CGMS) CGMS[®] System Gold[™] continuous glucose monitoring system, (DCCT) Diabetes Control and Complications Trial, (GI) glycemic index, (GRC) glucose response curve, (HbA1c) hemoglobin A1c, (HP) healthy persons, (IAUC) incremental area under the curve, (IFCC) International Federation of Clinical Chemistry, (MPG) mean plasma glucose, (OAD) oral antidiabetic drugs, (T2DM) type 2 diabetes mellitus, (WHO) World Health Organization

Keywords: continuous glucose monitoring system, glycemic index of foods, glycemic response curve, incremental area under the curve, oral antidiabetic drugs, type 2 diabetes mellitus

Corresponding Author: Karolina Peterson, M.D., Department of Physiology, Faculty of Medicine, Palacky University, Hnevotinska 3, Olomouc 779 00, Czech Republic; email address karolinapeterson@yahoo.com

Abstract cont.

Results:

In T2DM patients, subject-related assessment of GIs, GRC, and MPG distinguished persons with and without OAD effect. Nevertheless, the group-related GIs and the MPG on days 2, 8, and 39 showed no significant difference. There was no significant difference between the GIs in OAD-treated T2DM patients (test 4) versus HP (except in apple baby food). Glucose response curves were significantly larger in T2DM patients (test 4) versus HP.

Conclusions:

Determination of GRC and subject-related GI using the CGMS appears to be a potential means for the evaluation of efficacy of OAD treatment. Further studies are underway.

J Diabetes Sci Technol 2010;4(4):983-992

Introduction

Since the pioneering papers of Otto and colleagues¹ and Jenkins and associates,² who developed the concept of glycemic index (GI), many questions have been raised about its importance in the healthy as well as in the diabetes population. Diets rich in high-GI foods have been linked to a higher incidence of diabetes mellitus, coronary heart disease, cancer, and other disorders.³ So far, the GI of many foods has been determined,⁴ and the question whether GI should be a part of nutritional labels and dietary recommendations is being discussed.^{5,6}

According to the World Health Organization (WHO), GI is defined as the incremental area under the blood glucose response curve (GRC) of a 50 g carbohydrate portion of a test food expressed as a percentage of the response to the same amount of carbohydrates from a standard food taken by the same subject.⁷

The beneficial effects of low-GI foods have been shown particularly in diets for persons with diabetes,⁸⁻¹³ although the GI is routinely determined in healthy persons (HP). Besides the role of GI in a healthy diet in persons with diabetes, we asked whether GI and other parameters of hyperglycemic response to foods may be of importance in evaluating the effectiveness of oral antidiabetic drugs (OAD) therapy.

The purpose of this pilot prospective open-label trial was (1) to assess the influence of OAD on GI, mean plasma glucose (MPG), and GRCs, namely, the incremental area under the curve (IAUC) and (2) to compare the GIs and GRCs of four foods in type 2 diabetes mellitus (T2DM)

patients treated with β -cell stimulators and/or metformin with the respective values in HP.

Methods

Subjects

Thirty-five T2DM patients treated with OAD (β -cell stimulators and/or metformin) and 30 HP were invited to participate in this study. Healthy volunteers were recruited among students of the Faculty of Medicine, Palacky University, Olomouc, and persons with diabetes were recruited among patients from two out-patient clinics. The T2DM patients fulfilled these inclusion criteria: T2DM treated with OAD, no ongoing inflammatory disease, overall good condition, and willingness to use the CGMS[®] System Gold[™] (CGMS) continuous glucose monitoring system (Medtronic MiniMed, Northridge, CA). Healthy subjects fulfilled these inclusion criteria: good overall health (assessed by a physical and laboratory investigation), no medication, and willingness to use the CGMS. Twenty-one T2DM patients and 25 HP provided written informed consent, with participation in this study performed in accordance with the Helsinki Declaration of 1973 as revised in 2000 and approved by the local ethics committee. There were a total of 10 dropouts in both of the groups. In the T2DM patient group, the dropouts were due to incomplete data ($n = 3$), upper respiratory infection ($n = 1$), and personal request to quit the study ($n = 1$). In the healthy group, all dropouts were due to viral gastroenteritis ($n = 5$). Twenty HP and 16 T2DM patients completed the study (Table 1).

Laboratory Procedures

Basic anthropometric and laboratory parameters were measured at the beginning of the study. In T2DM patients, hemoglobin A1c (HbA1c) values [International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) scale] were determined on day 1 and on day 38. The conversion of HbA1c values from the IFCC scale to the traditional National Glycohemoglobin Standardization Program/Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) scale may be calculated using the formula: $IFCC [\%] = (DCCT - 2.15)/0.915$.^{14,15}

Tested Foodstuffs

Four different foodstuffs with a known content of nutrients but unknown GI value were tested: apple baby food, dark chocolate, puffed rice squares, and strawberry yogurt. The choice of tested foodstuffs was influenced by the amount of carbohydrates provided in the nutritional label to ensure easy preparation of portions containing 50 g of available carbohydrates each. Fifty grams of glucose in the form of glucose solution in 250 ml of water was used as standard food (Table 2).

Study Design

Persons with Type 2 Diabetes

In T2DM patients, the study duration was approximately 40 days (Figure 1) and consisted of two test periods during which continuous glucose monitoring was performed using the CGMS.^{16,17} The first period lasted 9 days in which, on day 2, the OAD were replaced by placebo and reintroduced on day 10 in their previously prescribed strength and dosage. Since all subjects were very compliant and were taking their OAD medication regularly; it was on purpose that they should not interrupt this rhythm even knowing it was a placebo they received. It was thus uncomplicated, after the end of the withdrawal period, to switch from the placebo to their original medication. During the 9-day period, all subjects consumed 50 g of glucose or four alternative

Table 1.
Characteristics of Type 2 Diabetes Patients and Healthy Persons at Baseline (Mean ± Standard Error)

Group	T2DM Patients (n = 16)	HP (n = 20)	Reference range
Age [years]	56.70 ± 2.25 ^a	24.40 ± 0.71	n/a
Duration of diabetes [years]	6.19 ± 0.91	0	n/a
Body mass index [kg/m ²]	31.90 ± 1.18	22.30 ± 0.73	<25
HbA1c/IFCC [%] Day 1	5.31 ± 0.48 ^a	2.91 ± 0.05	2.80–4.00
HbA1c/IFCC [%] Day 39	5.28 ± 0.49	n/a	2.80–4.00
Total cholesterol [mmol/liter]	5.00 ± 0.38	4.45 ± 0.19	<5.00
High-density lipoprotein cholesterol [mmol/liter]	1.25 ± 0.09 ^a	1.70 ± 0.11	1.00–1.60
Low-density lipoprotein cholesterol [mmol/liter]	2.50 ± 0.26	2.28 ± 0.16	<2.60
Triacylglycerols [mmol/liter]	2.84 ± 0.58 ^a	1.02 ± 0.13	<1.70
C-peptide [µg/liter]	3.55 ± 0.4 ^a	1.40 ± 0.11	1.10–5.00

^a Versus HP, Mann-Whitney, *p* < 0.001

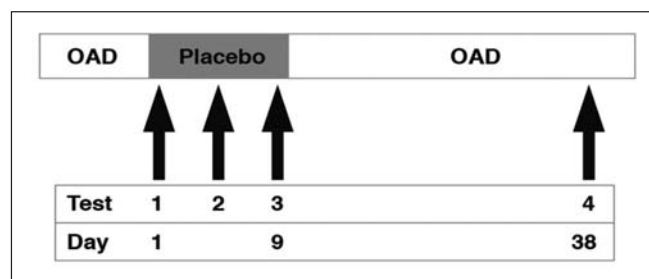


Figure 1. Scheme of the study design in T2DM patients.

Table 2.
Composition of Tested Foods

Food	Portion (50 g of Carbohydrates) [g]	Carbohydrates [g]	Carbohydrates [kJ]	Proteins [g]	Proteins [kJ]	Fat [g]	Fat [kJ]	Energy [kJ]
Glucose 20%	250.0	50	850.0	0.0	0.0	0.0	0.0	850.0
Dark chocolate	91.9	50	850.0	5.9	100.3	24.3	947.7	1898.0
Apple baby food	277.8	50	850.0	0.6	10.2	0.6	23.4	883.6
Puffed rice squares	60.3	50	850.0	4.8	81.6	0.7	27.3	958.9
Strawberry yogurt	312.5	50	850.0	10.6	180.2	6.6	257.4	1287.6

foodstuffs containing 50 g available carbohydrates for breakfast and dinner, beginning in the evening of the first day, and continued testing for the following 8 days, resulting in 15 tests (each foodstuff was tested in three replicates: tests 1, 2, and 3) performed in each of the 16 T2DM patients. The second period started with insertion of the CGMS sensor approximately 5–6 weeks after the reintroduction of OAD and lasted 3 days (days 38–40). During this 3-day period, each foodstuff was tested once more (test 4).

Healthy Persons

In HP, the study consisted of only one test period similar to the first period in T2DM patients (Table 3).

In both T2DM patients and HP, the CGMS sensor was inserted on day 1 of the study in the subcutaneous tissue of the buttocks or abdomen, depending on personal preference. Each participant was given exact portions of foodstuffs with a defined meal plan. The first meal test (dinner) was performed in the laboratory under the supervision of an educator who trained participants in using the CGMS and glucometers (Hypoguard Advance, Woodbridge, United Kingdom)¹⁸ and provided them with detailed information about the study design. The CGMS was calibrated several times per day using plasma glucose values measured by personal glucometer, Advance. All participants were asked to keep a logbook with entries about their food and medication intake, physical activity, and other events. The T2DM patients were given an exact number of placebo pills and were instructed to take them. Participants were asked to fast for 10 or 4 h before breakfast and dinner, respectively, to eat up each portion of test food within 5 min, and not to perform any strenuous physical activity 120 min after food consumption. They were given the option of drinking 300 ml of water or unsweetened tea with each test meal, if desired. The subjects were asked to always enter the event “food” into the CGMS monitor just before starting to consume the tested food. During the day (except breakfast, dinner, respective postprandial 120 min periods, and preprandial periods of fast), they were free to eat

any meal, provided that the total daily energy intake remained steady ($\pm 10\%$). All subjects were asked to maintain a constant physical activity, not to smoke, and not to consume alcohol during the test periods. Participants were encouraged to contact a 24 h phone line in case of technical problems or any questions.

Calculation of the Glycemic Index and Statistical Analysis

At the end of the test period, CGMS data were downloaded to a personal computer and exported from the CGMS Solutions Software™ 7310 v. 3.0C (Medtronic MiniMed, Northridge, CA) to the software program DegifXL.^{19,20}

The IAUC (Figure 2) was determined using calculus (integration, as the sum of the all 24 trapezoid areas) according to the formula $IAUC = S_i, i = 1, \dots, 24$, where

$$S_i = \frac{(G_i - G_0) + (G_{i-1} - G_0)}{2} \times \Delta t$$

G_i is the glucose concentration at a particular time, G_0 is the starting glucose concentration; and $\Delta t = 5$ min for $G_i < G_0, S_i = 0$.

The subject-related GI for a particular test food was calculated in every individual separately according to the formula

$$GI = \frac{\text{average } IAUC_{\text{test food}}}{\text{average } IAUC_{\text{glucose}}} \times 100[\%]$$

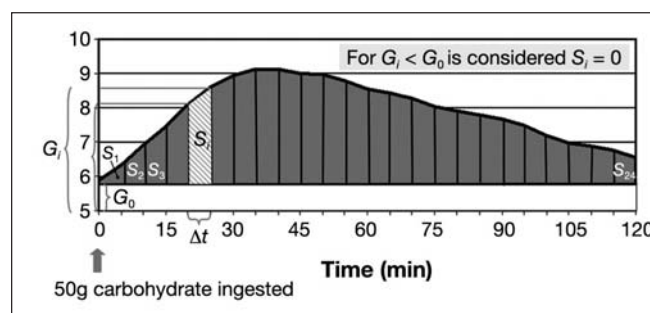


Figure 2. Calculation of the IAUC.

Table 3.

The Eight-Day Standard Meal Plan for Healthy Persons Testing Five Different Foods (Four Test Foods and One Standard Food) for Breakfasts and Dinners

Day	1	2	3	4	5	6	7	8
Breakfast		Glucose	Puffed rice squares	Dark chocolate	Apple baby food	Strawberry yogurt	Glucose	Puffed rice squares
Dinner	Dark chocolate	Apple baby food	Strawberry yogurt	Glucose	Puffed rice squares	Dark chocolate	Apple baby food	Strawberry yogurt

Plasma glucose curves were constructed from 25 glucose values obtained by the CGMS within 120 min after the meal in 5-min intervals. Each food was tested three times within 8 days in HP and four times in T2DM patients in two test periods.

Whenever the Shapiro–Wilk test revealed non-normal distribution of values, nonparametric tests (Friedmann test, Wilcoxon signed rank test, and Mann–Whitney test) were applied.

In T2DM patients, individual GIs from tests 1, 2, 3, and 4 were calculated and compared using the Friedmann test followed by the Wilcoxon signed rank test; Bonferroni correction was performed to obtain the final significance *p*. The GI of test 4 was compared to HP using the Mann–Whitney test.

In HP (*n* = 20) first, the mean from tests 1, 2, and 3 was calculated for each individual, and then the group-averaged GI was calculated as the mean of the sample. Out of a total of 60 tests, 8 had to be excluded from the

statistical evaluation due to nonadherence to the study protocol (as registered in the log books).

In T2DM patients, the values of preprandial glycemia before test meals in tests 1, 2, 3, and 4 were compared using analysis of variance (ANOVA). The daily MPG values as calculated by CGMS Solutions Software (mean sensor glucose value) of days 2, 8, and 39 were compared using ANOVA. Wilcoxon signed ranks test was applied to compare the HbA1c values of days 1 and 38. The GRC was assessed by the IAUC. The IAUC (mmol/liter·h) was calculated for each foodstuff in tests 1, 2, 3, and 4, and the comparison between individual tests was performed using Wilcoxon signed ranks test. Subject-related GIs of tests 1, 2, 3, and 4 were evaluated in each T2DM patient. No tests were excluded due to nonadherence to the study protocol. Microsoft Excel, software DegifXL, and SPSS v. 15.0 were used to analyze data.

Results

The group-related GI values in T2DM patients (tests 1, 2, 3, and 4) and in HP (mean of three tests ± standard error) are shown in **Table 4**.

Food	Value	T2DM patient Test 1	T2DM patient Test 2	T2DM patient Test 3	T2DM patient Test 4	Significance ^a	Healthy persons	Significance ^b
No. of days without OAD		0–2	2–5	5–8	38–50 days after OAD reintroduction		n/a	
Glucose	Median Mean Standard error <i>n</i>	100 100 — 16	100 100 — 16	100 100 — 16	100 100 — 15		100	
Apple baby food	Median Mean Standard error <i>n</i>	48.0 69.6 15.9 16	40.5 46.5 6.6 16	47.9 95.8 45.6 16	21.4 28.0 6.4 15	0.012^c	46.6 53.8 8.4 20	0.002
Puffed rice squares	Median Mean Standard error <i>n</i>	77.4 90.6 9.0 16	88.0 86.6 9.2 16	90.7 200.6 113.3 16	63.1 75.5 11.7 15	0.154	77.3 76.9 6.3 19	0.615
Strawberry yogurt	Median Mean Standard error <i>n</i>	41.5 47.1 5.5 16	58.5 63.4 8.8 16	47.4 77.5 25.8 16	45.6 51.3 7.8 15	0.428	32.3 37.7 4.8 20	0.089
Dark chocolate	Median Mean Standard error <i>n</i>	41.4 48.0 7.0 16	48.5 58.4 7.2 16	45.3 57.8 16.4 16	43.8 56.1 14.5 15	0.098	38.6 44.0 4.9 20	0.790

^a Friedman test for comparing GI in test 1 versus test 2 versus test 3 versus test 4.
^b Mann–Whitney test for comparing GI in HP versus test 4 with T2DM patients
^c Test 3 versus test 4 (Wilcoxon signed rank test)

Influence of Oral Antidiabetes Drugs on Hyperglycemic Response to Foods

The comparison between the GI values of tests 1, 2, 3, and 4 for each foodstuff in T2DM patients using Wilcoxon signed ranks test showed no significant differences. However, in some persons, the subject-related GI value increased during the placebo period and returned toward baseline after reintroduction of OAD.

There were 60 GI pairs (test 4 versus test 3) obtained from 15 T2DM patients after consumption of four different foods. A reduction of GI in test 4 was observed in 36/60 pairs: in four persons in all four foods (16/16), in three persons in three foods (9/12, meaning 9 reductions in a total of 12 pairs obtained from these three persons), in four persons in two foods (8/16), and in three persons in one food (3/12). The number of persons with GI reductions for individual tested foods (15 pairs each) was as follows: there were 12 reductions out of 15 GI pairs in apple baby food, 10/15 in puffed rice squares, 8/15 in strawberry yogurt, and 6/15 in dark chocolate.

The comparison of IAUC of tests 1, 2, 3, and 4 for each foodstuff using Wilcoxon signed ranks test showed significant difference in apple baby food only (Figure 3), where the IAUC of test 3 was larger than the IAUC of test 4 (4.38 versus 2.20 mmol/liter·h, respectively, $p = .012$).

The ANOVA showed no significant differences either in preprandial plasma glucose values of tests 1, 2, 3, and 4 or in the daily MPG values of days 2, 8, and 39 (11.04 ± 0.77 versus 11.82 ± 0.83 versus 10.74 ± 1.02 mmol/liter, respectively, mean \pm standard error). Wilcoxon signed ranks test revealed no significant difference in HbA1c values between the beginning (day 1) and the end (day 38) of the study ($5.31 \pm 0.48\%$ versus $5.28 \pm 0.49\%$, respectively, mean \pm standard error).

Comparison of Glycemic Index and Glucose Response Curves in Persons with Type 2 Diabetes and Healthy Persons

There were no significant differences in GIs between HP and T2DM patients except in apple baby food (Figure 4), which had a significantly lower GI in T2DM patients (test 4) than in HP (28.0 ± 6.4 versus 53.8 ± 8.4 , respectively, $p = .002$).

The comparison of GRCs between OAD-treated T2DM patients (test 4) and HP showed significant differences in all foods except in apple baby food (Figure 3, Figure 5, and Table 5).

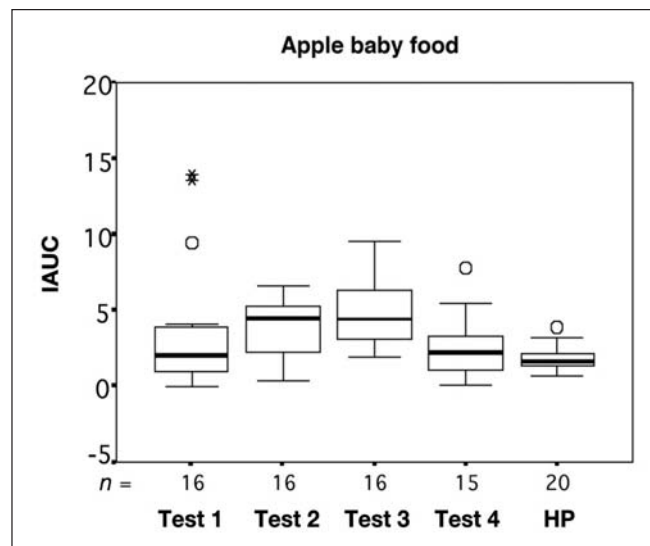


Figure 3. Glucose response curves expressed as IAUC (mmol/liter·h) after ingestion of a portion of apple baby food containing 50 g carbohydrates in T2DM patients (test 1, performed within 2 days after the withdrawal of OAD; test 2, performed 2 to 5 days after the withdrawal of OAD; test 3, performed 5 to 8 days after the withdrawal of OAD; test 4 performed 38 to 50 days after the reintroduction of OAD) and HP. $p = .012$ for test 3 versus test 4.

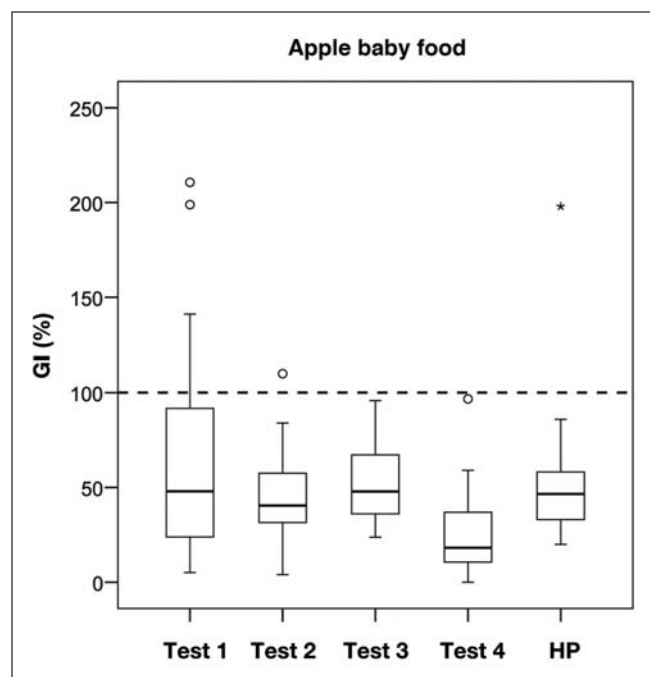


Figure 4. Apple baby food GI values for T2DM patients treated with OAD (test 1, performed within 2 days after the withdrawal of OAD, $n = 16$; test 2, performed 2 to 5 days after the withdrawal of OAD, $n = 16$; test 3, performed 5 to 8 days after the withdrawal of OAD, $n = 16$; test 4, performed 38 to 50 days after the reintroduction of OAD, $n = 15$) and HP ($n = 20$). Test 4 versus HP, $p = .002$.

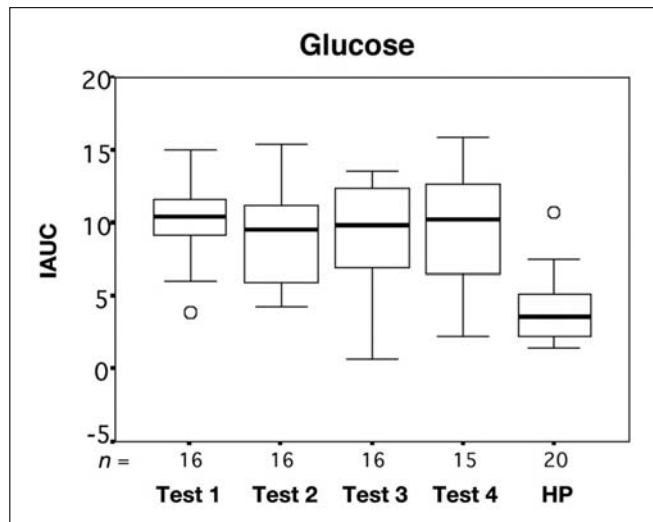


Figure 5. Glucose response curves expressed as IAUC (mmol/liter-h) after ingestion 50 g glucose in T2DM patients (test 1, performed within 2 days after the withdrawal of OAD; test 2, performed 2 to 5 days after the withdrawal of OAD; test 3, performed 5 to 8 days after the withdrawal of OAD; test 4, performed 38 to 50 days after the reintroduction of OAD) and HP. $p = .012$ for test 3 versus test 4.

Discussion

Many studies report the effects of high/low-GI diets on the control of T2DM,^{8,9,11,12,21-23} but the number of studies reporting GI determination in T2DM patients is rather sparse.²⁴ However, it was shown that a long-lasting low-GI diet intervention leads to a reduction of anti-hyperglycemic medication and to HbA1c reduction in T2DM patients.²⁵ To our knowledge, data on the influence of OAD on the GI of foods have not been reported.

Specific methodologies^{7,19,26,27} applied in different centers (e.g., capillary versus venous blood versus interstitial fluid sampling) make comparison of GIs more difficult. Interindividual and intraindividual variability of GIs also contribute to differences in GI values.²⁸ Not only the quality of available carbohydrates in the food, but also other factors such as the amount and type of protein, fat, starch, particle size, food storage, and processing may influence the GI value.^{29,30}

The energetic value and content of nutrients varied in the tested foodstuffs, as it was our intention to test foods

Table 5. Glucose Response Curves Expressed as Incremental Area Under the Curve (mmol/liter-h) in Type 2 Diabetes Patients and Healthy Persons

Food	Value	T2DM patient Test 1	T2DM patient Test 2	T2DM patient Test 3	T2DM patient Test 4	Significance ^a	Healthy persons	Significance ^b
No. of days without OAD		0-2	2-5	5-8	38-50 days after OAD reintroduction		n/a	
Glucose	Median Mean Standard error n	10.4 10.1 0.67 16	9.5 9.2 0.86 16	9.8 9.3 0.91 16	10.2 9.5 1.01 15	0.878	3.6 4.0 0.52 20	0.0001
Apple baby food	Median Mean Standard error n	3.9 7.2 2.02 16	4.4 3.9 0.48 16	4.4 4.9 0.59 16	2.2 2.5 0.54 15	0.001^c	1.6 1.8 0.19 20	0.386
Puffed rice squares	Median Mean Standard error n	7.8 8.7 0.81 16	7.5 7.9 1.13 16	9.0 8.5 1.20 16	6.3 6.4 1.15 16	0.154	2.8 3.2 0.36 20	0.042
Strawberry yogurt	Median Mean Standard error n	4.1 4.7 0.66 16	5.5 5.6 0.73 16	4.2 4.9 0.85 16	4.6 4.5 0.77 16	0.428	1.5 1.6 0.22 20	0.002
Dark chocolate	Median Mean Standard error n	4.2 4.6 0.69 16	5.5 5.3 0.70 16	3.7 3.9 0.49 16	3.3 4.7 3.69 16	0.098	1.9 2.0 0.23 20	0.006

^a Friedmann test for comparing IAUC in test 1 versus test 2 versus test 3 versus test 4

^b Mann-Whitney test for comparing IAUC in HP versus test 4 in T2DM patient

^c Test 3 versus test 4 (Wilcoxon signed rank test)

with different expected GI values. From this point of view, apple baby food and puffed rice squares are similar in their characteristics; both have a low fat and protein content (Table 2), yet their GIs fall in the low- and high-GI group of foods, respectively.^{31,32} A reduction of GI after the reintroduction of OAD was more frequent in low-fat and low-protein foods (apple baby food, puffed rice squares) than in foods with higher content of fat and protein (strawberry yogurt, dark chocolate).

In this study, the CGMS was used to determine the GI. Even though this approach differs from the traditional method recommended by the WHO,⁷ previous studies have shown high correlation in GI outcomes between both methods,^{32,33} and the accuracy of the CGMS was proven.^{34–37} The fact that test meals were eaten both for breakfast and for dinner led to a higher number of tests in one test period.¹⁹ In addition, at-home food testing provided a more relaxed atmosphere for all subjects compared to the traditional laboratory setting. Using the software program DEGIF XL for GI determination made GI calculation easy and fast.^{19,38} The CGMS sensors were well tolerated in all subjects, even when used continuously for more than three days.^{34,39}

The strength of this pilot study is that it demonstrates the subject-related glycemic effects of OAD therapy. On the other hand, our results are undoubtedly weakened by the fact that the group of T2DM patients was not homogenous and different OAD were used.

Our results have shown no significant difference in group-related GIs between healthy subjects and T2DM patients except in apple baby food, which had a significantly lower GI in OAD-treated T2DM patients (test 4) than in HP. Apart from this observation, the IAUC after the consumption of apple baby food was significantly larger in test 3, i.e., after the 8-day OAD withdrawal, compared to the IAUC of test 4, which was assessed 39 days after the OAD reintroduction. This is the only significant difference revealing the potential group-related effect of OAD treatment on the GRC. On the other hand, it is clearly shown that the IAUC in test 4 is larger than the IAUC in HP in all foods except in apple baby food, where there is no significant difference.

The time elapsed from the last dose of OAD until test 1 was not identical in all foods due to technical reasons. Test 1 with chocolate was performed 12 h after the last OAD dose, and the remaining tests 1 with glucose, apple baby food, puffed rice squares, and strawberry yogurt were performed within 48 h of placebo introduction.

However, the comparison between healthy subjects and T2DM patients was done with test 4, which was performed under regular OAD treatment.

Our findings have shown no significant changes in preprandial plasma glucose values and in daily MPG concentration before and after the OAD withdrawal. This statistical conclusion was surprising and leaves the question of whether this is due to OAD failure in some of the study participants. Nevertheless, the evaluation of individual subjects revealed potential influence of OAD on GIs in some persons and some foodstuffs and no or even adverse influence in others. Considering the already known large interindividual variability of GI due to various factors,²² and recent findings on extended prandial glycemic profiles of foods,^{40,41} this observation appears to be worthy of further investigation. In addition, the OAD withdrawal lasted only 8 days, which is a relatively short time, and the effects of OAD may have persisted during this interval.^{42,43}

The length of the OAD withdrawal was based on the recommendation of the ethics committee in order to avoid threatening hyperglycemia. Because the results of our study do not show any deterioration in metabolic control after an 8-day placebo treatment, we believe that a longer period of OAD withdrawal in combination with continuous glucose monitoring may bring more evidence about the influence of OAD therapy on GI and GRCs without unnecessary hazard for the tested persons. In addition, nonresponders to OAD may be identified and become candidates for a more efficient therapeutic option.

Conclusions

Influence of OAD on hyperglycemic response to foods remains worthy of further investigation.

Even though the statistical methods used in this study failed to support our hypothesis that the administration of OAD influences the hyperglycemic response to foods, the subject-related individual assessment of GI and MPG revealed persons with and without OAD effect. Therefore, determination of subject-related GI and GRCs using the CGMS appears to be a potential means to the evaluation of efficacy of OAD treatment. Further studies are underway.

Disclosures:

This work was supported by Czech Republic Ministry of Health Grants IGA NR 7825-3 and IGA NS 10283-3, and Czech Republic Ministry of Education Grant MSM 6198959216.

Acknowledgments:

The authors thank Ludmila Chlupova, Galina Kuzmina, Helena Pribylova, Jarmila Rehorova, Lenka Slezakova, and all volunteers for their assistance in precise accomplishment of the study protocol.

Parts of this study were presented at the 3rd Scientific Conference dedicated to Prof. MUDr. Rudolf Korec, Dr.Sc., Slovak Diabetes Association, Topolcianky, Slovakia, April 2006, and at the 67th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, Chicago, IL, June, 2007.

References:

1. Otto H, Bleyer G, Pennartz M, Sabin G, Schauburger G, Spaethe R. Kohlenhydrataustausch nach biologischen Äquivalenten. [Exchange of Carbohydrates according to biological equivalents.] In: Diätetik bei Diabetes mellitus. [Diet in diabetes mellitus.] Spaethe R, ed. Bern: Verlag Hans Huber;1973, 41-50.
2. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(3):362-6.
3. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, Brand-Miller JC. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):627-37.
4. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and load values: 2002. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):5-56.
5. Hare-Bruun H, Nielsen BM, Grau K, Oxlund AL, Heitmann BL. Should glycemic index and glycemic load be considered in dietary recommendations? *Nutr Rev.* 2008;66(10):569-90.
6. Hermansen ML, Eriksen NM, Mortensen LS, Holm L, Hermansen K. Can the glycemic index (GI) be used as a tool in the prevention and management of type 2 diabetes? *Rev Diabet Stud.* 2006;3(2):61-71.
7. Food and Agriculture Organization, World Health Organization. Carbohydrates in human nutrition. Report of a joint FAO/WHO expert consultation. *FAO Food Nutr Pap.* 1998;66:1-140.
8. Brand JC, Colagiuri S, Crossman S, Allen A, Roberts DC, Truswell AS. Low-glycemic index foods improve long-term glycemic control in NIDDM. *Diabetes Care.* 1991;14(2):95-101.
9. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2003; 26(8):2261-7.
10. Brand-Miller JC. Postprandial glycemia, glycemic index, and the prevention of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(2):243-4.
11. Burani J, Longo PJ. Low-glycemic index carbohydrates: an effective behavioral change for glycemic control and weight management in patients with type 1 and 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2006;32(1):78-88.
12. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. The effect of high- and low-glycemic index energy restricted diets on plasma lipid and glucose profiles in type 2 diabetic subjects with varying glycemic control. *J Am Coll Nutr.* 2002;21(2):120-7.
13. Järvi AE, Karlström BE, Granfeldt YE, Björck IE, Asp NG, Vessby BO. Improved glycemic control and lipid profile and normalized fibrinolytic activity on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 1999;22(1):10-8.
14. Peterson K, Zapletalova J, Kudlova P, Matuskova V, Bartek J, Novotny D, Chlup R. Benefits of three-month continuous glucose monitoring for persons with diabetes using insulin pumps and sensors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2009;153(1):47-51.

15. Langova K, Pribylova H, Kajabova M, Luza J. Assessment of haemoglobin A1c evolution using two statistical approaches (survival analysis and linear regression) in persons with diabetes mellitus. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2009;153(2):137-43.
16. Blevins TC. Professional continuous glucose monitoring in clinical practice 2010. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(2):440-56.
17. Mlčák P, Fialová J, Trnková K, Chlup R. A continuous glucose monitoring system (CGMS)—a promising approach for improving metabolic control in persons with type 1 diabetes mellitus treated by insulin pumps. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2004;148(1):33-8.
18. Chlup R, Payne M, Zapletalova J, Komenda S, Doubravova B, Reznickova M, Chlupova L, Seckar P. Results of selfmonitoring on glucometer systems Advance and Optium in daily routine. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2005;149(1):127-39.
19. Chlup R, Seckar P, Zapletalová J, Langová K, Kudlová P, Chlupová K, Bartek J, Jelenová D. Automated computation of glycemic index for foodstuffs using continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(1):67-75.
20. Pribylova H, Pallayova M, Hucikova J, Luza J. Evaluation of the new software program DegifXL4 in the determination of the glycaemic indices of foodstuffs. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008;152(1):65-71.
21. Riccardi G, Rivellese AA, Giacco R. Role of glycemic index and glycemic load in the healthy state, in prediabetes, and in diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):269S-74S.
22. Rizkalla SW, Taghrid L, Laromiguiere M, Huet D, Boillot J, Rigoir A, Elgrably F, Slama G. Improved plasma glucose control, whole-body glucose utilization, and lipid profile on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic men: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2004;27(8):1866-72.
23. Slama G, Elgrably F, Kabir M, Rizkalla SW. Role of low-glycemic-index foods in improving overall glycemic control in type 1 and type 2 diabetic patients and correcting excessive postprandial hyperglycemia. *Horm Metab Res.* 2006;38(7):465-8.
24. Wolever TM, Jenkins DJ, Josse RG, Wong GS, Lee R. The glycemic index: similarity of values derived in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients. *J Am Coll Nutr.* 1987;6(4):295-305.
25. Ma Y, Olendzki BC, Merriam PA, Chiriboga DE, Culver AL, Li W, Hébert JR, Ockene IS, Griffith JA, Pagoto SL. A randomized clinical trial comparing low-glycemic index versus ADA dietary education among individuals with type 2 diabetes. *Nutrition.* 2008;24(1):45-56.
26. Brouns F, Björck I, Frayn KN, Gibbs AL, Lang V, Slama G, Wolever TM. Glycaemic index methodology. *Nutr Res Rev.* 2005;18(1):145-71.
27. Wolever TM, Jenkins DJ, Jenkins AL, Josse RG. The glycemic index: methodology and clinical implications. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(5):846-54.
28. Wolever TM, Brand-Miller JC, Abernethy J, Astrup A, Atkinson F, Axelsen M, Björck I, Brighenti F, Brown R, Brynes A, Casiraghi MC, Cazaubiel M, Dahlqvist L, Delpont E, Denyer GS, Erba D, Frost G, Granfeldt Y, Hampton S, Hart VA, Hätönen KA, Henry CJ, Hertzler S, Hull S, Jerling J, Johnston KL, Lightowler H, Mann N, Morgan L, Panlasigui LN, Pelkman C, Perry T, Pfeiffer AF, Pieters M, Ramdath DD, Ramsingh RT, Robert SD, Robinson C, Sarkkinen E, Scazzina F, Sison DC, Sloth B, Staniforth J, Tapola N, Valsta LM, Verkooijen I, Weickert MO, Weseler AR, Wilkie P, Zhang J. Measuring the glycemic index of foods: interlaboratory study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):247S-57S.

29. Brand JC, Nicholson PL, Thorburn AW, Truswell AS. Food processing and the glycemic index. *Am J Clin Nutr.* 1985;42(6):1192–6.
30. Wolever TM, Bolognesi C. Source and amount of carbohydrate affect postprandial glucose and insulin in normal subject. *J Nutr.* 1996;126(11):2798–806.
31. Brand-Miller J, Wolever TM, Foster-Powell K, Colagiuri S. All about the glycemic index. The new glucose revolution. New York: Marlowe & Company; 2003, 33.
32. Chlup R, Jelenová D, Kudlová P, Chlupová K, Bartek J, Zapletalová J, Langová K, Chlupová L. Continuous glucose monitoring—a novel approach to the determination of the glycaemic index of foods (DEGIF1)—determination of the glycaemic index of foods by means of the CGMS. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(2):68–74.
33. Pearce KL, Noakes M, Keogh J, Clifton PM. Effect of carbohydrate distribution on postprandial glucose peaks with the use of continuous glucose monitoring in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:638–44.
34. Chlup R, Jelenová D, Chlupová K, Zapletalová J, Chlupová L, Bartek J. Function and accuracy of glucose sensors beyond their stated expiry date. *Diabetes Technol Ther.* 2006;8(4):495–504.
35. Gross TM, Mastrototaro JJ. Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2000;2 Suppl 1:19–26.
36. Klonoff DC. A review of continuous glucose monitoring technology. *Diabetes Technol Ther.* 2005;7(5):770–5.
37. Wallace A, Willis J, Monro J, Frampton C, Hederley D, Scott R. No difference between venous and capillary blood sampling and the Minimed continuous glucose monitoring system for determining the blood glucose response to food. *Nutr Res.* 2006;26(8):403–8.
38. Fajkusova Z, Jadviscokova T, Pallayova M, Matuskova V, Luza J, Kuzmina G. Glycaemic index of selected foodstuffs in healthy persons. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007;151(2):257–61.
39. Jadviscokova T, Fajkusova Z, Pallayova M, Luza J, Kuzmina G. Occurrence of adverse events due to continuous glucose monitoring. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007;151(2):263–6.
40. Brand Miller JC, Stockmann K, Atkinson F, Petocz P, Denyer G. Glycemic index, postprandial glycemia, and the shape of the curve in healthy subjects: analysis of a database of more than 1000 foods. *Am J Clin Nutr* 2009;89:97-105.
41. Chlup R, Peterson K, Zapletalová J, Kudlová P, Sečkař P. Extended Prandial Glycemic Profiles of Foods as Assessed Using Continuous Glucose Monitoring Enhance the Power of the 120-Minute Glycemic Index. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4(3):615–24.
42. Davidson MB, Peters AL. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 1997;102(1):99–110.
43. DeFronzo RA, Goodman AM, Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1995;333:541–9.

**KONTINUÁLNÍ MONITOROVÁNÍ KONCENTRACE GLUKÓZY
(HISTORIE, SOUČASNÉ MOŽNOSTI A PERSPEKTIVY)***Peterson K.*

Ústav fyziologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc

SOUHRN

Toto přehledové sdělení shrnuje informace o invazivních a neinvazivních metodách kontinuálního měření koncentrace glukózy v intersticiální tekutině a v plazmě. Jsou uvedeny teoretické poznatky i praktické zkušenosti vztahující se k rozšiřování invazivních systémů (CGMS, Medtronic, Minimed, USA; Seven, DexCom, STS, USA; Navigator, Abbott, USA). Rovněž je poukázáno na dosud málo spolehlivé neinvazivní systémy (Pendra Watch, Pendragon Medical, Ltd., Švýcarsko, a Gluowatch G2 Biographer, Animas Corporation, USA). Bylo využito recentních literárních zdrojů z roku 2007 (Journal of Diabetes Science and Technology), materiálů z 67. sjezdu Americké diabetologické asociace ADA v Chicagu (Diabetes 2007; 50, Suppl 1) a ze 42. kongresu Evropské asociace pro studium diabetu EASD v Amsterdamu (Diabetologia 2007; 50, Suppl 1) i vlastních zkušeností s kontinuálním monitorováním pomocí CGMS.

KLÍČOVÁ SLOVA: kontinuální monitorování glukózy, senzory, diabetes mellitus, inzulinová pumpa, glukometry

SUMMARY

This review article summarizes the information about invasive and noninvasive methods of continuous glucose monitoring in plasma and interstitial fluid. Both theoretical knowledge and experience dealing with invasive systems (CGMS, Medtronic, Minimed, USA; Seven, DexCom, STS, USA; Navigator, Abbott, USA) are presented. The less reliable noninvasive systems (Pendra Watch, Pendragon Medical, Ltd. Swiss, a Gluowatch G2 Biographer, Animas Corporation, USA) are also described. The paper is based on recent references taken mainly from the Journal of Diabetes Science and Technology, 2007, materials from the 67th American Diabetes Association Meeting in Chicago (Diabetes 2007; 50, Suppl 1) and from the 42nd European Association for the Study of Diabetes meeting in Amsterdam (Diabetologia 2007; 50, Suppl 1) as well as on author's personal experience with continuous glucose monitoring using CGMS.

KEY WORDS: continuous glucose monitoring, sensors, diabetes mellitus, insulin pump, glucometers

ÚVOD

Kontinuální monitory pro zjišťování koncentrace glukózy jsou přístroje, které měří koncentraci glukózy v reálném čase. Aktuální hodnota glykemie se proto ihned zobrazuje na displeji monitoru. Monitor dostává informaci o koncentraci glukózy v intersticiální tekutině, která koreluje s koncentrací glukózy v plazmě. Na rozdíl od klasického selfmonitoringu lze průběžně upravovat léčbu, aniž by musel být prováděn odběr kapilární nebo žilní krve. Hodnota

koncentrace v intersticiální tekutině se však ve srovnání s koncentrací glukózy v plazmě může o několik minut opožďovat (tzv. lag fáze). Délka tohoto zpoždění je ovlivňována rychlostí vzestupu nebo poklesu koncentrace glukózy v plazmě.

Monitorování glukózy v intersticiu se sice označuje jako kontinuální, ve skutečnosti však je koncentrace glukózy měřena intermitentně a do monitoru je ukládána až průměrná hodnota z určitého počtu měření. Délka intervalu i počet měření, z nichž se průměrná hodnota vypočítává, jsou pro každý monitorovací systém specifické. Na displeji monitoru se ukazuje nejen poslední aktuální hodnota koncentrace glukózy, ale i trend jejího vývoje za několik posledních hodin. Tímto způsobem pak lze do určité míry predikovat i riziko rozvoje hyperglykemie nebo hypoglykemie. Klasický selfmonitoring prováděný jen několikrát denně takovou predikci neumožňuje.

Kontinuální monitory glukózy slouží při léčbě diabetu ke čtyřem účelům: (1) k rozpoznání a k předpovídání hyperglykemie, (2) k rozpoznání a k předpovídání hypoglykemie, (3) k výpočtu průměrné glykemie a (4) k posouzení variability glykemie.

Rozvinutá hyperglykemie může vyžadovat několik hodin až dní intenzivní léčby. Počet a závažnost hyperglykemií vedou ke zvýšení průměrné koncentrace glukózy a rovněž ovlivňují variabilitu glykemie. Oba tyto ukazatele patří k rizikovým faktorům pro mikrovaskulární komplikace. Včasná informace o trendu vývoje glykemie umožňuje pacientovi podniknout přiměřená opatření k obnovení normoglykemie. Ve Spojených státech je ale podle doporučení FDA (Food and Drug Association) nezbytné, aby informace z kontinuálního monitoru byla před zahájením, resp. úpravou léčby ověřena na glukometru. V České republice zatím nejsou závazné standardy k dispozici.

Náhlá hypoglykemie bezprostředně ohrožuje život člověka. Časté hypoglykemie zvyšují variabilitu glykemie, avšak nemusí být rozpoznány pomocí hemoglobinu A1c. Naproti tomu při soustavném monitorování koncentrace glukózy může alarm na hrozící hypoglykémii upozornit, takže lze jejímu rozvoji předejít.

Průměrná glykemie je důležitým faktorem pro rozvoj komplikací diabetu. Koreluje s hodnotami glykovaného hemoglobinu A1c. Kontinuální monitorování vede ve většině případů za 3 - 6 měsíců ke snížení hemoglobinu A1c.

Variabilita glykemie má rovněž velký význam pro uchování homeostázy a tím pro prevenci rozvoje komplikací. Její hodnocení je doménou kontinuálního monitorování. Glykovaného hemoglobinu lze k tomuto účelu využít jen omezeně.

Od počátku třetího tisíciletí se kontinuální monitorování glukózy zvolna stává součástí klinické praxe. I když spolehlivost některých monitorovacích systémů již byla opakovaně ověřena, nepodařilo se je zatím zařadit mezi standardní vybavení odborných pracovišť. Toto přehledové sdělení se pokouší usnadnit základní orientaci v dané problematice.

OHLÉDNUTÍ DO HISTORIE

Selfmonitoring u osob s diabetem začal semikvantitativním stanovováním ztrát cukru do moči pomocí Benediktova činidla v roce 1912. Tato metoda nabyla na významu po objevu inzulínu v roce 1921. Vyšetřování glykozurie však mělo pouze orientační význam pro retrospektivní hodnocení stavu.

Pružnou úpravu léčby podle aktuální glykemie umožnilo až stanovování glykemie v kapilární krvi pomocí proužků. Éra glukometrů začala v roce 1976, kdy společnost AMES dala k dispozici glukometr Eytone. Na odborných fórech se tenkrát diskutovalo o tom, zda diabetik potřebuje znát svoji glykémii. Brzy se ale podařilo překonat obavy „ze stresu, který by informace o vysoké nebo nízké glykémii mohla u pacienta vyvolat“.

V roce 1978 byla ve Velké Británii uvedena do praxe první nositelná inzulinová pumpa umožňující kontinuální podkožní aplikaci inzulinu (CSII). Na přelomu sedmdesátých a osmdesátých let vznikl Biostator, Miles, USA, s uzavřeným okruhem, který měří glykemie pomocí senzoru zavedeného do žíly a pomocí počítačového programu upravovuje intravenózně aplikované dávky inzulinu. Tohoto nákladného zařízení je využíváno pouze pro účely výzkumu. Ruční dávkovače inzulinu otevřely v roce 1983 dveře pro rozšiřování intenzivní konvenční léčby inzulinem (10). Tím potřeba selfmonitoringu dále vzrostla. Dnes se přesnost glukometrů blíží atestovaným analyzátorům v akreditovaných laboratořích. V moderní diabetologické ambulanci se glukometry stávají běžnou pomůckou nejen pro diabetiky 1. typu léčené inzulinem, ale i pro některé diabetiky 2. typu. Na našem pracovišti jsme získali zkušenosti s několika typy glukometrů (11): Optium (Abbott), Advance (Hypoguard) a v posledním roce Wellion Linus (Agamatrix). Prakticky se přestává využívat vyšetřování glukózy v moči.

Experimentální vývoj senzoru začal v roce 1970. První v praxi použitelný implantabilní senzor pro kontinuální monitorování glukózy v intersticiální tekutině se však objevil až počátkem devadesátých let (MiniMed, CA, USA). O několik let později následovaly senzory DexCom (STS, San Diego, USA) a Navigator (Abbott, Alameda, USA) a rovněž minimálně invazivní metody využívající mikrodialýzy intersticiální tekutiny (GlucoDay, A. Menarini Diagnostics).

Ke konci druhého tisíciletí začala být pozornost věnována i vývoji neinvazivních senzorů a monitorů (1) jako Glucowatch Biographer, Animas Corporation, USA, a Pendra Watch (Pendragon Medical Ltd., Švýcarsko), které však dosud nedosahují potřebné spolehlivosti. Jejich rozšiřování ustalo. Do České republiky neprošly. Nástup moderních technologií do praxe přehledně uvádí Tabulka 1.

Tab. 1

ZAVÁDĚNÍ MODERNÍCH TECHNOLOGIÍ K APLIKACI INZULÍNU A PRO SELFMONITORING DO PRAXE (35, 36)

Rok	Aplikace inzulinu	Monitoring
1912		Cukr v moči Benediktovým činidlem
1922	Skleněné injekční stříkačky	
1970		Experimentální vývoj implantabilního senzoru
1976	Plastové jednorázové stříkačky	Glykemie v kapilární krvi: Proužky, glukometr Eytone (Ames)
1978	Kontinuální s.c. infuze inzulinu Inzulinová pumpa Mill Hill Infusor (Mill Hill, Velká Británie)	
1980	Kontinuální i.v. Biostator (Miles, USA)	Biostator (Miles, USA)
1983	Ruční dávkovač inzulinu MADI jehlová a katetrová varianta pro všechny druhy inzulinu (META Ostrava, ČR)	
1984	Novopen (Novo, Dánsko) s předplněnými zásobníky inzulinu	
1989-2007	Postupný vývoj dalších ručních dávkovačů inzulinu (Autopen, BD-pen, Disetronic pen, Humeject, Lillypen, Humapen, Optipen, Opticlick, bezjehlové dávkovače aj.)	
2000		Kontinuální monitorování glukózy invazivními senzory: CGMS pro retrospektivní hodnocení glykemie pomocí Solutions Software
2002-2007	Lidský inhalační inzulin Exubera (Pfizer)	Neinvazivní senzory-nespolehlivé (přechodné rozšiřování)
2006		Transmitter pro bezdrátový přenos signálu z podkožního senzoru do monitoru
2006	Inzulinová pumpa Paradigm X22 vybavená přijímačem pro bezdrátový přenos glykemií ze senzoru	CGMS udávající glykemií v reálném čase i retrospektivně
2007		Transmitter minilink Systém Guardian Real Time Využití internetu: Carelink Personal, Carelink Professional

SOUČASNÉ MOŽNOSTI

Pomocí kontinuálního monitorování glukózy lze získat nejvíce informací o změnách koncentrace glukózy. Nejspolehlivější výsledky dávají podkožní senzory. Kontinuálního monitorování lze využít za nejrůznějších situací. Patří sem především léčba diabetu a rovněž udržování homeostázy u nediabetiků po traumatu, kde se hyperglykemie vyskytuje pouze dočasně. CGMS se osvědčil i při stanovování glykemického indexu potravin (13,14).

Implantace glukózového senzoru má své limity. Je nezbytné přesně dodržovat stanovený postup, podobně jako při monitorování jiných fyziologických funkcí. Kontinuální monitor poskytuje informace o aktuální koncentraci glukózy a rovněž informaci o trendu jejího vývoje. Umožňuje předpovědět, zda v průběhu následujících 15 až 30 minut lze očekávat vývoj hyper- nebo hypoglykemie. Interpretace nálezů by nebyla možná bez příslušného počítačového software (2, 9, 23, 28, 34, 40).

Ke kontinuálnímu monitorování glukózy se dnes využívá především čtyř technologických postupů, k nimž patří:

1. implantabilní podkožní senzory,
2. mikrodialýza kůže,
3. neinvazivní kožní a oční monitory glukózy.
4. senzory pro použití na odděleních intenzivní péče.

Ad 1) IMPLANTABILNÍ PODKOŽNÍ SENZORY

Pouze implantabilní podkožní senzory dosahují v současné době dostatečné spolehlivosti. Proto je lze využívat v rutinním provozu, nicméně jejich výsledky musí být pravidelně kontrolovány glukometrem. Stanovují koncentraci glukózy pomocí glukozooxidázy. Jejich funkce je obvykle zachována po dobu 5 - 7 dní (25). Senzory CGMS (Medtronic, Northridge, USA) fungovaly i 18 měsíců po uplynutí data expirace (12). Komplikace v místě inzerce senzoru jsou přitom zanedbatelné (33).

Výsledky kontinuálního monitoringu korelují s hodnotami HbA_{1c} (43, 45) Také klinický stav diabetiků se v jeho průběhu obvykle zlepšuje (15, 20). Předpokladem pro racionální nasazení kontinuálního monitoringu do léčby je ale intenzivní edukace lékařů, sester, i diabetiků (37).

Mezi schválené a ve světě běžně dostupné kontinuální monitory v současné době patří: CGMS Gold (Medtronic Minimed, Northridge, CA), Guardian® RT (Medtronic Minimed, Northridge, CA), Paradigm X22 (Medtronic Minimed, Northridge, CA), Guardian Real Time (Medtronic Minimed, Northridge, CA), Seven (DexCom DST, Dexcom, San Diego, CA) a Navigator (Abbott, Alameda, CA). V České republice jsou zatím registrovány pouze systémy Medtronic Minimed (51).

A) CGMS Gold (Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA) systém pro kontinuální monitorování koncentrace glukózy v intersticiu

Tento systém (Obr. 1) od roku 2003 postupně vytlačil CGMS první generace a dnes je již nahrazován systémem Guardian, který má podobné prvky a používá stejné senzory. U systému Gold lze hodnoty glykemie zjišťovat pouze retrospektivně pomocí počítče.

B) Guardian® RT (Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA) - systém pro kontinuální monitorování koncentrace glukózy v intersticiu

Systém Guardian® RT měří koncentraci glukózy trvale po celých 24 hodin. Systém nepřetržitě zobrazuje na displeji monitoru pětiminutové průměry koncentrací glykémie a upozorní (zvukovým signálem nebo vibrací) na vzestup či pokles glykémie nad nebo pod předem nastavenou hranici. Umožní tak rychle reagovat na aktuální stav a tím i předejít rozvoji těžkých akutních komplikací včetně komatu. Po stažení dat z monitoru do počítače lze

sledovat také trendy v pohybech koncentrace glukózy ve formě grafu (křivek). Poslední verze systému Guardian® RT nese označení Guardian® Real Time; jeho tvar připomíná inzulínovou pumpu a funkce jsou dokonalejší – viz dále.

Obr. 1

CGMS GOLD NAPOJENÝ SPOJOVACÍM KABELM K SENZORU (FOTO T. JADVIŠČOKOVÁ)



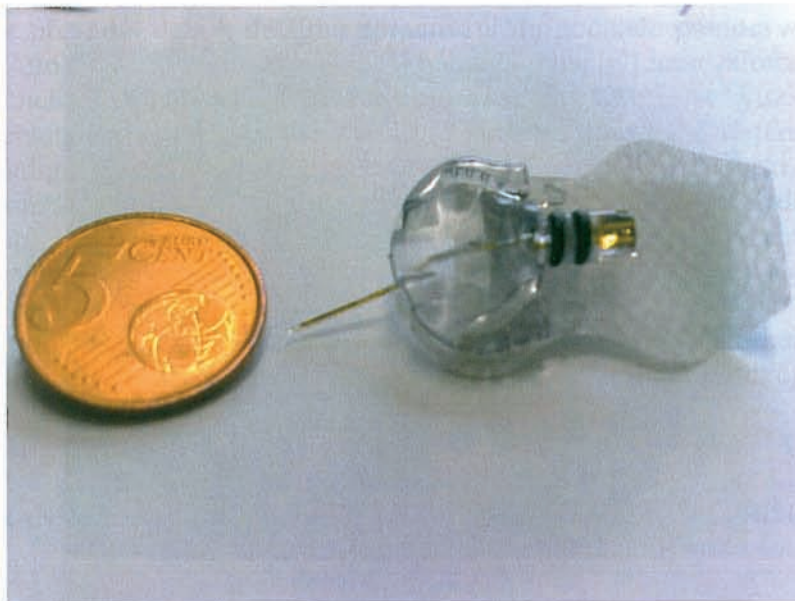
Součásti systému

Systém Guardian® RT tvoří: vlastní měřící elektroda (senzor), vysílač (transmitter) a monitor. Součástí systému je rovněž komunikační stanice, jejímž prostřednictvím jsou přenášena data z monitoru do počítače, a software pro tvorbu grafů i tabulek. Tím lze zajistit podrobnější vyhodnocení průběhu glykemie.

1. Senzor

- Glukózový senzor (Obr. 2) je tenká elektroda, kterou si diabetik zavádí do podkoží (obvykle na dobu tří až sedmi dnů). Senzor se může snadno „nastřelit“ pomocí speciálního automatického zařízení (Sen-serter®). Po zavedení senzoru se k němu připojí transmitter (Obr. 3) nebo jeho poslední pohodlnější varianta Minilink (viz dále).
- Po počáteční 2 hodinové inicializaci senzor generuje minimální, ale stabilní elektrický proud, tzv. ISIG (Input Signal of Glucose). Jeho hodnota se pohybuje v rozsahu 10 – 100 nA a je téměř vždy přímo úměrná koncentraci glukózy v intersticiu.
- Pomocí transmitteru GL (nebo Minilinku) odesílá senzor každých 10 sekund informaci o generovaném proudu i napětí do monitoru. Zde se každých 5 minut vypočítává průměr ze 30 hodnot, který se uloží do paměti. Za 24 hodin se tedy do monitoru uloží 288 hodnot koncentrace glukózy.
- Stejný senzor používá i systém MS® Gold™, Paradigm® X22 (inzulínová pumpa s integrovaným kontinuálním monitorem, viz dále) a Guardian Real Time.
- Kalibrace pomocí glukometru je nezbytná 2-krát za den po 12 hodinách (21).

Obr. 2
SENSOR (MINCE PRO SROVNÁNÍ VELIKOSTI) (foto V. Matušková)



Obr. 3
KLASICKÝ TRANSMITER GL PŘIPOJENÝ K SENZORU NA PAŽI (foto H. Přibyllová)



2. Transmitter GL, resp. miniaturizovaný transmitter Minilink (vysílač)

- Vysílač je spojen krátkým kabelem se senzorem a ke kůži připevněn speciální náplastí (např. Biocclusive, Johnson&Johnson, apod.).
- Pomocí radiových vln transmitter vysílá každých 5 minut informace o koncentraci glukózy v intersticiu do monitoru.
- Životnost klasického transmitteru je limitována životností baterie a činí asi 1 rok při nepřetržitém používání. Po uplynutí této doby nelze funkci transmitteru obnovit. Naproti tomu Minilink je třeba před použitím a poté asi za 10 až 14 dní dobít v bateriové nabíječce (Obr. 4). Dobíjení zcela vybitého Minilinku může trvat až 8 hodin. Po 14 dnech funkce lze Minilink dobít obvykle za 1 hodinu.
- Vysílač je vodotěsný a uživatel se s ním může bez problémů sprchovat nebo koupat.

Obr. 4

DOBÍJENÍ MINILINKU V BATERIOVÉ NABÍJEČCE MODRÉ BARVY; BLIKAJÍCÍ ZELENÉ SVĚTLO UKAZUJE, ŽE DOBÍJENÍ POKRAČUJE (foto V. Matušková)



3. Monitor

- Monitor zaznamenává naměřené hodnoty glukózy a na displeji zobrazuje jejich pětiminutové průměry.
- Do monitoru lze zadat doplňkové údaje (o jídle, o aplikaci inzulínu, o tělesné zátěži a pod.).
- Při vysoké nebo nízké glykémii dává monitor alarm (zvukový signál, nebo vibrace).
- Systém je třeba 2-krát denně kalibrovat pomocí spolehlivého osobního glukometru. Při kalibraci se do monitoru zadává aktuální hodnota glykémie naměřená na glukometru. Interval mezi kalibracemi nesmí být delší než 12 hodin.
- Monitor nesmí přijít do kontaktu s vodou. Aby nedošlo k přerušení přenosu (např. při sprchování), nesmí být monitor vzdálen od transmiteru více než 2 m.

4. Com-Station™ (komunikační stanice) a Guardian® Solutions™ Software

- Prostřednictvím komunikační stanice (tzv. Com-Station) lze převádět data z monitoru do počítače k podrobnějšímu vyhodnocení získaných informací.
- K tomu je určen speciální software (Guardian® Solutions™ Software), který umožňuje hodnocení jednotlivých údajů i celkových trendů prostřednictvím grafů a tabulek. Z jednotlivých výstupů pak lze sledovat vliv různých faktorů (např. jídla, fyzické zátěže, podání inzulínu, apod.) na změny glykémie.
- Zprávu je možné vytisknout a zvážit další postup – např. úpravu denního režimu nebo způsobu léčby.

C) Paradigm X22 (Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA), inzulínová pumpa s integrovaným kontinuálním monitorem glykémie

- Zajišťuje kontinuální subkutánní dávkování inzulínu a při zavedeném senzoru s klasickým transmiterem (Obr. 5) nebo s Minilinkem (Obr. 6) též kontinuální monitorování glykémie v reálném čase.
- Existuje ve dvou variantách, které se liší pouze svojí velikostí (Paradigm 722 – zásobník na 3 ml inzulínu a Paradigm 522 – zásobník na 1,8 ml inzulínu). Je spolehlivá, umožňuje variabilní aplikaci bolusových i bazálních dávek.
- Dávkování inzulínu a zastavení pumpy lze provádět ovládacími tlačítky nebo pomocí dálkového ovladače.
- Může plnit většinu funkcí monitoru Guardian Real Time. Informace o aktuální glykémii se zobrazuje na displeji pumpy a aktualizuje se každých 5 minut. Lze zobrazit i trend vývoje glykémie, ze kterého je zřejmé, zda jsou glykémie na vzestupu nebo na sestupu.

- Minimální hodnota proudového signálu ISIG musí být větší než 2 nA (může být tedy 5-krát menší než u CGMS Gold nebo Guardian RT).
- Kalibruje se 2-krát denně pomocí glukometru.
- Z pumpy lze převádět data k dalšímu zpracování do počítače pomocí spojky (interface) **ComLink**. Com-Station™ použít nelze. V počítači musí být nainstalován Solutions Software v. 3.0C nebo 3.0D. Od roku 2007 lze pomocí spojky ComLink využít rovněž program CareLink Personal na internetu. Do CareLink Personal může každý jednotlivec svá data z pumpy Paradigm X22 převést. Za tím účelem si tam otevře svoji databázi chráněnou přístupovým heslem. Do této jeho osobní databáze může nahlížet pouze ten, kdo jeho přístupové heslo zná (např. lékař, pokud mu diabetik svoje heslo sdělí). K vyhodnocení stavu a výsledků selfmonitorinku tedy diabetik nemusí chodit k lékaři osobně. Internetová adresa CareLinku je <https://carelink.minimed.com/patient/entry.jsp?bhcp=1>
- Kontinuální podkožní infuze inzulínu a kontinuálního monitorování glykemie dává ve srovnání s konvenční intenzivní léčbou kontrolovanou glukometrem příznivější výsledky (38).

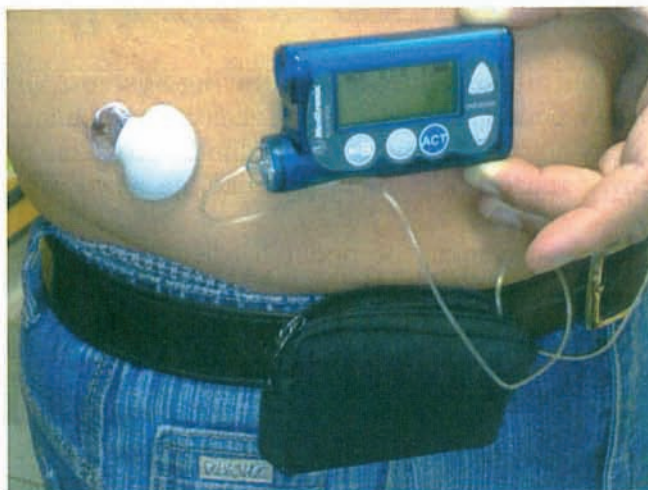
Obr. 5

KLASICKÝ TRANSMITER GL PŘIPOJENÝ KABELM K SENZORU NA BŘIŠE, INZULINOVÁ PUMPA PARADIGM 722 (foto V. Matušková)



Obr. 6

TRANSMITER MINILINK PŘIPOJENÝ K SENZORU NA BŘIŠE, INZULINOVÁ PUMPA PARADIGM 722 (foto V. Matušková)



D) Systém Guardian® Real Time (Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA) – zdokonalená verze systému Guardian® RT

- Systém Guardian® Real Time vzhledově připomíná pumpu Paradigm X22.
- Využívá senzoru a transmiteru Minilink.
- Kalibruje se 2-krát denně pomocí glukometru.
- Oproti Paradigm X22 je vybaven navíc tzv. prediktivními alarmy, které varují před blížící se hypo- nebo hyperglykemií.
- Rovněž je umožněn výpočet plochy pod křivkou a statistické operace.
- Pomocí Comlink lze data převádět do počítače nebo na internet do Carelink, jak uvedeno u pumpy Paradigm X22.

E) Seven-day continuous glucose sensor (DexCom, CA, USA) – sedmidenní senzor (Obr. 7)

- Senzor se zavádí do podkoží. Každých 5 min. předává pomocí radiofrekvenčního transmiteru hodnoty glukózy do přijímače. Při sedmidenním používání nebyly zjištěny žádné problémy a senzor byl dobře tolerován, přičemž hodnoty koncentrace glukózy při srovnání s analyzátozem zůstávaly správné (4, 19, 39, 50).
- Na displeji přijímače se zobrazuje průběh glykemie za poslední časový interval 1, 3 a 9 h. Signál se bezdrátově přenáší na vzdálenost 1,5 m a jsou uchovávána data za posledních 30 dní. Všechna data lze přenést do počítače.

Obr. 7

**DEXCOM S PŘÍSLUŠENSTVÍM: ZAVADĚČ PRO ZAVEDENÍ SENZORU DO PODKOŽÍ (VLEVO)
A SENZOR A MONITOR S DISPLEJEM (VPRAVO) (foto K. Peterson)**



F) Freestyle Navigator Continuous Glucose Monitoring Systém, Abbott (Obr. 8)

- Tento systém pozůstává podobně jako Guardian ze čtyř komponent: miniaturní elektrochemický senzor zavedený do podkoží, senzorová jednotka pro jedno použití, radiofrekvenční transmitter připojený k senzoru a příruční přijímač, na jehož displeji lze vidět hodnoty glykemie (26, 30).
- Elektrochemický senzor, zaváděný do podkoží břicha nebo hýždě, je 5,5 mm dlouhý, 0,6 mm široký a 0,25 mm silný. Senzor měří koncentraci glukózy v intersticiální tekutině. Je dodáván ve sterilním balení pro jedno použití; po zavedení funguje 5 dní. Měření glukózy se provádí enzymatickou metodou (modifikovaná enzymatická reakce pomocí glukooxidázy, která využívá osmiového mediátoru kovalentně vázaného na podpůrnou polymerovou matrix).
- Přijímač Navigator obsahuje algoritmy pro zpracovávání signálů, uživatelský interface a displej ukazující koncentrace glukózy. Údaje na displeji jsou aktualizovány jednou

za minutu. Obsahují i informace o trendu a rychlosti změn za posledních 15 min. Pomocí interface přijímače lze nastavit alarmy na různé hodnoty glykemie. Alarm upozorňuje uživatele na blížící se hypo- nebo hyperglykémii. Uživatel může nastavit citlivost alarmů a určit dobu působení rizikové koncentrace glukózy (10, 20 nebo 30 min.).

Obr. 8

FREESTYLE NAVIGATOR S PŘÍSLUŠENSTVÍM (foto K. Peterson)

- Do přijímače je vestavěn i Freestyle glukometr, který slouží ke kalibraci kontinuálního glukózového senzoru a podle potřeby rovněž pro potvrzování správnosti hodnot glykemie. Senzor je třeba v průběhu pětidenního používání 4-krát kalibrovat (asi za 10, 12, 24 a 72 hod po jeho zavedení). Kalibrační hodnoty jsou použitelné v intervalu od 3,3 do 17 mmol/l, jestliže absolutní rychlost změny koncentrace glukózy určované senzorem je menší než 0,1 mmol/l/min (2 mg/dl/min).
- Výsledky koncentrace glukózy pomocí Freestyle Navigator v průběhu 5 dní odpovídají hodnotám referenční laboratoře (5, 6, 46, 49).

Tab. 2

SROVNÁNÍ TRANSKUTÁNNÍCH SENZORŮ

Senzor	Minimed Paradigm/Guardian Real Time	Dex com, STS	Navigator Abbott
Délka	13 mm	13 mm	6 mm
Úhel vpichu	45°	45°	90°
Délka funkce	7 dní	7 dní	5 dní
Inicializace	2 h	2 h	10 h
Interval ukládání hodnot glukózy do paměti	5 min	5 min	5 min
Křivka na displeji	Paradigm 3, 24 h Guardian 4, 6, 12, 24 h	1, 3, 9 h	2, 4, 6, 12, 24 h

Ad 2) MIKRODIALÝZA

Mikrodialýza je metoda založená na měření rychlosti přestupu molekul o určité velikosti přes semipermeabilní membránu. Protože tento pochod má jen minimální vliv na okolní tekutinu, považuje se za nástroj vhodný pro kontinuální monitorování různých metabolitů. Při léčbě diabetu lze mikrodialýzou získat vzorky pro další zpracování glukózovým biosenzorem. V celém systému je však relativně velký mrtvý prostor, čímž je limitována frekvence měření. Lze předpokládat, že bude možno registrovat změny koncentrace glukózy se zpožděním ne delším než jedna minuta (32).

Subkutánní kontinuální glukózový monitorovací systém (SCGM 1, Roche Diagnostics) měří koncentraci glukózy v dialyzátu intersticiální tekutiny jedenkrát za minutu po dobu 120 hodin, t.j. 5 dní. Informace o koncentraci glukózy v dialyzátu jsou bezdrátově přenášeny do nositelné řídicí jednotky (data manager), do které mohou být zadávány i další důležité informace (dávky inzulínu, jídlo, fyzická zátěž).

GlucoDay (A. Menarini Diagnostics)

- K získání vzorku glukózy využívá mikrodialyzačního katetru (17, 30).
- Patří k minimálně invazivním technikám pro měření koncentrace glukózy v intersticiu u diabetiků 1. i 2. typu.
- Skládá se z biosenzoru a mikropumpy, která je napojena na mikrodialyzační systém.
- Po zavedení mikrovlákn do podkoží v blízkosti pupku je přístroj uložen v kapse na opasku pacienta. Měření probíhá souvisle po dobu 48 h.
- Je registrován v řadě zemí.

Mikroelektromechanické systémy (MEMS). Předností těchto systémů je, že měří koncentraci glukózy v intersticiu pomocí několika detektorů současně. Na tomto principu je založena technologie Lab-on-a-chip, která ve srovnání s obdobným laboratorním zařízením zlepšuje stabilitu senzoru, zvyšuje správnost měření a umožňuje rychleji získat výsledek (29).

Ad 3) NEINVAZIVNÍ KOŽNÍ A OČNÍ MONITORY GLUKÓZY

Vzhledem k tomu, že klasické vyšetřování kapilární krve a kontinuální monitorování pomocí transkutánních senzorů je relativně technicky náročné, je vynakládáno velké úsilí na vývoj neinvazivních monitorovacích systémů. V současné době však žádný neinvazivní systém pro monitorování koncentrace glukózy není dostatečně spolehlivý. Žádný není schválen pro rutinní používání v České republice. Pro orientaci uvádíme jen některé z nich: Pendra Watch, Pendragon Medical, Ltd., Švýcarsko; Glucowatch Biographer, Animas Corporation, USA; Symphony™ (Sontra Medical Corporation) využívá ke sběru vzorků glukózy sonoforézu; GlucoTrack (Integrity Applications) využívá ke stanovení koncentrace glukózy transdermálního měření konduktivity a tepelné kapacity.

Při neinvazivním monitoringu se pozornost výzkumu zaměřuje především na následující metody:

1. Využití proteinu na který se váže glukóza (Glucose binding protein, GBP). GBP se nachází v periplasmickém prostoru gramnegativních bakterií. Je odpovědný za chemotaktické odpovědi a aktivní transport chemických látek přes membránu. Vytvářejí se ligandy, přičemž bílkoviny podléhají velkým konformačním změnám. Vlivem uvedených změn se tyto bílkoviny stávají optickými biosenzory. GBP by tedy mohl být využit pro měření mikromolárních koncentrací glukózy (27).
2. Difuzní reflektance založená na polarizaci. Molekula glukózy má schopnost otáčet rovinu lineárně polarizovaného světla a rovněž měnit refrakční index prostředí. Velikost tohoto efektu závisí na koncentraci glukózy. Poslední studie byly zaměřeny na využívání polarimetrie při vyšetřování nitrooční tekutiny v přední komoře oční. Tohoto principu však lze využít i při sledování koncentrace glukózy v podkoží (8).
3. Metody, využívající Ramanových spekter. Tyto metody mohou měřit koncentraci glukózy v širokém pásmu. Perspektivně snad bude možno tuto metodu zdokonalit do té míry, že bude použitelná v klinické praxi (3).
4. Impedanční spektroskopie dává rovněž naděje na neinvazivní získání informací o koncentraci glukózy v intersticiu. Vzhledem k tomu, že výsledky jsou ovlivňovány řadou faktorů (vlh-kost, vodivost, teplota, rychlost změny kontrace glukózy), bude třeba využít více senzorů a komplexních počítačových programů k získání věrohodných výsledků (7).
5. Sonoforéza (29).
6. Transdermální měření konduktivity a tepelné kapacity (29).

Ad 4) SENZORY PRO POUŽITÍ NA ODDĚLENÍCH INTENZIVNÍ PÉČE

Transkutánní kontinuální senzory mohou sloužit i u pacientů na odděleních intenzivní péče. Na těchto odděleních je dnes k dispozici několik automatických monitorů pro měření glykemie ve venózní krvi. Tyto přístroje se využívají paralelně s intravenózním katetrem a zajišťují odběr krve, měření koncentrace glukózy pomocí tradičního monitoru a odběr krve vedlejším portem pro další vyšetření.

Přestože senzory jsou stejné jako senzory pro ambulantní monitoring, jsou kritéria pro jejich spolehlivost u pacientů hospitalizovaných přísnější. Aby mohl být kontinuální senzor a monitor schválen pro oddělení intenzivní péče, je zapotřebí ukázat, že koncentrace glukózy v podkoží odpovídá i při různých diagnózách koncentraci glukózy v krvi, jak jsou její hodnoty ovlivňovány změnami krevního tlaku a dalších ukazatelů. Rovněž je důležité definovat klinický benefit a časovou úsporu. V současné době je třeba všechny údaje kontrolovat glukometrem (18, 24).

PERSPEKTIVY

Pozornost se v současné době orientuje na rozvoj neinvazivních i invazivních systémů a na vývoj uzavřeného okruhu („umělé slinivky břišní“).

Problematika neinvazivních senzorů je příliš složitá. Je velmi nejisté, zda se během příštích deseti let podaří uvést spolehlivé neinvazivní senzory do praxe (31).

Transkutánní senzory ke kontinuálnímu monitorování jsou schváleny pro 3- až 7-denní používání. Neustále se znovu prověřuje jejich přesnost (16). Uplatňují se nejen u diabetiků, ale i u zdravých osob (22). Význam a potenciální přínos preskripce senzorů a monitorovacích systémů však dosud nepronikl ani do vědomí lékařů a sester, ani mezi osoby s diabetem, ani do vědomí pojišťoven. Je ale naděje, že tyto systémy najdou široké využití a přispějí ke zlepšení prognózy diabetu (15, 41, 44, 48).

V České republice zatím neexistují žádné standardy ani závazná doporučení pro používání kontinuálních monitorů. **Příprava těchto standardů** je otázkou nejbližší budoucnosti (42). Je třeba zajistit lepší přenos dat ze senzoru do monitoru na vzdálenost alespoň 3 m. Rovněž je žádoucí prodloužení životnosti senzoru. Slibně se jeví metody využívající mikročipové technologie.

Lze předpokládat, že během několika let bude k rutinnímu používání k dispozici **externí (případně i implantovatelná) inzulinová pumpa s uzavřeným okruhem** a že dojde ke zdokonalení systémů pro pacienty hospitalizované na odděleních intenzivní péče (47).

LITERATURA

1. Amir O, Cihen O, Zilberstein S, Gabis E, Karasin A. The First Non-Invasive CGMS Profiler. *Diabetes* 2007; 56 (Suppl 1): A118 (P442).
2. Bailey T. Diabetes data management in the clinic. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(6): 888-891.
3. Bernhardt JKM, Block U, Freeman B, Lenosky T, Lipson J, Lipson JM, McNamara RP, Petrasek D. Noninvasive continuous monitoring of glucose concentration using Raman spectroscopy: Result of a glucose clamp study. VII. *Diab Technol Meeting, San Francisco, 2007: A9.*
4. Brauker J, Kamath A, Li Y, Zisser H, Schwartz S, Ratner R, Wise J, Bailey T. Time Lag of a Seven-Day Transcutaneous Glucose Sensor Compared to YSI Blood Glucose Values. *Diabetes* 2007; 56 (Suppl1): A119 (P448).
5. Bugler JR, Pryor H, Harris C. Performance of FreeStyle Navigator against standards for Continuous Glucose Monitoring System and ISO 15197 system accuracy blood glucose meter guidelines. *Diabetologia* 2007; 50 (Suppl.1): S419 (A1014).

6. Burgler J, Buell H. MAGE Analysis of the FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes* 2007; 56 (Suppl1): A111 (P419).
7. Caduff A, Talary M, Donath M, Dewarrat F, Huber D, Stahel WA, Falco L, Klisic J. Tracking glucose excursion with a multisensor platform for noninvasive glucose monitoring. VII. Diab. Technol. Meeting, San Francisco, 2007: A17.
8. Cameron BD, Li Y. Polarization-based diffuse reflectance imaging for noninvasive measurement of glucose. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(6): 873-878.
9. Chase JG, Hann CHE, Shaw GM, Wong J, Lim J, Hons BE, Lotz T, LeCompte A, Lonergan T. Overview of gly-cemic control in critical care: Relating performance and clinical results. *J Diab Sci Tech* 2007; 1 (1): 82-91.
10. Chlup R, Janů K, Venháčová J, Bartek J. Six models of a new insulin pen (MADI): description and first clinical trial. *Practical Diabetes International* 1995; 12 (1): 32-35.
11. Chlup R, Payne M, Zapletalová J, Komenda S, Doubravová B, Řezníčková M, Chlupová L, Sečkař P. Results of selfmonitoring on glucometer systems Advance and Optium in daily routine. *Biomed Papers* 2005; 149: 127-139.
12. Chlup R, Jelenová D, Chlupová K, Zapletalová J, Chlupová L, Bartek J. Function and accuracy of glucose sensors beyond their stated expiry date. *Diabetes Technology et Therapeutics* 2005; 8 (4): 495-504.
13. Chlup R, Jelenová D, Kudlová P, Chlupová K, Bartek J, Zapletalová J. Continuous glucose monitoring – a novel approach to the determination of the glycaemic index of foods (DEGIF 1). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 68-74.
14. Chlup R, Sečkař P, Zapletalová J, Langová K, Kudlová P, Chlupová K, Bartek J, Jelenová D. Automated computa-tion of glycaemic index for foodstuffs using continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2 (1): 67-75.
15. Chlupová K, Kohnert KD, Heinke P, Augstein P, Chlup R, Salzsieder E. Resultate kontinuierlicher Glukosemes-sungen (CGMS) unter ambulanten Bedingungen zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung bei T2DM. *Diabe-tologie und Stoffwechsel*. 2006; 1 (Suppl 1): 94 (Abstract).
16. Clarke WL, Kovatchev B. Continuous glucose sensors: continuing questions about clinical accuracy. *J Diab Sci Tech* 2007; 1 (3): 669-675.
17. Cooke D, Steed L, Hurel SJ, Nunn A, Ahlquist J, Weaver J, Kerr D, Barnard M, Newman S. Use and acceptability of two minimally invasive continuous blood monitors. *Diabetologia* 2007; 50 (Suppl.1): S418 (A1012).
18. DeBlock CH, Keenoy BM, Rogiers P, Van Gaal L. Continuous Glucose Monitoring Highlights Stress Hypergly-cemia at the Intensive Care Unit: Need for Expert Diabetes Supervision? *Diabetes* 2007; 56 (Suppl1): A118 (P443).
19. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bost E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic con-trol in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diab.Care* 2006; 29 (12) : 2730-2732.
20. Ellis SI, Voelmle M, Gottlieb P, Gutin R, Garg S. Improved glycemic control with real-time continuous glucose sensors in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50 (Suppl.1): S418 (A1010).
21. Fachinetti A, Sparacino G, Cobelli C. Reconstruction of glucose in plasma from interstitial fluid continuous glucose monitoring data: role of sensor calibration. *J Diab Sci Tech* 2007; 1 (5): 617-623.
22. Fajkusová Z, Jadviščoková T, Pallayová M, Luža J, Kuzmina G. Glycaemic index of selected foodstuffs in healthy persons. *Biomed Papers* 2007; 151 (2): 257-261.
23. Farrell B. Microformats: Three proposed standards for solving the need for standard data presentation. *J Diab Sci Tech* 2007; 1 (2): 245-250.
24. Freckmann G, Hagenlocher S, Baumstark A, Jendrike N, Gillen RC, Rössner K, Haug C. Continuous glucose pro-files in healthy subjects under everyday life conditions and after different meals. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(5): 695-703.
25. Garg S, Jovanovic L. Relationship of fasting and hourly blood glucose levels to HbA1c values. *Diab Care* 2006; 29 (12): 2644-2649.
26. Garraugh GV. Detection of hypoglycaemia in patients with T1DM using the FreeStyle Navigator continuous moni-toring system and traditional blood glucose monitoring. *Diabetologia* 2007; 50 (Suppl.1): S417 (A1009).

27. Ge X, Lam H, Modi SJ, LaCourse WR, Rao G, Tolosa L. Comparing the performance of the optical glucose assay based on glucose binding protein with high-performance anion-exchange chromatography with pulsed electro-chemical detection: efforts to design a low-cost point-of-care glucose sensor. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(6): 864-872.
28. Ghevondian N, Nguyen H, Jones T, Skladnev V. Comparison of the Overnight and Daytime Physiological Re-sponses of Children with Type 1 Diabetes using the HypoMon – Results of the Glucose-Clamp Studies. *Diabetes* 2007; 56 (Suppl1): A117 (P439).
29. Gravesen P, Poulsen KR, Dirac H. Lab-on-a-chip technology for continuous glucose monitoring. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(3): 372-374.
30. Heinemann L. Glucose Monitoring Study Group: Continuous glucose monitoring by means of the microdialysis technique: underlying fundamental aspects. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 545-561.
31. Heinemann L. Noninvasive glucose monitoring systems: will we ever have such sensors for practical use? *J Diab Sci Tech* 2007; 1(6): 936-939.
32. Hsieh YCH, Zahn JD. On-chip microdialysis system with flow-through glucose sensing capabilities. *J Diab Sci Tech* 2007; 1 (3): 373-383.
33. Jadvišková T, Fajkusová Z, Pallayová M, Luža J, Kuzmina G. Occurrence of adverse events due to continuous glucose monitoring. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czech Rep.* 2007; 151 (2): 263-266.
34. Klonoff DC. The benefits of implanted glucose sensors. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(6): 797-800.
35. Kudlová P, Chlup R. Pomůcky k aplikaci inzulínu. *Interní Med* 2006; 8 (6): 302-306.
36. Kudlová P, Chlup R. Selfmonitoring u osob s diabetem. *Interní Med* 2006; 8 (12): 539-544.
37. Kudlová P, Stanislavová A. Edukace zdravých probandů v souvislosti s určováním glykemického indexu potravin (Czech: Education of healthy volunteers for the determination of glycemic index of foods). 1st ed. In: Čáp J, Žiaková K, Nemčková M, Holmanová E, ed. *Teoria, výskum a vzdelávanie v ošetrovatelstve (Theory, research and education in nursing)*. Univerzita Komenského Bratislava, Jesseniova Lekárska Fakulta Martin, Ústav ošetrovatel-stva, SR, Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc, Ústav teorie a praxe ošetrovatelství, ČR, Občianské združenie pre rozvoj zdravotníckeho vzdelávania v Martine. 2005: 363-372.
38. Lee SW, Sweeney T, Clausen D, Kolbach C, Haasen A, Firek A, Brinegar Ch, Petrofsky J. Combined insulin pump therapy with real-time continuous glucose monitoring significantly improves glycemic control compared to multi-ple daily injection therapy in pump naïve patients with type 1 diabetes; Single center pilot study experience. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(3):400-404 .
39. Mastrototaro J, Soundararajan G, Cooper K, Shah R. Accuracy of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in the MiniMed Paradigm System. *Diabetes* 2007; 56 (Suppl1): A112 (P422).
40. Miller M, White NH, Chase H. Continuous glucose monitoring system glycaemic variability in pediatric type 1 diabetes patients in basal insulin prandial insulin: utility of Fourier analysis. *Diabetologia* 2007; 50 (Suppl.1): S420 (A1015).
41. Mlčák P, Fialová J, Trnková K, Chlup R. A continuous glucose monitoring system (CGMS) – A promising ap-proach for improving metabolic control in person with type 1 diabetes mellitus treated by insulin pumps. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czech Rep.* 2004; 148: 33-38.
42. Nichols JH, Klonoff DC. The need for performance standards for continuous glucose monitors. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(1): 92-74.
43. Nielsen JK, Gravholt CH, Djurhuus CHB, Brandt D, Becker J, Heinemann L, Christiansen JS. Continuous subcu-taneous glucose monitoring shows a close correlation between mean glucose and time spent in hyperglycemia and hemoglobin A1c. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(6): 857-963.
44. Peterson K, Chlup R, Langová K, Zapletalová J, Kudlová P, Příbylová H. Benefits of continuous glucose monitoring transmitted to Paradigm 722. *Diabetes* 2006; 55 (Suppl 1): A531.
45. Sacks DB. Correlation between hemoglobin A1c (HbA1c) and average blood glucose: can HbA1c be reported as estimated blood glucose concentration_ *J Diab Sci Tech* 2007; 1(6): 801-803.
46. Weinstein RL, Schwartz SL, Brazg RL, Bugler JR, Peyser TA, McGerragh GV. Accuracy of the 5-Day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring system. *Diabetes Care* 2007; 30(5): 1125-1130.
47. Wriss R, Lazar I. The need for continuous blood glucose monitoring in the intensive care unit. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(3): 412-414.

DIABETES A OBEZITA

48. Zoupas CS, Kefaloyannis N, Pappas A, Kepartzoglou O, Kyrlaki E, Taraoune I, Giannakopoulos F, Garoutsou P, Vasilopoulos H. Evaluation of continuous use of real-time glucose monitoring, alone and after combined insulin pump therapy, as a mean to normalise glycaemic control in IDDM. *Diabetologia* 2007; 50 (Suppl.1): S418 (A1011).
49. www.abbott.com
50. www.dexcom.com
51. www.minimed.com

*Adresa autora:
MUDr. Karolina Peterson
Ústav fyziologie
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Hněvotínská 976/3, 779 00 Olomouc*

Invazivní a neinvazivní metody kontinuálního monitorování koncentrace glukózy

K. Peterson

ÚVOD

Kontinuální monitory pro zjišťování koncentrace glukózy jsou přístroje, které měří koncentraci glukózy v reálném čase. Aktuální hodnota glykemie se proto ihned zobrazuje na displeji monitoru. Monitor dostává informaci o koncentraci glukózy v intersticiální tekutině, která koreluje s koncentrací glukózy v plazmě. Na rozdíl od klasického selfmonitoringu lze průběžně upravovat léčbu, aniž by musel být prováděn odběr kapilární nebo žilní krve. Hodnota koncentrace v intersticiální tekutině se však ve srovnání s koncentrací glukózy v plazmě může o několik minut opožďovat (tzv. lag fáze). Délka tohoto zpoždění je ovlivňována rychlostí vzestupu nebo poklesu koncentrace glukózy v plazmě.

Monitorování glukózy v intersticiu se sice označuje jako kontinuální, ve skutečnosti však je koncentrace glukózy měřena intermitentně a do monitoru je ukládána až průměrná hodnota z určitého počtu měření. Délka intervalu i počet měření, z nichž se průměrná hodnota vypočítává, jsou pro každý monitorovací systém specifické.

Kontinuální monitory glukózy slouží při léčbě diabetu ke čtyřem účelům: (1) k rozpoznání a k předpovídání hyperglykemie, (2) k rozpoznání a k předpovídání hypoglykemie, (3) k výpočtu průměrné glykemie a (4) k posouzení variability glykemie.

Pomocí kontinuálního monitorování glukózy lze získat nejvíce informací o změnách koncentrace glukózy. Nejspolehlivější výsledky dávají podkožní senzory (označovány též jako biočipy). Kontinuálního monitorování lze využít za nejrůznějších situací. Patří sem především léčba diabetu a rovněž udržování homeostázy u nediabetiků po traumatu, kde se hyperglykemie vyskytuje pouze dočasně. CGMS se osvědčil i při stanovování glykemického indexu potravín.

Implantace glukózového senzoru má své limity. Je nezbytné přesně dodržovat stanovený postup, podobně jako při monitorování jiných fyziologických

funkcí. Kontinuální monitor poskytuje informace o aktuální koncentraci glukózy a rovněž informaci o trendu jejího vývoje. Umožňuje předpovědět, zda v průběhu následujících 15 až 30 minut lze očekávat vývoj hyper- nebo hypoglykemie. Interpretaci nálezů umožňuje příslušný počítačový software.

Toto sdělení se věnuje současným možnostem kontinuálního měření koncentrace glukózy se zaměřením na přístroje, které jsou schváleny k užívání v České republice.

Ke kontinuálnímu monitorování glukózy se dnes využívá především čtyř technologických postupů, k nimž patří:

1. transkutánní senzory,
2. mikrodiálýza kůže,
3. neinvazivní kožní a oční přístroje k měření koncentrace glukózy,
4. senzory pro použití na odděleních intenzivní péče.

TRANSKUTÁNNÍ SENZORY

Transkutánní senzory dosahují v současné době dostatečné spolehlivosti. Proto je lze využívat v rutinním provozu, nicméně jejich výsledky musí být pravidelně kontrolovány glukometrem. Stanovují koncentraci glukózy pomocí glukózooxidázy. Jejich funkce je obvykle zachována po dobu 5-7 dní. Komplikace v místě inserce senzoru jsou přitom zanedbatelné.

Výsledky kontinuálního monitoringu korelují s hodnotami HbA1c. Také klinický stav diabetiků se v jeho průběhu obvykle zlepšuje. Předpokladem pro racionální nasazení kontinuálního monitoringu do léčby je ale intenzivní edukace lékařů, sester i diabetiků.

Mezi schválené a ve světě běžně dostupné kontinuální monitory v současné době patří: CGMS Gold (Medtronic Minimed, Northridge, CA), Guardian® RT (Medtronic Minimed, Northridge, CA), Paradigm X22 (Medtronic Minimed, Northridge, CA), Guardian Real Time (Medtronic Minimed, Northridge, CA), Seven (DexCom DST, Dexcom, San Diego, CA) a Navigator (Abbott, Alameda, CA). V České republice jsou zatím registrovány pouze systémy Medtronic Minimed.

CGMS Gold (Medtronic Minimed, Northridge, CA) - systém pro kontinuální monitorování koncentrace glukózy v intersticiu

Tento systém od roku 2003 postupně vytlačil CGMS první generace a dnes je již nahrazován systémem Guardian, který má podobné prvky a používá stejné senzory. U systému Gold lze hodnoty glykemie zjišťovat pouze retrospektivně pomocí počítače.

Guardian® RT (Medtronic Minimed, Northridge, CA) - systém pro kontinuální monitorování koncentrace glukózy v intersticiu

Systém Guardian® RT měří koncentraci glukózy trvale po celých 24 hodin. Systém nepřetržitě zobrazuje na displeji monitoru pětiminutové průměry koncentrací glykémie a upozorní (zvukovým signálem nebo vibrací) na vzestup či pokles glykémie nad nebo pod předem nastavenou hranici. Umožní tak rychle reagovat na aktuální stav, a tím i předejít rozvoji těžkých akutních komplikací včetně komatu. Po stažení dat z monitoru do počítače lze sledovat také trendy v pohybech koncentrace glukózy ve formě grafu (křivek). Poslední verze systému Guardian® RT nese označení Guardian® Real Time; jeho tvar připomíná inzulínovou pumpu a funkce jsou dokonalejší – viz dále.

Součásti systému

Systém Guardian® RT tvoří: vlastní měřicí elektroda (senzor), vysílač (transmitter) a monitor. Součástí systému je rovněž komunikační stanice, jejímž prostřednictvím jsou přenášena data z monitoru do počítače, a software pro tvorbu grafů i tabulek. Tím lze zajistit podrobnější vyhodnocení průběhu glykémie.

1. Senzor

- Glukózový senzor (**Obr. 1**) je tenká jehlová elektroda, která se jednoduchým vpichem zavádí do podkoží (obvykle na dobu tří až sedmi dnů). Senzor se může snadno „nastřelit“ pomocí speciálního automatického zařízení (Sensert®). Po zavedení senzoru se k němu připojí kabel transmitteru GL nebo jeho poslední pohodlnější varianta Minilink (viz dále).
- Po počáteční dvouhodinové inicializaci senzor generuje minimální, ale stabilní elektrický proud, tzv. ISIG (Input Signal of Glucose). Jeho hodnota se pohybuje v rozsahu 10 – 100 nA a je téměř vždy přímo úměrná koncentraci glukózy v intersticiu.
- Pomocí transmitteru GL (nebo Minilinku) odesílá senzor každých 10 sekund hodnotu generovaného proudu i napětí do monitoru. Zde se každých 5 minut vypočítává průměr ze 30 hodnot, který se uloží do paměti. Za 24 hodin se tedy do monitoru uloží 288 hodnot koncentrace glukózy.
- Stejný senzor je také součástí systémů CGMS® Gold™, Paradigm® X22 (inzulínová pumpa s integrovaným kontinuálním monitorem, viz dále) a Guardian Real Time.
- Kalibrace pomocí glukometru je nezbytná alespoň 2x za den po 12 hodinách.

2. Transmitter GL, resp. miniaturizovaný transmitter Minilink (vysílač)

- Vysílač je spojen krátkým kabelem se senzorem a ke kůži připraven speciální náplastí (např. Bioclusive, Johnson&Johnson, apod.).
- Pomocí radiových vln transmitter vysílá každých 5 minut informace o koncentraci glukózy v intersticiu do monitoru.
- Životnost klasického transmitteru je limitována životností baterie a činí asi 1 rok při nepřetržitém používání. Po uplynutí této doby nelze funkci transmitteru obnovit. Naproti tomu Minilink je třeba před použitím a poté asi za 10 až 14 dní dobít v bateriové nabíječce.
- Vysílač je vodotěsný a uživatel se s ním může bez problémů sprchovat nebo koupat.

3. Monitor

- Monitor zaznamenává naměřené hodnoty glukózy a na displeji zobrazuje jejich pětiminutové průměry.
- Do monitoru lze zadat doplňkové údaje (o jídle, o aplikaci inzulínu, o tělesné zátěži apod.).
- Při vysoké nebo nízké glykémii dává monitor alarm (zvukový signál nebo vibrace).
- Systém je třeba 2x denně kalibrovat pomocí spolehlivého osobního glukometru. Při kalibraci se do monitoru zadává aktuální hodnota glykémie naměřená na glukometru. Interval mezi kalibracemi nesmí být delší než 12 hodin.
- Monitor nesmí přijít do kontaktu s vodou. Aby nedošlo k přerušení přenosu (např. při sprchování), nesmí být monitor vzdálen od transmitteru více než 2 m.

4. Com-Station™ (komunikační stanice) a Guardian® Solutions™ Software

- Prostřednictvím komunikační stanice (tzv. Com-Station) lze převádět data z monitoru do počítače k podrobnějšímu vyhodnocení získaných informací.
- K tomu je určen speciální software (Guardian® Solutions™ Software), který umožňuje hodnocení jednotlivých údajů i celkových trendů prostřednictvím grafů a tabulek. Z jednotlivých výstupů pak lze sledovat vliv různých faktorů (např. jídla, fyzické zátěže, podání inzulínu apod.) na změny glykémie.
- Zprávu je možné vytisknout a zvážit další postup – např. úpravu denního režimu nebo způsobu léčby.

Paradigm X22 (Medtronic Minimed, Northridge, CA), inzulínová pumpa s integrovaným kontinuálním monitorem glykémie

- Zajišťuje kontinuální subkutánní dávkování inzulínu a při zavedeném senzoru s klasickým

transmitterem nebo s Minilinkem (Obr. 2) též kontinuální monitorování glykemie v reálném čase.

- Existuje ve dvou variantách, které se liší pouze svojí velikostí (Paradigm 722 – zásobník na 3 ml inzulínu a Paradigm 522 – zásobník na 1,8 ml inzulínu). Je spolehlivá, umožňuje variabilní aplikaci bolusových i bazálních dávek.
- Dávkování inzulínu a zastavení pumpy lze provádět ovládacími tlačítky nebo pomocí dálkového ovladače.
- Může plnit většinu funkcí monitoru Guardian Real Time. Informace o aktuální glykemii se zobrazuje na displeji pumpy a aktualizuje se každých 5 minut. Lze zobrazit i trend vývoje glykemie, ze kterého je zřejmé, zda jsou glykemie na vzestupu nebo na sestupu.
- Minimální hodnota proudového signálu ISIG musí být větší než 2 nA (může být tedy 5x menší než u CGMS Gold nebo Guardian RT).
- Kalibruje se 2x denně pomocí glukometru.
- Z pumpy lze převádět data k dalšímu zpracování do počítače pomocí spojky (interface) **Com-Link**. Com-Station™ použít nelze. V počítači musí být nainstalován Solutions Software v. 3.0C nebo 3.0D. Od roku 2007 lze pomocí spojky ComLink využít rovněž program CareLink Personal na internetu. Do CareLink Personal může každý jednotlivec svá data z pumpy Paradigm X22 převést. Za tím účelem si tam otevře svoji databázi chráněnou přístupovým heslem. Do této jeho osobní databáze může nahlížet pouze ten, kdo jeho přístupové heslo zná (např. lékař, pokud mu diabetik svoje heslo sdělí). K vyhodnocení stavu a výsledků selfmonitoringu tedy diabetik nemusí chodit k lékaři osobně.
- Kontinuální podkožní infuze inzulínu a kontinuální monitorování glykemie dává ve srovnání s konvenční intenzivní léčbou kontrolovanou glukometrem příznivější výsledky.

Systém Guardian® Real Time (Medtronic Minimed, Northridge, CA) – zdokonalená verze systému Guardian® RT

- Systém Guardian® Real Time vzhledově připomíná pumpu Paradigm X22.
- Využívá senzoru a transmitteru Minilink.
- Kalibruje se 2x denně pomocí glukometru.
- Oproti Paradigm X22 je vybaven navíc tzv. prediktivními alarmy, které varují před blížící se hypo- nebo hyperglykemií.
- Rovněž je umožněn výpočet plochy pod křivkou a statistické operace.
- Pomocí Comlink lze data převádět do počítače nebo na internet do Carelink, jak uvedeno u pumpy Paradigm X22.

Seven-day continuous glucose sensor (DexCom, STS, CA, USA) – sedmidenní senzor

- Senzor se zavádí do podkoží. Každých 5 min. předává pomocí radiofrekvenčního transmitteru hodnoty glukózy do přijímače. Při sedmidenním používání nebyly zjištěny žádné problémy a senzor byl dobře tolerován, přičemž hodnoty koncentrace glukózy při srovnání s analyzáto-rem zůstávaly správné.
- Na displeji přijímače se zobrazuje průběh glykemie za poslední časový interval 1, 3 a 9 h. Signál se bezdrátově přenáší na vzdálenost 1,5 m a jsou uchovávána data za posledních 30 dní. Všechna data lze přenést do počítače.

Freestyle Navigator Continuous Glucose Monitoring Systém (Abbott)

- Tento systém (Obr. 3) pozůstává podobně jako Guardian ze čtyř komponent: miniaturní elektrochemický senzor zavedený do podkoží, senzorová jednotka pro jedno použití, radiofrekvenční transmitter připojený k senzoru a příruční přijímač, na jehož displeji lze vidět hodnoty glykemie.
- Elektrochemický senzor, zaváděný do podkoží břicha nebo hýždě, je 5,5 mm dlouhý, 0,6 mm široký a 0,25 mm silný. Senzor měří koncentraci glukózy v intersticiální tekutině. Je dodáván ve sterilním balení pro jedno použití; po zavedení funguje 5 dní. Měření glukózy se provádí enzymatickou metodou (modifikovaná enzymatická reakce pomocí glukózooxidázy, která využívá osmiového mediátoru kovalentně vázaného na podpůrnou polymerovou matrix).
- Přijímač Navigator obsahuje algoritmy pro zpracovávání signálů, uživatelský interface a displej ukazující koncentrace glukózy. Údaje na displeji jsou aktualizovány jednou za minutu. Obsahují i informace o trendu a rychlosti změn za posledních 15 min. Pomocí interface přijímače lze nastavit alarmy na různé hodnoty glykemie. Alarm upozorňuje uživatele na blížící se hypo- nebo hyperglykemie. Uživatel může nastavit citlivost alarmů a určit dobu působení rizikové koncentrace glukózy (10, 20 nebo 30 min.).
- Do přijímače je vestavěn i Freestyle glukometr, který slouží ke kalibraci kontinuálního glukózo-ového senzoru a podle potřeby rovněž pro potvrzování správnosti hodnot glykemie. Senzor je třeba v průběhu pětidenního používání 4x kalibrovat (asi za 10, 12, 24 a 72 hod po jeho zavedení). Kalibrační hodnoty jsou použitelné v intervalu od 3,3 do 17 mmol/l, jestliže absolutní rychlost změny koncentrace glukózy určené senzorem je menší než 0,1 mmol/l/min (2 mg/dl/min).

- Výsledky koncentrace glukózy pomocí Freestyle Navigator v průběhu 5 dní odpovídají hodnotám referenční laboratoře.

Tab. 1: Srovnání transkutánních senzorů

Senzor	MiniMed Paradigm/Guardian Real Time	DexCom, STS	Navigator, Abbott
Délka	13 mm	13 mm	6 mm
Úhel vpichu	45°	45°	90°
Délka funkce	7 dní	7 dní	5 dní
Inicializace	2 h	2 h	10 h
Interval ukládání hodnot glukózy do paměti	5 min	5 min	1 min
Křivka na displeji	Paradigm 3, 24 h Guardian 4, 6, 12, 24 h	1, 3, 9 h	2, 4, 6, 12, 24 h

MIKRODIALÝZA

Mikrodialýza je metoda založená na měření rychlosti přestupu molekul o určité velikosti přes semi-permeabilní membránu. Protože tento pochod má jen minimální vliv na okolní tekutinu, považuje se za nástroj vhodný pro kontinuální monitorování různých metabolitů. Při léčbě diabetu lze mikrodialýzou získat vzorky pro další zpracování glukózovým biosenzorem. V celém systému je však relativně velký mrtvý prostor, čímž je limitována frekvence měření. Lze předpokládat, že bude možno registrovat změny koncentrace glukózy se zpožděním ne delším než jedna minuta.

Subkutánní kontinuální glukózový monitorovací systém (SCGM 1, Roche Diagnostics) měří koncentraci glukózy v dialyzátu intersticiální tekutiny jedenkrát za minutu po dobu 120 hodin, tj. 5 dní. Informace o koncentraci glukózy v dialyzátu jsou bezdrátově přenášeny do nositelné řídicí jednotky (data manager), do které mohou být zadávány i další důležité informace (dávky inzulínu, jídlo, fyzická zátěž).

GlucoDay (A. Menarini Diagnostics)

- K získání vzorku glukózy využívá mikrodialyzačního katetru.
- Patří k minimálně invazivním technikám pro měření koncentrace glukózy v intersticiu u diabetiků 1. i 2. typu.
- Skládá se z biosenzoru a mikropumpy, která je napojena na mikrodialyzační systém.
- Po zavedení mikrovláknka do podkoží v blízkosti pupku je přístroj uložen v kapse na opasku pacienta. Měření probíhá souvisle po dobu 48 h.
- Je registrován v řadě zemí.

NEINVAZIVNÍ KOŽNÍ A OČNÍ PŘÍSTROJE K MĚŘENÍ KONCENTRACE GLUKÓZY

Vzhledem k tomu, že klasické vyšetřování kapilární krve a kontinuální monitorování pomocí transkutánních senzorů je relativně technicky náročné, je vynakládáno velké úsilí na vývoj neinvazivních monitorovacích systémů. V současné době však žádný neinvazivní systém pro monitorování koncentrace glukózy není dostatečně spolehlivý. Žádný není schválen pro rutinní používání v České republice.

Při neinvazivním monitoringu se pozornost výzkumu zaměřuje především na následující metody:

1. Využití proteinu, na který se váže glukóza (Glucose binding protein, GBP). GBP se nachází v periplasmickém prostoru gramnegativních bakterií. Je odpovědný za chemotaktické odpovědi a aktivní transport chemických látek přes membránu. Vytvářejí se ligandy, přičemž bílkoviny podléhají velkým konformačním změnám. Vlivem uvedených změn se tyto bílkoviny stávají optickými biosenzory. GBP by tedy mohl být využit pro měření mikromolárních koncentrací glukózy.
2. Difuzní reflektance založená na polarizaci. Molekula glukózy má schopnost otáčet rovinu lineárně polarizovaného světla a rovněž měnit refrakční index prostředí. Velikost tohoto efektu závisí na koncentraci glukózy. Poslední studie byly zaměřeny na využívání polarimetrie při vyšetřování nitrooční tekutiny v přední komoře oční. Tohoto principu však lze využít i při sledování koncentrace glukózy v podkoží.

3. Metody, využívající Ramanových spekter. Tyto metody mohou měřit koncentraci glukózy v širokém pásmu. Perspektivně snad bude možno tuto metodu zdokonalit do té míry, že bude použitelná v klinické praxi.
4. Impedanční spektroskopie dává rovněž naděje na neinvazivní získání informací o koncentraci glukózy v intersticiu. Vzhledem k tomu, že výsledky jsou ovlivňovány řadou faktorů (vlhkost, vodivost, teplota, rychlost změny koncentrace glukózy), bude třeba využít více senzorů a komplexních počítačových programů k získání věrohodných výsledků (Pendra Watch, Pendragon Medical, Ltd., Švýcarsko).
5. Reverzní iontoforéza využívá extrakce glukózy přes intaktní kůži (GlucoWatch Biographer, Animas Corporation, USA).
6. Transdermální měření konduktivity a tepelné kapacity (GlucoTrack, Integrity Applications).

SENZORY PRO POUŽITÍ NA ODDĚLENÍCH INTENZIVNÍ PÉČE

Transkutánní kontinuální senzory mohou sloužit i u pacientů na odděleních intenzivní péče. Na těchto odděleních je dnes k dispozici několik automatických monitorů pro měření glykemie ve venózní krvi. Tyto přístroje se využívají paralelně s intravenózním katetrem a zajišťují odběr krve, měření koncentrace glukózy pomocí tradičního monitoru a odběr krve vedlejším portem pro další vyšetření.

Přestože senzory jsou stejné jako senzory pro ambulantní monitoring, jsou kritéria pro jejich spolehlivost u pacientů hospitalizovaných přísnější. Aby mohl být kontinuální senzor a monitor schválen pro oddělení intenzivní péče, je zapotřebí ukázat, že koncentrace glukózy v podkoží odpovídá i při různých diagnózách koncentraci glukózy v krvi, jak jsou její hodnoty ovlivňovány změnami krevního tlaku a dalších ukazatelů. Rovněž je důležité definovat klinický benefit a časovou úsporu. V současné době je třeba všechny údaje kontrolovat glukometrem.

ZÁVĚR

Současné možnosti kontinuálního monitorování koncentrace glukózy využívají především invazivních transkutánních senzorů, které měří koncentraci glukózy v intersticiální tekutině pomocí enzymu

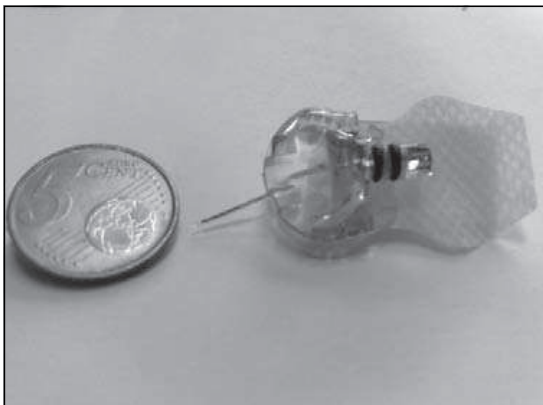
glukózooxidázy. Využívají se především ke zlepšení kompenzace u osob s diabetem 1. i 2. typu. V roce 2008 zařadila zdravotní pojišťovna kontinuální monitoring koncentrace glukózy mezi rutinně prováděné výkony (kód 13075). V České republice jsou schváleny pouze senzory firmy Medtronic-Minimed.

Velké úsilí se věnuje vývoji neinvazivních metod kontinuálního monitoringu glykemie, jehož praktické uplatnění však dosud naráží na technické potíže.

LITERATURA.

1. Bugler J.R., Pryor H., Harris C.: Performance of FreeStyle Navigator against standards for Continuous Glucose Monitoring System and ISO 15197 system accuracy blood glucose meter guidelines. *Diabetologia* 2007; 50(Suppl.1):S419 (A1014).
2. Burgler J., Buell H.: MAGE Analysis of the FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes* 2007; 56(Suppl1):A111 (P419).
3. Gravesen P., Poulsen K.R., Dirac H.: Lab-on-a-chip technology for continuous glucose monitoring. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(3):372-374.
4. Heinemann L.: Noninvasive glucose monitoring systems: will we ever have such sensors for practical use? *J Diab Sci Tech* 2007; 1(6): 936-939.
5. Hsieh Y.CH., Zahn J.D.: On-chip microdialysis system with flow-through glucose sensing capabilities. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(3):373-383.
6. Klonoff D.C.: The benefits of implanted glucose sensors. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(6): 797-800.
7. Mastrototaro J., Soundararajan G., Cooper K., Shah R.: Accuracy of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in the MiniMed Paradigm System. *Diabetes* 2007; 56(Suppl1):A112 (P422).
8. Weinstein R.L., Schwartz S.L., Brazg R.L., Bugler J.R., Peyser T.A., McGerragh G.V.: Accuracy of the 5-Day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring system. *Diabetes Care* 2007; 30(5):1125-1130.
9. www.abbott.com
10. www.dexcom.com
11. www.minimed.com

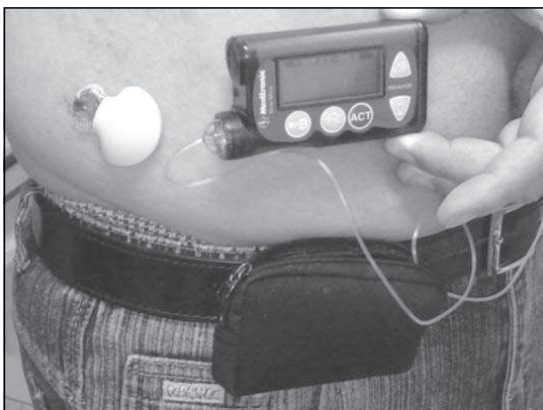
Obr. 1: Senzor (mince pro srovnání velikosti).



Obr. 3: FreeStyle Navigator s příslušenstvím.



Obr. 2: Minilink připojený k senzoru na břiše, inzulinová pumpa Paradigm 722.



Rejstřík autorů abstrakt (A) a publikací (P)

Augstein P. A4; P4,10
Bartek J. A1-3, 5-7, 17, 20-21, 26-28; P1-3, 5,7,9,13
Doubravova B. A17, P13
Durajkova E. A32
Fajkošová L. A8,15; P8
Fajkusová Z. A8,9,12
Freyse EJ. P4, 10
Heinke P. A4; P4,10
Hovorka R. P10
Hradilová Z. A25
Hučíková J. A8,10,11,21; P6
Chlup R. A1-23, 25-32; P1-3, 5-7, 9, 11-13
Chlupová K. A1-6, 26; P1-3, 7
Chlupová L. A6; P1,2
Jadviščoková T. A11,12,14
Jelenová A1,2,3,5,6; P1,2,3,7
Kohnert KD. A4; P4,10,13
Kolcava P. A18
Kudlová P. A5,7-12,14,20,21,25-31; P1,5-7,9,12,13
Kuzmina G. A22; P8
Langová K. A5-14,21,22,27-31; P1,5,7
Lenhartova E. P11
Lippaiová N. A13,14; P8
Luža J. A15,26,31; P8
Matušková H. A8-10,12,14,16,29,31,32; P6,9
Nakládalová M. A5,25,27; P5,13
Novotný D. P6,9
Pallayová M. A10-14
Perera R. A19; P11
Peterson K. A7-25,27-32; P4-6,8-15
Poljakova I. A19; P11
Posker J. A25
Příbylová H. A8-11,14,20,23-25,28-31
Pukowitz L. A5
Řehořová J. A28; P3
Salzsieder E. A4; P4,10
Sečkař P. A1,2,5,7,8,16,21,26,27; P5,7,12,13
Slezáková L. A27,28; P5
Smital J. A19; P11
Študentová H. A1,2,6
Táncosová S. A31
Tancred A. A19; P11
Tomcalova J. A18
Zander E. P4,10
Zapletalová J. A1-3,5,6,10,11,15-17,19-21,25-29,32; P1-3,5-7,9,11-13

CURRICULUM VITAE

Osobní údaje

Jméno a příjmení: Karolina Peterson, roz. Chlupová
Adresa: Sokolská 3, Olomouc 77200
E-mail: karolinapeterson@yahoo.com
Datum narození: 9. 4. 1979
Stav: vdaná, 2 děti

Vzdělání

Pregraduální: Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci 1998 - 2004
Postgraduální: Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, 2005 - dosud
doktorský studijní program, obor: fyziologie a patologická fyziologie

Studijní pobyty a stáže v zahraničí:

Humboldt Universität zu Berlin, SRN 2002 - 2003
Institut für Diabetes „Gerhardt Katsch“, Karlsburg, SRN 2005 - 2006

Odborné zahraniční zkoušky:

USMLE (United States Medical License Exam), Step 2, CK 2007
(Clinical Knowledge)
USMLE (United States Medical License Exam), Step 1, 2008
USMLE (United States Medical License Exam), Step 2, CS 2009
(Clinical Skills)

Zaměstnání

Institut für Diabetes „Gerhardt Katsch“, Karlsburg, SRN 2005 - 2006
- studijní lékařka

Jazykové znalosti

Angličtina, němčina, francouzština

Členství v odborných společnostech

Diabetes Education Study Group (EASD) – od roku 2004

Spolunavrhovatelka grantových projektů

- Projekt IGA MZČR 2008 – 2012 Přínos kontinuálního monitoringu glykemie při léčbě inzulinovou pumpou u osob s diabetem – projekt nebyl podpořen
- Projekt IGA MZČR NS 10283-3 VES 2009 (Glykemický index potravin u zdravých a u diabetiků 2. Typu (DITAGI) projekt nebyl podpořen
- Projekt IGA MZČR 2009 – 2012 (VES 2009 Hodnocení účinnosti perorálních antidiabetik pomocí glykemického indexu potravin (DITAGI) – Projekt doporučen, ale bez finanční podpory
- Projekt IGA MZČR 2010 – 2013 (VES 2010 - 2013 Nová metoda stanovení glykemického indexu potravin a její přínos pro hodnocení účinnosti perorálních antidiabetik pomocí glykemického indexu potravin.- návrh podán v lednu 2010, dosud není rozhodnuto.
- Projekt: LF_2010_009 (Studentská grantová soutěž UP v Olomouci): Přínos kontinuálního monitoringu glykemie (CGMS) pro pacienty operované pro cévní komplikace diabetu. Hlavní řešitel: I. Poljaková, Spoluřešitelé: R. Chlup, H. Příbylová, E. Elšíková, K. Peterson, J. Zapletalová.

Odborná sdělení na konferencích / kongresech a publikace

Postery a přednášky: 32, z toho sedmkrát první autor

Původní publikace v recenzovaných časopisech s IF: 4

Původní publikace v recenzovaných časopisech bez IF: 9, z toho dvakrát první autor

Přehledové práce v recenzovaných časopisech bez IF: 2 (první autor)

1. 7. 2010

Anotace

Jméno a příjmení:	Karolína Peterson
Název práce:	Stanovení glykemického indexu potravin pomocí kontinuálního monitorování glykemie
Obor:	Fyziologie a patologická fyziologie
Školící pracoviště:	Ústav fyziologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Česká republika, EU
Školitel:	doc. MUDr. Rudolf Chlup, CSc.
Rok obhajoby:	2010
Počet stran:	247 (text 60, abstrakta – postery – publikace 187)
Počet zdrojů:	96
Počet tabulek:	13
Počet obrázků:	14
Klíčová slova:	glykemický index potravin, kontinuální monitorování glykemie, výživa, nutriční tabulky, diabetes mellitus 2. typu

Tato práce je jedním z výstupů grantového projektu IGA MZ ČR NR 7825-3 (Stanovení glykemického indexu potravin u zdravých osob a u osob s diabetem 1. a 2. typu - DEGIF).

Annotation

First and last name:	Karolina Peterson
Thesis title:	Determination of glycemic index of foods using continuous glucose monitoring
Research field:	Physiology and pathophysiology
Supervising department:	Department of Physiology, Faculty of Medicine, Palacký University Olomouc, Czech Republic, EU
Supervisor:	Rudolf Chlup, M.D., CSc., Associate Professor of Medicine
Year of defence:	2010
Number of pages:	247 (text 60, abstracts – posters – publications 187)
Number of sources:	96
Number of tables:	13
Number of pictures:	14
Keywords:	glycemic index of foods, continuous glucose monitoring, nutrition, nutrition tables, type 2 diabetes mellitus

This thesis was supported by a research grant IGA MZ ČR NR 7825-3 (Determination of Glycemic Index of Foods in healthy persons and in persons with type 1 or type 2 diabetes mellitus - DEGIF), Ministry of Health, Czech Republic.

Annotation

Vorname und Nachname:	Karolina Peterson
Titel der Arbeit:	Bestimmung des glykämischen Indexes von Nahrungsmitteln mittels kontinuierliches Glukosemonitoring
Bereich:	Physiologie und Pathophysiologie
Schulungsabteilung:	Abteilung für Physiologie, Medizinische Fakultät, Palacký Universität, Olomouc, Tschechische Republik, EU
Betreuer:	Dr. med. habil. Rudolf Chlup, CSc.
Verteidigungsjahr:	2010
Seitenanzahl:	247 (Text 60, Abstrakta – Posters – Publikationen 187)
Quellenanzahl:	96
Tabellenanzahl:	13
Anzahl der Abbildungen:	14
Schlüsselworte:	glykämischer Index von Nahrungsmitteln, kontinuierliches Glukosemonitoring, Ernährung, Ernährungstabellen, Typ 2 Diabetes mellitus

Unterstützt durch den Vorschungsprojekt des Ministeriums f. Gesundheitswesen IGA NR 7825-3 (DEGIF) – Bestimmung des Glykämischen Indexes von Nahrungsmitteln bei gesunden Personen und Personen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes).