

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Wydział Lekarski II
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Andrzej Gawrecki

**Ocena wpływu maksymalnego wysiłku fizycznego
na stan metaboliczny u mężczyzn z cukrzycą typu 1**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

Promotor pomocniczy: Dr n.med. Dariusz Naskręt

Poznań 2014

Składam serdeczne podziękowania

*Pani Profesor Dorocie Zozulińskiej-Ziółkiewicz za nieustanną pomoc,
inspirację i czuwanie nad realizacją niniejszej pracy*

*Panu Doktorowi Dariuszowi Naskrętowi za czas i trud poświęcony
podczas powstawania rozprawy doktorskiej*

*Pani Profesor Bognie Wierusz-Wysockiej za umożliwienie rozwoju
naukowego*

SPIS TREŚCI	3
WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W TEKŚCIE.....	5
I. WSTĘP.....	6
1. Wprowadzenie.....	6
2. Metoda intensywnej czynnościowej insulinoterapii z zastosowaniem wstrzykiwaczy oraz osobistej pompy insulinowej.....	6
3. Aktywność fizyczna w cukrzycy typu 1.....	8
4. Sport w cukrzycy typu 1.....	9
5. Wpływ uprawiania sportu na glikemię w cukrzycy typu 1.....	10
6. Energetyka wysiłku fizycznego.....	11
7. Trening aerobowy i anaerobowy.....	13
8. Maksymalny wysiłek fizyczny.....	14
9. Zalecenia dotyczące aktywności fizycznej dla osób z cukrzycą typu 1.....	15
I. CEL PRACY.....	17
II. PACJENCI I METODY.....	18
1. Grupa badana.....	18
2. Metodologia.....	20
3. Analiza statystyczna wyników.....	26
III. WYNIKI.....	31
1. Porównanie grup leczonych za pomocą wstrzykiwaczy oraz osobistej pompy insulinowej.....	27
1.1 Dystans oraz czas trwania maksymalnego wysiłku fizycznego.....	27
1.2 Glikemie mierzone za pomocą glukometru.....	28
1.3 Glikemie mierzone za pomocą CGM.....	29
1.4 Glikemie monitorowane za pomocą glukometru przez 6 h po wysiłku.....	29
1.5 Glikemie monitorowane za pomocą CGM przez 6 h po wysiłku.....	30
1.6 Stężenie mleczanów w surowicy przed i po wysiłku oraz po 6 h obserwacji..	31
1.7 Stężenie związków ketonowych we krwi włosniczkowej.....	32
2. Porównanie grup redukujących i nie redukujących bolus insuliny.	33
2.1 Dystans oraz czas trwania maksymalnego wysiłku fizycznego.....	33
2.2 Glikemie mierzone za pomocą glukometru.....	33
2.3 Glikemie mierzone za pomocą CGM.....	34

2.4 Glikemie monitorowane za pomocą glukometru przez 6 h po wysiłku.....	34
2.5 Glikemie monitorowane za pomocą CGM przez 6 h po wysiłku.....	35
2.6 Stężenie mleczanów w surowicy przed i po wysiłku oraz po 6 h obserwacji..	36
2.7 Stężenie związków ketonowych we krwi włosniczkowej.....	37
3. Częstość występowania pojedynczych punktów końcowych.....	38
4. Ocena ryzyka wystąpienia punktów końcowych w grupach PEN i OPI.....	39
5. Ryzyko wystąpienia punktów końcowych w grupach Brak Redukcji i Redukcja.....	40
IV. OMÓWIENIE WYNIKÓW.....	41
V. WNIOSKI.....	52
PIŚMIENNICTWO.....	53
STRESZCZENIE.....	60
ABSTRACT.....	63
SPIS TABEL I RYCIN.....	67

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W TEKŚCIE

ACTH - hormon adrenokortykotropowy (ang. adrenocorticotropic hormone)

ADH - hormon antydiuretyczny (ang. antidiuretic hormone)

ATP - adenzynotryfosforan

AMP - adenzynomonofosforan

AMPK - kinaza białkowa aktywowana adenzynomonofosforanem

AWF - Akademia Wychowania Fizycznego.

BAPAD-1 - przeszkody w podejmowaniu aktywności fizycznej w cukrzycy typu 1 (ang. Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes)

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)

CGM - ciągłe monitorowanie glikemii (ang. continuous glucose monitoring)

CSII - ciągły podskórny wlew insuliny (ang. continuous subcutaneous insulin infusion)

DCCT - Diabetes Control and Complications Trial

DMT1- cukrzyca typu 1 (ang. diabetes mellitus type 1)

EURODIAB - EURODIAB IDDM Complications Study

HbA1c - glikowana hemoglobina

IFIT - intensywna czynnościowa insulinoterapia (ang. intensive functional insulin therapy)

LT - limit tętna

MDI – metoda wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (ang. multiple daily injections)

NPH - insulina o pośrednim czasie działania (ang. neutral protamine Hagedorn)

OPI - osobista pompa insulinowa

PTD - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

RR_{sk}. - ciśnienie tętnicze skurczowe

RR_{rozk}. - ciśnienie tętnicze rozkurczowe

SD - odchylenie standardowe (standard deviation)

TSH - hormon tyreotropowy (ang. thyroid-stimulating hormone)

VO_{2max} - maksymalna zdolność pochłaniania tlenu

WADA - Światowa Agencja Anty-Dopingowa (ang. World Anti-Doping Agency).

WW - wymiennik węglowodanowy

I. WSTĘP

1. Wprowadzenie

Cukrzyca od mało znanego schorzenia w czasach starożytności stała się aktualnie światową epidemią. Szacowane jest, że do roku 2025 liczba chorych na cukrzycę wzrośnie do ponad 300 milionów osób dorosłych na świecie [1].

Typ 1 cukrzycy (DMT1- ang. diabetes mellitus type 1), który występuje głównie u dzieci i młodych dorosłych, stanowi około 10% wszystkich zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Według danych epidemiologicznych w Polsce żyje aktualnie około 150 tysięcy osób z cukrzycą typu 1 [2]. Na świecie w ostatnich latach na ten typ schorzenia obserwuje się blisko dwukrotny wzrost zachorowań [3-5]. Podobny trend odnotowano również w Polsce [6].

Cukrzyca typu 1 jest schorzeniem o podłożu autoimmunologicznym, które ujawnia się u osób genetycznie predysponowanych, pod wpływem różnych czynników środowiskowych. Choroba polega na destrukcji komórek beta wysp trzustkowych i zwykle prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny. Kliniczne objawy choroby, które pojawiają się z reguły gdy uszkodzonych zostanie 80-90% liczby komórek beta, są wskazaniem do leczenia insuliną [7]. Koniec XX wieku przyniósł ogromny rozwój insulinoterapii w zakresie nowych preparatów insulin ludzkich, ich analogów oraz technik podskórnego podawania insuliny. Zalecanymi elementami leczenia cukrzycy, oprócz insuliny i diety jest również wysiłek fizyczny. Przez wiele lat panowało jednak przekonanie, że osoby chorujące na cukrzycę typu 1, powinny unikać nadmiernej aktywności fizycznej. Aktualnie wysiłek fizyczny, stanowiący podstawowy element zdrowego trybu życia, jest uznany przez środowisko medyczne za integralną i niezbędną składową skutecznego leczenia cukrzycy typu 1 [8].

2. Metoda intensywnej czynnościowej insulinoterapii z zastosowaniem wstrzykiwaczy oraz osobistej pompy insulinowej

Cukrzyca typu 1 jest chorobą przewlekłą, która wymaga stałej substytucji egzogennej insuliny. Ogromnym sukcesem było wprowadzenie w 1922 roku do jej leczenia najpierw insulin zwierzęcych, a następnie pod koniec lat 80-tych XX wieku insulin ludzkich, które uzyskano dzięki metodom inżynierii genetycznej. Obecnie w leczeniu cukrzycy typu 1 coraz szersze zastosowanie mają preparaty szybko- i długodziałających analogów insuliny

ludzkiej. Równocześnie rozwijały się techniki podskórnego podawania insuliny przy pomocy wstrzykiwaczy typu pen i osobistych pomp insulinowych (OPI). Dzięki wprowadzeniu wstrzykiwaczy typu pen, zamiast tradycyjnych strzykawek, uzyskano precyzję w dawkowaniu insuliny do 0,5 jednostki oraz poprawiono komfort życia osób z cukrzycą. Podawanie insuliny w metodzie intensywnej czynnościowej insulinoterapii (IFIT-intensive functional insulin therapy), polegające na zastosowaniu długodziałającego preparatu insuliny (tzw. „baza”) oraz krótko działającej insuliny lub szybko działającego analogu insuliny, umożliwiło odwzorowywanie fizjologicznego rytmu dobowego wydzielania insuliny [9]. Badanie DCCT wykazało, że intensywne leczenie insuliną podawaną w modelu wielokrotnych wstrzyknięć, mające na celu uzyskanie ścisłej kontroli glikemii, wiąże się z istotnym ograniczeniem powikłań cukrzycy. Po opublikowaniu wyników badania DCCT w 1993 roku, intensywna czynnościowa insulinoterapia stała się metodą leczenia z wyboru, rekomendowaną dla pacjentów z typem 1 cukrzycy [10]. Długodziałający preparat insuliny zastępuje podstawowe wydzielanie endogennej insuliny, natomiast krótko lub szybko działający preparat insuliny w postaci bolusów, zastępuje okołoposiłkowy wzrost stężenia glukozy we krwi. Dawka insuliny bazowej zapewniana jest przez podskórne podanie preparatów insuliny o przedłużonym działaniu (preparaty insuliny typu NPH lub długodziałające analogi insuliny) [11]. Z kolei przed posiłkami pacjent podaje preparaty szybko działające insuliny (preparaty krótkodziałające insuliny ludzkiej lub szybko działające analogi insuliny) w dawce zależnej od glikemii przed posiłkiem, ilości spożywanych węglowodanów w posiłku oraz zaplanowanej aktywności fizycznej [12]. Leczenie metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii jest możliwe również z użyciem osobistej pompy insulinowej (OPI) i staje się coraz bardziej popularną metodą podawania insuliny u chorych na cukrzycę typu 1 [13]. Pompa insulinowa jest urządzeniem umożliwiającym dozowanie insuliny w sposób najbardziej zbliżony do warunków fizjologicznych. Dostępne w Polsce OPI łączą się z ciałem za pomocą zestawu infuzyjnego zakończonego kaniulą, która umieszczona jest w tkance podskórnej. Dlatego też leczenie z zastosowaniem osobistej pompy insulinowej określane jest terminem: ciągły podskórny wlew insuliny (CSII - continuous subcutaneous insulin infusion). Wykazano, że stosowanie pompy insulinowej poprawia kontrolę glikemii, zmniejsza występowanie hipoglikemii i poprawia komfort życia pacjentów w porównaniu z terapią za pomocą wstrzykiwaczy typu pen [14, 15]. Najnowsze badanie przeprowadzone w Szwecji wśród pacjentów z 25 letnim czasem trwania cukrzycy wykazało, że pacjenci leczeni za pomocą OPI, w porównaniu z osobami leczonymi za pomocą wstrzykiwaczy typu pen, mają o 5% mniejsze ryzyko

wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego i śmiertelności [16]. Podstawą bezpiecznego stosowania tej metody leczenia i uzyskania dobrego wyrównania cukrzycy jest programowa edukacja [17].

3. Aktywność fizyczna w cukrzycy typu 1

Przez wiele lat po odkryciu insuliny uznawano, że wysiłek fizyczny stanowi zagrożenie dla chorych na cukrzycę. Dopiero w 1986 roku LaPorte i wsp. opublikowali wyniki badań oceniających wpływ wysiłku fizycznego na rozwój przewlekłych powikłań, na podstawie których wysunięto ostrożny wniosek, że aktywność fizyczna u osób z cukrzycą typu 1 nie wydaje się mieć negatywnego wpływu na zdrowie, a może wręcz wpływać korzystnie [18].

Dostępne w XXI wieku dowody naukowe oraz wieloletnie doświadczenie kliniczne wskazują na liczne korzyści wynikające z aktywnego fizycznie stylu życia osób z cukrzycą. Aktualnie w grupie chorych na cukrzycę typu 1, wielu uprawia regularnie sport, a część z nich robi to wyczynowo. Osoba aktywna sportowo z cukrzycą typu 1 wymaga bardzo precyzyjnego dawkowania insuliny oraz dużej wiedzy i umiejętności interpretacji zjawisk metabolicznych zachodzących w organizmie podczas treningu fizycznego. Dlatego też u sportowców z cukrzycą, konieczne jest prowadzenie indywidualnej edukacji i dostosowanie indywidualnego modelu leczenia do wymagań uprawianej dyscypliny sportowej.

Wykazano, że w populacji osób z cukrzycą systematyczna aktywność fizyczna poprawia wydolność organizmu, zmniejsza insulinooporność i dobowe zapotrzebowanie na insulinę. Korzystnie wpływa również na profil lipidowy i ciśnienie tętnicze krwi oraz poprawia funkcję śródbłónka. Ponadto sprzyja polepszeniu samopoczucia [19]. W badaniach klinicznych wykazano, że u aktywnych fizycznie osób z cukrzycą istnieje mniejsze ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, mniejsze ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z jakiegokolwiek innej przyczyny [20, 21].

W badaniu EURODIAB w obserwacji prospektywnej wykazano, że umiarkowany i intensywny wysiłek fizyczny podejmowany co najmniej 1 raz w tygodniu zmniejsza ryzyko zgonu o prawie 40%: niezależnie od płci, wieku, BMI, palenia papierosów, spożywania alkoholu, sposobu żywienia czy obecności przewlekłych powikłań cukrzycy [22]. Istnieją przesłanki sugerujące korzystny wpływ wysiłku fizycznego na funkcję komórek beta i jego rolę w zapobieganiu powikłaniom mikroangiopatycznym cukrzycy, osteoporozie i nowotworzeniu [19].

Na co dzień jednak, przed sportowcami z cukrzycą stawiane są bariery. Nie uzyskują oni często zgody na uprawianie sportu w klubach. W wielu przypadkach, lekarze medycyny sportowej lub lekarze medycyny pracy wyrażają taką zgodę dopiero po otrzymaniu pozytywnej opinii diabetologów. Opracowano też skalę BAPAD-1 (Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes), która określa trudności w podjęciu aktywności fizycznej przez osoby z cukrzycą typu 1 [23]. Kwestionariusz obejmuje pytania dotyczące obawy przed hipoglikemią, hiperglikemią, ryzyko kontuzji, niską wydolność fizyczną, jak również strach przed incydentami sercowo-naczyniowymi [24].

4. Sport w cukrzycy typu 1

Aktualnie cukrzyca typu 1 nie powinna być barierą dla uprawiania sportu wyczynowego, trenowania w klubach sportowych jak również podjęcia studiów na wyższych uczelniach (Akademiach Wychowania Fizycznego). Osoby z cukrzycą typu 1 uprawiają sport wyczynowo i rywalizują ze zdrowymi zawodnikami na poziomie międzynarodowym. Aktualnie znani są na całym świecie (w tym również w Polsce), sportowcy będący medalistami igrzysk olimpijskich i mistrzostw świata. Niezależnie od dyscypliny sportowej, osoby te wymagają zgody i akceptacji lekarza medycyny sportowej oraz opinii lekarza diabetologa. Dodatkowo wymagane jest zaświadczenie dla Światowej Agencji Antydopingowej (WADA-World Anti-Doping Agency) o leczeniu insuliną, ponieważ hormon ten znajduje się na liście substancji zakazanych [25].

Sportowcy wyczynowi trenują w sposób systematyczny. Przeprowadzane treningi siłowe i wytrzymałościowe mogą mieć intensywność małą, umiarkowaną, dużą i maksymalną. Proporcje stosowanych rodzajów treningu zależą od uprawianej dyscypliny sportowej, jak również ulegają zmianie w trakcie sezonu. Treningi interwałowe oraz większość dyscyplin sportowych opartych o współzawodnictwo, wiążą się często z wysiłkiem o bardzo dużej intensywności a nawet wysiłkiem maksymalnym. Z doświadczeń sportowców wyczynowych z cukrzycą typu 1 wynika, że u wielu z nich po intensywnym wysiłku fizycznym występuje hiperglikemia. Nie powoduje to jednak dekompensacji cukrzycy, czy też kwasicy ketonowej. Treningi o dużej intensywności sprzyjają również dużym wahaniom glikemii. Zwłaszcza wzrastać może częstość hipoglikemii po kilku godzinach od ich zakończenia.

Naukowe towarzystwa diabetologiczne nie stworzyły dotychczas precyzyjnych zaleceń dla sportowców wyczynowych. Nadal trwają badania, które mają na celu lepsze

dopasowanie dawek insuliny do treningu oraz ilości spożywanych węglowodanów. Monitoruje się w nich również częstość występowania ostrych powikłań cukrzycy oraz bezpieczeństwo pacjentów z cukrzycą podczas intensywnej aktywności fizycznej.

5. Wpływ uprawiania sportu na glikemię w cukrzycy typu 1

Dotychczas publikowane prace na temat wpływu uprawiania sportu na wyrównanie metaboliczne cukrzycy typu 1 są niejednoznaczne. Dotyczy to szczególnie efektów leczenia ocenianych za pomocą wartości glikowanej hemoglobiny (HbA1c). Bezpośredni wpływ aktywności fizycznej na glikemię zależy od wielu czynników, a końcowym efektem może być zarówno hipoglikemia, jak i hiperglikemia. Zmiana glikemii zależy od rodzaju wysiłku fizycznego i jego intensywności. Hipo- i hiperglikemie bardzo często powodowane są błędami pacjentów i brakiem podstawowej wiedzy w zakresie działania insuliny, diety i samokontroli glikemii.

Przyczyny hipoglikemii indukowanej aktywnością fizyczną:

- zwiększenie wrażliwości tkanek na działanie insuliny
- resynteza glikogenu w wątrobie i mięśniach
- brak redukcji dawki insuliny
- nie uwzględnienie przyspieszonej absorpcji insuliny z tkanki podskórnej
- absorpcja insuliny z depozytów tkanki podskórnej
- niewłaściwy skład posiłku przed wysiłkiem fizycznym
- brak spożywania dodatkowych porcji węglowodanów podczas uprawiania sportu
- wznowienie treningów po dłuższej przerwie

Przyczyny hiperglikemii indukowanej aktywnością fizyczną:

- za mała dawka insuliny względem potrzeb organizmu
- wyłączenie osobistej pompy insulinowej na zbyt długi okres czasu
- spożycie zbyt dużej porcji węglowodanów w związku z aktywnością fizyczną
- mniejsza aktywność fizyczna aniżeli zaplanowana
- wysoki poziom stresu, współzawodnictwo
- wysiłek beztlenowy
- wysiłek o dużej intensywności [26].

Wysiłek tlenowy (wytrzymałościowy) jest najczęściej zalecany osobom z cukrzycą. Powoduje on obniżenie glikemii podczas wykonywania ćwiczeń nawet do kilkunastu godzin po jego zakończeniu. Przeciwnie trening beztlenowy o dużej intensywności u osób z

cukrzycą typu 1 jest bardzo często przyczyną występowania hiperglikemii bezpośrednio po jego zakończeniu.

Hiperglikemia spowodowana jest zwiększonym wydzielaniem adrenaliny, noradrenaliny, kortyzolu, i glukagonu oraz hormonu wzrostu. Porównując aktywność fizyczną o umiarkowanej intensywności na poziomie 60% VO_{2max} trwającą 30 minut z treningiem przerywanym 4-sekundowymi okresami bardzo intensywnego wysiłku 90% VO_{2max} wykazano, że obniżenie wartości glikemii było istotnie mniejsze podczas ćwiczeń o dużej intensywności, mimo wykonania przez mięśnie pracy o większym wydatku energetycznym [27]. W innych badaniach stwierdzono, że maksymalny sprint trwający 10 s. może powodować wzrost glikemii [28]. Dodatkowo zmienność osobnicza opisywanych zjawisk wymusza indywidualizację zaleceń w zakresie insulinoterapii i diety oraz systematyczną edukację.

Wpływ uprawiania sportu na glikemię zależy w dużej mierze również od sposobu podawania insuliny. Znacznie większe możliwości dopasowania dawki insuliny do potrzeb treningowych mają pacjenci leczeni przy pomocy osobistej pompy insulinowej niż przy pomocy wstrzykiwaczy typu pen. Część osób leczonych przy pomocy OPI korzysta dodatkowo z systemu ciągłego monitorowania glikemii (CGM), które zmniejsza ryzyko hipoglikemii indukowanej wysiłkiem fizycznym [29, 30].

6. Energetyka wysiłku fizycznego

Wysiłek fizyczny to proces fizjologiczny angażujący czynny układ ruchu, układ krążenia oraz oddechowy w trakcie, którego następuje wydatek energii czerpanej z procesów metabolicznych. Aktywność fizyczna możliwa jest dzięki pracy mięśni szkieletowych. Wysiłek fizyczny jest podstawowym fizjologicznym aktywatorem kinazy białkowej aktywowanej adenozynomonofosforanem (AMPK). AMPK jest głównym enzymem odpowiedzialnym za utrzymanie równowagi energetycznej na poziomie komórki jak też całego organizmu. Zużycie ATP (ATP-adenozynotrifosforan) w komórkach podczas aktywności fizycznej powoduje wzrost stosunku AMP/ATP (AMP-adenozynomonofosforan) i w następstwie aktywację AMPK. Wzrost aktywności tego enzymu w mięśniach prowadzi do zwiększonego zużycia glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych, nasilenia glikolizy i tlenowych przemian mitochondrialnych [31]. Znajomość procesów fizjologicznych generowanych przez trening fizyczny, szczególnie w kontekście

metabolizmu węglowodanów i zmian hormonalnych pozwala w sposób racjonalny zwiększyć efektywność i bezpieczeństwo terapii u aktywnych osób z cukrzycą.

Podstawowym nośnikiem energii w komórkach, w tym także komórkach mięśniowych jest ATP. Jego zawartość w komórkach jest stosunkowo mała, dlatego musi on być stale odnawiany. Szybkość zużycia ATP warunkowana jest pracą mięśniową. W czasie znacznego wysiłku fizycznego szybkość zużycia ATP wynosi około 0.5 kg/minutę. Najszybszym mechanizmem odbudowy ATP jest jego regeneracja przy udziale fosfokreatyny. Jednak zawartość fosfokreatyny w mięśniach jest ograniczona. Dla podtrzymania aktywności mięśniowej ATP jest także odtwarzany z przemian glukozy, wolnych kwasów tłuszczowych oraz w mniejszym stopniu z ketokwasów i aminokwasów. Substratem energetycznym dla pracujących mięśni jest glukoza pochodząca z pożywienia oraz procesów glikogenolizy i glukoneogenezy oraz uwalniane podczas lipolizy kwasy tłuszczowe [32,33,34].

Wykorzystanie podczas wysiłku fizycznego źródeł energii z węglowodanów i tłuszczów zależy od wielu czynników, wśród których należy wymienić objętość i intensywność treningu. Objętość treningu jest wypadkową częstotliwości i czasu jego trwania. Dla przemian metabolicznych w trakcie wysiłku fizycznego istotne znaczenie mają również stopień wytrenowania, wiek, płeć, rodzaj treningu i aktualnie stosowana dieta.

Czynnikami, które wpływają na większe wykorzystanie węglowodanów, oprócz intensywności treningu, są płeć męska, dieta niskotłuszczowa, małe stężenie wolnych kwasów tłuszczowych. Energia, podczas wysiłku wytrzymałościowego (rytmiczne powtarzanie ćwiczeń związane ze zwiększonym poborem tlenu tzw. wysiłek aerobowy) o umiarkowanej intensywności, jest uzyskiwana z metabolizmu tłuszczu w większym stopniu niż podczas treningów krótkotrwałych i intensywnych. Proces spalania kwasów tłuszczowych wymaga dostępności tlenu. Najkorzystniejsze warunki tlenowe panują w czasie wysiłku o małej i średniej intensywności.

Aktywność fizyczna na bazie energii pochodzącej z fosfokreatyny, przemian glukozy i kwasów tłuszczowych jest korzystna metabolicznie. Jednak w sytuacjach braku glikogenu w mięśniach i wątrobie na skutek głodzenia lub zbyt długiego i wyczerpującego wysiłku fizycznego organizm zmuszony jest pozyskiwać ATP z białek. Zjawisko to jest niekorzystne dla zdrowia, szczególnie u osób z cukrzycą [31].

Przemiany metaboliczne w trakcie wysiłku fizycznego uzasadniają więc potrzebę zwiększonego dowozu węglowodanów. Glukoza to nie tylko bezpośrednie źródło energii, ale także element niezbędny do wydajnego spalania kwasów tłuszczowych („tłuszcze spalają się w ogniu węglowodanów”). Zbyt niska podaż węglowodanów w diecie zakłóca metabolizm kwasów tłuszczowych i powodować może nadmierny rozpad białek mięśniowych.

Przemiany metaboliczne podlegają kontroli hormonalnej. Wpływ na procesy energetyczne mają oprócz insuliny takie hormony jak katecholaminy, glukagon, glikokortykosteroidy i hormon wzrostu. Zmiany w zakresie sekrecji hormonów, jakie obserwowane są podczas aktywności fizycznej polegają m.in. na zwiększeniu sekrecji hormonu wzrostu, prolaktyny, hormonu tyreotropowego (TSH), adrenokortykotropowego (ACTH) i kortyzolu, aldosteronu, katecholamin, testosteronu, hormonu antydiuretycznego (ADH), glukagonu i endorfin oraz zmniejszeniu sekrecji insuliny. Progowe obciążenie fizyczne indukujące powyższe zmiany endokrynne wynosi około 40% VO_{2max} . Część z wymienionych hormonów ma działanie przeciwne do insuliny i jest odpowiedzialna za wzrost glikemii powodowanej aktywnością fizyczną [35].

7. Wysiłek aerobowy i anaerobowy

Miarą intensywności treningu fizycznego jest maksymalne tempo pobierania tlenu (VO_{2max}). Parametr ten oraz próg mleczanowy charakteryzują wydolność fizyczną. W praktyce sportowej obciążenie określone powyższymi parametrami wyraża się częstością skurczów serca a pomiar tętna jest najprostszym sposobem kontroli intensywności aktywności fizycznej [36].

Wysiłek aerobowy (tlenowy) to wysiłek, podczas którego zachodzą tlenowe przemiany metaboliczne dostarczające ATP. Wysiłek tlenowy jest najczęściej wysiłkiem wytrzymałościowym.

Wysiłek anaerobowy (beztlenowy) definiowany jest jako wysiłek, podczas którego tlenowe przemiany metaboliczne są wspomagane przemianami beztlenowymi. Dotyczy to dyscyplin sportowych, w których maksymalny wysiłek fizyczny wykonywany jest w jak najkrótszym czasie. Energia pochodzi z ATP, fosfokreatyny i glikolizy beztlenowej. Wiele dyscyplin (w szczególności opartych o współzawodnictwo) uprawianych przez młode osoby z cukrzycą typu 1, jak również niektóre rodzaje treningów, są związane z wykonywaniem

wysiłku beztlenowego. Podsumowanie różnic w zakresie fizjologii tlenowego i beztlenowego wysiłku fizycznego przedstawiono w tabeli 1.

	Wysiłek tlenowy	Wysiłek beztlenowy
Główne źródło energii	Tłuszcz	Głukoza
Mleczany we krwi	Brak kumulacji	Kumulacja
Intensywność wysiłku	Niska i umiarkowana	Znaczna ($\text{VO}_{2\text{ max.}} > 75\%$)
Przykłady	Spacer z prędkością 5-6 km/h, marszobieg, jazda na rowerze nie powodująca zmęczenia, wolne pływanie	Konkurencje sprinterskie – bieganie, jazda na rowerze, wiosłowanie, pływanie. Sporty walki

Tabela 1. Charakterystyka wysiłku tlenowego i beztlenowego.

8. Maksymalny wysiłek fizyczny

Jednym ze sposobów charakterystyki wysiłku fizycznego jest określenie jego intensywności. Niemal każda aktywność fizyczna może okazać się wysiłkiem maksymalnym, a zależeć to będzie od wydolności fizycznej. Wydolność fizyczna określa zdolność organizmu do wykonywania wysiłku fizycznego w szerokim zakresie intensywności i czasu jego trwania - od długotrwałego wysiłku o niewielkiej intensywności do wysiłku o umiarkowanej lub maksymalnej intensywności. Wydolność fizyczna zależy od: energetyki danego wysiłku fizycznego (przemiany aerobowe, anaerobowe lub mieszane), płci, budowy somatycznej organizmu, koordynacji nerwowo-mięśniowej (szybkość, dynamika i siła, umiejętności techniczne), psychiki zawodnika, oraz właściwości termoregulacyjnych i gospodarki wodno-elektrolitowej. Intensywność i czas wysiłku determinują mechanizmy i źródła energii, które będą wykorzystane do pracy mięśni. Od stopnia wykorzystania węglowodanów, tłuszczu i białek będzie zależała zmienność glikemii u sportowców z cukrzycą typu 1 nie tylko w trakcie trwania wysiłku, ale również przez okres co najmniej 24 godzin po jego zakończeniu [37].

Ze względu na wielkość zapotrzebowania organizmu na tlen, a tym samym drogi pozyskiwania energii dla pracy mięśni, wyróżnia się:

- wysiłki maksymalne, w których zapotrzebowanie pracujących mięśni na tlen jest równe indywidualnej wartości $\text{VO}_{2\text{ max.}}$,
- wysiłki supramaksymalne, gdzie zapotrzebowanie pracujących mięśni na tlen przekracza $\text{VO}_{2\text{ max.}}$,

- wysiłki submaksymalne, gdzie zapotrzebowanie pracujących mięśni na tlen jest mniejsze niż VO_{2max} [38]

Wysiłkiem o maksymalnej intensywności określa się wysiłek związany z poborem tlenu powyżej VO_{2max} oraz osiągnięciem progu mleczanowego. Aktywność sportowa o dużej i maksymalnej intensywności nie są aktualnie przeciwwskazane u osób z cukrzycą typu 1 pod warunkiem braku występowania przewlekłych zaawansowanych powikłań cukrzycy. Wiele dyscyplin sportowych, podczas których wykonywane są sprinty, np. piłka nożna i ręczna, koszykówka, wioślarstwo, kolarstwo mogą powodować u pacjentów z cukrzycą hiperglikemię. Wydatek energetyczny jest jednak znacznie większy niż podczas aktywności o umiarkowanej i niskiej intensywności, dlatego w godzinach późniejszych wzrasta ryzyko hipoglikemii [39]. Dane literaturowe oraz zalecenia towarzystw diabetologicznych podkreślają, że wysiłki fizyczne o dużej intensywności mogą powodować hiperglikemię, a nawet dekompensację cukrzycy typu 1 w postaci cukrzycowej kwasicy ketonowej. Związki ketonowe wytwarzane są w wątrobie. Podczas maksymalnego wysiłku proces ten nasilany jest przez zwiększone wydzielanie glukagonu [27].

9. Zalecenia dotyczące aktywności fizycznej dla osób z cukrzycą typu 1

Zalecenia kliniczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę określają zasady podejmowania wysiłku fizycznego [40]. Podkreśla się w nich znaczenie aktywności fizycznej jako integralnego elementu leczenia cukrzycy.

W zaleceniach podano informacje dotyczące ryzyka hipoglikemii i konieczności redukcji dawki insuliny. Przed planowanym wysiłkiem wskazana jest redukcja bolusa insuliny o 30-50% dawki insuliny szybko lub krótkodziałającej, której szczyt działania przypada na okres wysiłku lub wkrótce po jego zakończeniu. Zalecenia PTD nie uwzględniają redukcji dawki insuliny o przedłużonym czasie działania (insuliny „bazy”), natomiast u pacjentów leczonych przy pomocy osobistej pompy insulinowej zaleca się zmniejszenie wlewu podstawowego insuliny o 20%-80%, najlepiej 2 godziny przed jego rozpoczęciem. Oprócz redukcji dawki insuliny podczas wysiłku może być konieczne spożycie dodatkowo 20-30 gramów węglowodanów prostych na każde 30 minut jego trwania.

Wytyczne PTD określają także przeciwwskazania do podjęcia aktywności fizycznej. Należą do nich hiperglikemia powyżej 250 mg/dl i obecność cukromoczu z ketonurią.

Szczególnej ostrożności wymagają również zaawansowane przewlekłe powikłania cukrzycy, to jest retinopatia cukrzycowa proliferacyjna, nefropatia cukrzycowa, neuropatia autonomiczna oraz choroba niedokrwienna serca. Osobom z 15-letnim wywiadem cukrzycy typu 1 oraz pacjentom powyżej 35 roku życia, nawet przy braku jawnych klinicznie powikłań mikroangiopatycznych, przed rozpoczęciem treningu fizycznego należy wykonać spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne, echokardiografię i próbę wysiłkową. W zaleceniach PTD podkreśla się również, że bardzo intensywny wysiłek fizyczny może być przyczyną dekompensacji cukrzycy. Wysiłek bardzo intensywny określany jest w zaleceniach za pomocą pułapu tlenowego (VO_{2max}) $> 90\%$ [40].

Niemieckie Towarzystwo Diabetologiczne, opracowało zalecenia, w których szerzej omówiono elementy na jakie powinien zwrócić uwagę pacjent przygotowujący się do wysiłku fizycznego [41]. Zalecenia określają w sposób bardziej precyzyjny zasady spożywania dodatkowych porcji węglowodanów, zmian w dawkowaniu insuliny, prowadzenia samokontroli glikemii, jak również konieczność edukacji. Zalecenia te podkreślają, że pacjenci z cukrzycą typu 1 mogą uprawiać dowolne dyscypliny sportowe, również związane z wykonywaniem wysiłków o dużej intensywności, np. sporty walki. Dodatkowo zawarta jest w nich informacja o wykonywaniu krótkich sprintów przed, w trakcie i po wysiłku fizycznym w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA) zaleca 150 minut tygodniowo aktywności fizycznej o umiarkowanej intensywności (50-70% maksymalnego tętna). Osoby z cukrzycą typu 2 mogą, pod warunkiem braku przeciwwskazań, podejmować wysiłek oporowy. Trening siłowy w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 poprawia insulinowrażliwość w większym stopniu niż trening wyłącznie aerobowy. Informacja ta nie jest zawarta w odniesieniu do cukrzycy typu 1. Zgodnie z zaleceniami ADA treningi o dużej intensywności i aktywne uprawianie sportu w cukrzycy typu 1 nie są przeciwwskazane, pod warunkiem braku zaawansowanych przewlekłych powikłań cukrzycy [42].

W Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii od wielu lat zajmujemy się zagadnieniem sportu i cukrzycy. W oparciu o własne doświadczenia w leczeniu sportowców z cukrzycą typu 1 wypracowany został model działania, uwzględniający indywidualne potrzeby pacjenta. Istniejący deficyt wiedzy w zakresie tematu oraz praktyka kliniczna przyczyniły się do przeprowadzenia badań będących podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej.

II. CEL PRACY

Celem pracy była ocena glikemii oraz bezpieczeństwa metabolicznego w trakcie i po maksymalnym wysiłku fizycznym u mężczyzn z cukrzycą typu 1.

Postanowiono porównać w wyżej wymienionym aspekcie:

- dwa sposoby realizacji metody intensywnej czynnościowej insulinoterapii przy użyciu osobistej pompy insulinowej oraz wstrzykiwaczy typu PEN;
- konieczność redukcji bądź nie bolusa insuliny przed wystandaryzowanym posiłkiem węglowodanowym poprzedzającym maksymalny wysiłek fizyczny.

III. PACJENCI I METODY

1. Grupa badana

Do badań zostało włączonych 29 mężczyzn w wieku $25,3 \pm 5,1$ lat z czasem trwania cukrzycy $10,3 \pm 3,2$ lat leczonych od rozpoznania cukrzycy metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii, będących pod opieką Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu i spełniających następujące kryteria.

Kryteria włączenia do badania.

1. Cukrzyca typu 1 trwająca od 5 do 15 lat, leczona od co najmniej 3 miesięcy metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii przy pomocy osobistej pompy insulinowej lub wstrzykiwaczy typu pen.
2. Wiek 18 - 35 lat.
3. Płeć męska.
4. Brak innych istotnych chorób towarzyszących.
5. Wynik badania echokardiograficznego i spirometrycznego w zakresie normy.
6. Brak hipoglikemii poniżej 60mg/dl oraz acetonurii i cukromoczu w dniu badania.
7. Glikowana hemoglobina (HbA1c) mniejsza lub równa 8,5 %.
8. Świadoma zgoda pacjenta na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia z badania.

1. Obecność zaawansowanych przewlekłych powikłań cukrzycy: retinopatia przedproliferacyjna, retinopatia proliferacyjna, makulopatia cukrzycowa, neuropatia, cukrzycowa choroba nerek w stadium III-V przewlekłej choroby nerek.
2. Dekompensacja metaboliczna cukrzycy (ciężka hipoglikemia, kwasica cukrzycowa ketonowa) w ciągu ostatnich 10 dni.
3. Istotne schorzenia w zakresie układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i narządu ruchu.
4. Glikemia przed wystandaryzowanym posiłkiem wyższa niż 200 mg/dl (11,1 mmol/l) lub poniżej 60 mg/dl (3,3 mmol/l) lub niższa niż 70 mg/dl (3,8 mmol/l) z towarzyszącymi objawami hipoglikemii.

5. Glikemia po posiłku wyższa 250 mg/dl (13,8 mmol/l) oraz obecność ciał ketonowych we krwi.

6. BMI większe lub równe 30 kg/m².

Wszyscy badani deklarowali nieregularne uprawianie sportu amatorskiego. Żaden z badanych nie palił papierosów. Charakterystykę grupy badanej przedstawiono w tabeli 2.

	Wartość	Min	Max
Wiek [lata]	25,3 ± 5,1	18	34
Czas trwania DMT1 [lata]	10,3 ± 3,2	5	15
Wlew podst./"baza" [j./kg m.c.]	0,24 ± 0,06	0,1	0,34
Masa ciała [kg]	80 ± 8,0	65	97
Wzrost [cm]	181 ± 6	168	196
BMI [kg/m ²]	24,3 ± 2,1	20,1	28,0
RR sk. [mmHg]	119 ± 9	110	140
RR rozk. [mmHg]	76 ± 8	60	90
HbA1c [%]	7,1 ± 0,6	6,0	8,5
Cholesterol całkowity [mg/dl]	186 ± 38	131	260
HDL [mg/dl]	61 ± 12	42	86
LDL [mg/dl]	112 ± 34	63	183
TAG [mg/dl]	86 ± 29	51	178

Tabela 2. Charakterystyka grupy badanej. Wyniki przedstawiono jako wartość średnią z odchyleniem standardowym oraz wartość minimalną i maksymalną (średnia ± SD).

W ocenianej grupie 15 mężczyzn leczonych było przy pomocy osobistej pompy insulinowej (grupa OPI), a u 14 mężczyzn insulinoterapia prowadzona była przy użyciu wstrzykiwaczy typu pen (grupa PEN). W grupie PEN siedmiu badanych stosowało długodziałający analog insuliny (glargina), w tym cztery osoby w jednym wstrzyknięciu wieczornym. Siedmiu pacjentów stosowało insulinę NPH w dwóch wstrzyknięciach. Grupy pacjentów leczonych za pomocą osobistej pompy insulinowej oraz przy pomocy wstrzykiwaczy typu pen nie różniły się istotnie statystycznie w zakresie ocenianych parametrów. Badanie miało charakter dynamiczny, co uzasadnia względnie mało liczną grupę badaną.

Charakterystykę grup OPI i PEN przedstawiono w tabeli 3.

	PEN (n 14)	OPI (n 15)	P
Wiek [lata]	26,9 ± 4,5	23,7 ± 5,1	0,08
Czas trwania DMT1 [lata]	10,4 ± 2,6	10,2 ± 3,7	0,90
Wlew podst./"baza" [j./kg m.c.]	0,22 ± 0,06	0,25 ± 0,05	0,14
Masa ciała [kg]	80,2 ± 6,1	79,6 ± 9,6	0,84
Wzrost [cm]	182 ± 7	180 ± 6	0,60
BMI [kg/m ²]	24,3 ± 2,1	24,4 ± 2,3	0,93
RR sk. [mmHg]	120 ± 9	119 ± 8	0,76
RR rozk. [mmHg]	75 ± 9	77 ± 7	0,64
HbA1c [%]	7,1 ± 0,7	7,0 ± 0,4	0,53
Cholesterol całkowity [mg/dl]	189 ± 39	185 ± 39	0,83
HDL[mg/dl]	63 ± 12	60 ± 12	0,56
LDL [mg/dl]	116 ± 34	110 ± 34	0,64
TAG [mg/dl]	88 ± 27	84 ± 32	0,73

Tabela 3. Charakterystyka podgrup PEN i OPI. Wyniki przedstawiono jako wartość średnią z odchyleniem standardowym oraz wartość minimalną i maksymalną (średnia ± SD).

2. Metodologia.

W pierwszych dwóch dniach przed wykonaniem testu, u wszystkich badanych przeprowadzono szczegółową ocenę kliniczną tzn. badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz badania dodatkowe celem oceny obecności przewlekłych powikłań cukrzycy. Poza tym wykonano test sprawdzający dawkę insuliny „bazy” (preparatu insuliny o przedłużonym czasie działania) w grupie PEN oraz prawidłowe ustawienie wlewu podstawowego insuliny w grupie pacjentów leczonych za pomocą OPI. Przed włączeniem do badania przeprowadzono również spoczynkowe przezkątowe badanie echokardiograficzne, spirometrię oraz wykonano badania laboratoryjne niezbędne do kwalifikacji. Pacjentom

podłączono system ciągłego monitorowania glikemii (CGM - Continuous Glucose Monitoring) - Guardian Real Time firmy Medtronic.

U wszystkich zakwalifikowanych osób wykonano 2 razy progresywny test wysiłkowy o maksymalnej intensywności (maksymalny test wysiłkowy) na bieżni ruchomej h/p/cosmos para graphics® (wg protokołu opracowanego na potrzeby badania - tabela 4). Pomiędzy dwoma testami pacjenci mieli jeden dzień przerwy.

Czas [min.]	Prędkość [km/h]
1-3 min.	3 km/h
3-5 min.	3 km/h
5-7 min.	5 km/h
7-9 min.	7 km/h
9-11 min.	9 km/h
11-18	10 km/h
>18 min.	11 km/h

Tabela 4. Protokół testu wysiłkowego na bieżni ruchomej.

Pacjenci rozpoczynali test wysiłkowy od marszu z prędkością 3 km/h. Prędkość przesuwu bieżni ruchomej wzrastała co 3 minuty. Wszyscy badani kończyli test wysiłkowy z maksymalną prędkością przesuwu bieżni 11 km/h. Badania wysiłkowe prowadzono aż do momentu odczuwania przez pacjenta subiektywnego maksymalnego zmęczenia wg skali Borga (tabela 5). Podczas próby u wszystkich badanych częstotliwość rytmu serca nie była mniejsza niż 85% limitu tętna (LT) dla wieku, który obliczono ze wzoru $LT = 220 - \text{wiek}$.

Skala 0-20	Skala 0-10	% HR max	Charakterystyka	Przykład dla przeciętnie sprawnej osoby
6	0	<35	Bez wysiłku	Oglądanie TV
9	1		Bardzo lekki	
11	2	35-54	Lekki	Marsz w normalnym tempie
12	3	55-69	Umiarkowany	
13	4		Dość ciężki	Dynamiczny Marsz
14		70-89		
15	5		Ciężki	Wysiłek, w którym oddychasz b. szybko i czujesz bicie serca
16	6			
17	7	≥90	Bardzo ciężki	Wysiłek, który ledwo jesteś w stanie wykonać
19	9		Ekstremalnie ciężki	Finisz biegu na średnim dystansie
20	10	100	Maksymalny	

Tabela 5. Skala subiektywnego odczuwania wysiłku według Borga.

Każdy maksymalny test wysiłkowy rozpoczynano w 90 minucie od spożycia wystandaryzowanego posiłku, przygotowanego przez wykwalifikowanego dietetyka, zawierającego 9 wymienników węglowodanowych (WW). Posiłek ten składał się z 90 gramów węglowodanów (makaron tego samego producenta - 5 WW, sos tego samego producenta - 2 WW, banan - 2 WW).

Celem weryfikacji zaleceń dotyczących insulinoterapii związanej z wysiłkiem fizycznym w protokole badania uwzględniono dwie sytuacje kliniczne: pierwsza, gdy uczestnik badania,

zgodnie z wytycznymi PTD, dokonywał redukcji bolusa przedposiłkowego insuliny oraz druga, gdy nie umniejszał wyliczonej dawki insuliny podawanej przed posiłkiem.

W jednym dniu bolus insuliny przed posiłkiem był zredukowany o 30% (grupa REDUKCJA), a w drugim dniu przed spożyciem posiłku pacjenci nie redukowali bolusa insuliny (grupa BRAK REDUKCJI). Kolejność wyboru jednej z dwóch metod przygotowania osoby do maksymalnego wysiłku fizycznego (redukcja lub brak redukcji) była losowa.

Glikemie monitorowano za pomocą glukometru (Contour TS Bayer HealthCare Diabetes Care) w odstępach 10 minutowych podczas testu, następnie co 1 godzinę przez kolejnych 6 godzin oraz za pomocą systemu ciągłego monitorowania glikemii.

W trakcie wysiłku i w czasie 6 godzinnej obserwacji po nim pacjenci spożywali 2 wymienniki węglowodanów prostych jeżeli zmierzona glikemia była niższa niż 70 mg/dl (3,8 mmol) i występowały objawy hipoglikemii lub gdy glikemia była niższa niż 60 mg/dl (3,3 mmol) nawet przy braku odczuwanych przez pacjenta objawów.

Obecność ketonów we krwi włosniczkowej była kontrolowana za pomocą testów paskowych i glukometru (Optium Xido Abbott Laboratories) przed i po teście wysiłkowym oraz po 6 godzinach obserwacji. Za wartość referencyjną przyjęto stężenie $< 0,6$ mmol/l.

Do oznaczenia mleczanów została pobrana trzy razy krew żylna w ilości nie większej niż 10 ml na początku i na końcu maksymalnego testu wysiłkowego oraz po 6 godzinach obserwacji. Za wartość referencyjną przyjęto stężenie $\leq 2,2$ mmol/l.

W trakcie 6 godzinnej obserwacji po wysiłku pacjenci przebywali w oddziale i ograniczali do minimum aktywność fizyczną. Schemat badania przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Schemat badania.

Punkty końcowe badania

Dla potrzeb badania zdefiniowano cztery pojedyncze i jeden złożony punkty końcowy:

Pojedyncze punkty końcowe

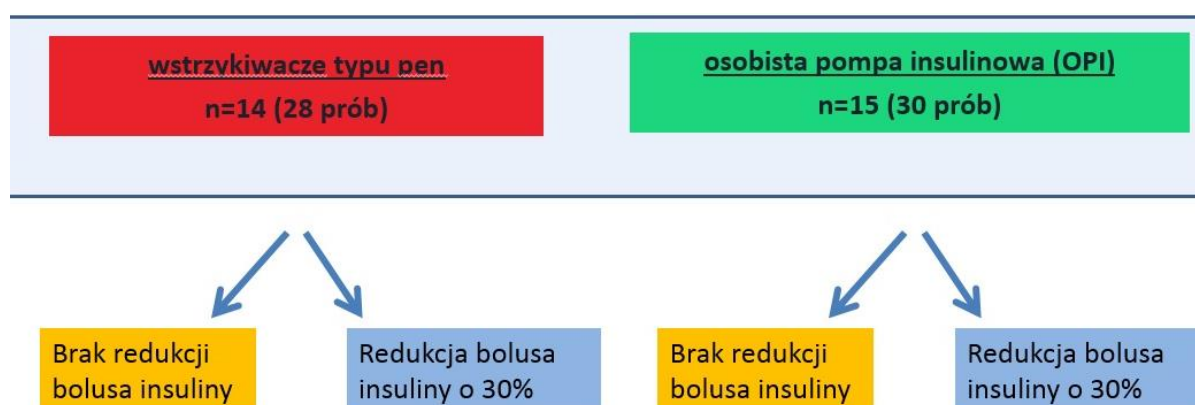
- wystąpienie epizodu hipoglikemii <70 mg/dl (3,8 mmol/l) podczas testu wysiłkowego i 6 godzinnej obserwacji
- hiperglikemia ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) podczas testu wysiłkowego i 6 godzinnej obserwacji
- stężenie mlekoczanów we krwi $> 2,2$ mmol/l po 6 godzinnej obserwacji
- ketonemia $\geq 0,6$ mmol/l po 6 godzinnej obserwacji

Złożony punkt końcowy

- wystąpienie, któregokolwiek z wyżej wymienionych powikłań tj. hipoglikemii i/lub hiperglikemii i/lub podwyższonego stężenia mleczanów we krwi i/lub ketonemii zdefiniowanych jako pojedyncze punkty końcowe.

Podgrupy badania

Do analizy statystycznej wyodrębniono podgrupy z redukcją bolusa insuliny i bez redukcji przed maksymalnym wysiłkiem w grupach OPI i PEN (rycina 2)



Rycina 2. Podgrupy badania.

Badania laboratoryjne

Oznaczenia biochemiczne wykonano w laboratorium Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei w Poznaniu. Odsetek glikowanej hemoglobiny (HbA1c) oznaczono certyfikowaną przez NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) turbidymetryczną metodą immunoinhibicyjną za pomocą testu Tina-quant Hemoglobin A1c Gen. 3 w aparacie Roche Cobas C 311. Stężenie mleczanów we krwi oceniono testem kalometrycznym Lactate Gen. 2 z użyciem aparatu Roche Cobas C 311.

3. Analiza statystyczna wyników

Analizy statystycznej wyników dokonano za pomocą programu Statistica PL wersja 8.0. Normalność rozkładu wyników oceniono testem Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lillieforsa. Z uwagi, iż analizowane parametry miały rozkład normalny, do dalszych analiz użyto testów parametrycznych. Wyniki przedstawiono jako liczebności i procenty oraz jako średnie i odchylenia standardowe (SD). W przypadku zmiennych numerycznych różnice pomiędzy podgrupami analizowano z zastosowaniem testu t-Studenta. Różnice w zakresie danych jakościowych oceniono testem Chi². Celem oceny wpływu rodzaju stosowanej terapii na wystąpienie złożonego punktu końcowego (definiowanego jako pojawienie się w trakcie badania jednego lub więcej z takich parametrów jak: glikemia ≥ 300 mg/dl lub < 70 mg/dl lub ketonemia ≥ 0.6 mmol/l lub stężenie mleczanów we krwi > 2.2 mmol/l) do analizy użyto modelu regresji logistycznej. Za znamienne statystycznie przyjęto $p < 0.05$.

IV. WYNIKI

1. Porównanie grup pacjentów leczonych przy użyciu wstrzykiwaczy (PEN) i osobistej pompy insulinowej (OPI).

1.1 Dystans oraz czas trwania progresywnego testu wysiłkowego do osiągnięcia maksymalnego zmęczenia

Obydwie grupy badane nie różniły się istotnie statystycznie w zakresie średniego przebytego dystansu oraz czasu maksymalnego wysiłku fizycznego (tabela 6). W obliczeniach statystycznych uwzględniono obie próby wykonane przez wszystkich pacjentów.

	PEN n =14 (28 prób)	OPI n =15 (30 prób)	P
Dystans [m]	4500 ± 1400	4473 ± 1559	0,94
Czas testu [min.]	31 ± 8	31 ± 8	0,89

Test t-Studenta

Tabela 6. Dystans oraz czas trwania maksymalnego wysiłku w grupach PEN i OPI (średnia ± SD).

1.2 Glikemie mierzone za pomocą glukometru.

Glikemie oceniane za pomocą glukometru podczas maksymalnego wysiłku fizycznego były istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów leczonych za pomocą OPI: na początku testu oraz w 10 i 20 minucie jego trwania. W zakresie średnich glikemii nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po zakończenia wysiłku fizycznego. Średnie różnice glikemii na początku i na końcu testu (delta) były istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów z OPI (tabela 7).

Glikemia	PEN n =14 (28 prób)	OPI n =15 (30 prób)	P
Przed posiłkiem [mg/dl]	134 ± 40	146 ± 48	0,31
90min po posiłku - Start test [mg/dl]	153 ± 50	190 ± 47	0,006
10 min. [mg/dl]	142 ± 52	181 ± 54	0,007
20 min. [mg/dl]	114 ± 48	141 ± 47	0,04
Koniec [mg/dl]	110 ± 36	118 ± 50	0,43
Delta test [mg/dl] (start-koniec)	39 ± 44	71 ± 50	0,015

Test t-Studenta

Tabela 7. Glikemie mierzone za pomocą glukometru w grupach PEN i OPI (średnia ± SD).

1.3 Glikemie oceniane za pomocą systemu CGM podczas maksymalnego wysiłku fizycznego.

Średnie glikemie monitorowane za pomocą CGM nie różniły się istotnie statystycznie w grupach PEN i OPI (tabela 8).

	PEN n =14 (28 prób)	OPI n =15 (30 prób)	P
Średnia z testu [mg/dl]	151 ± 41	182 ± 58	0,023

Test t-Studenta

Tabela 8. Glikemie oceniane za pomocą CGM podczas maksymalnego wysiłku w grupach PEN i OPI (średnia ± SD).

1.4 Glikemie monitorowane za pomocą glukometru przez 6 h po wysiłku.

Glikemie oceniane za pomocą glukometru przez 6 godzin po zakończeniu maksymalnego wysiłku fizycznego nie różniły się istotnie statystycznie w obu grupach (tabela 9). Średnie wartości glikemii wzrastały w kolejnych godzinach obserwacji (tabela 9a i 9b).

Glikemia	PEN n =14 (28 prób)	OPI n =15 (30 prób)	P
0 min. [mg/dl]	110 ± 36	118 ± 46	0,43
30 min. [mg/dl]	116 ± 31	127 ± 35	0,23
1 godz. [mg/dl]	150 ± 32	155 ± 49	0,65
2 godz. [mg/dl]	159 ± 41	170 ± 59	0,42
3 godz. [mg/dl]	162 ± 44	178 ± 78	0,33
4 godz. [mg/dl]	179 ± 56	190 ± 80	0,56
5 godz. [mg/dl]	186 ± 67	182 ± 77	0,82
6 godz. [mg/dl]	203 ± 70	178 ± 74	0,19
Delta [mg/dl]	152 ± 96	121 ± 103	0,24

Test t-Studenta

Tabela 9a. Glikemie monitorowane za pomocą glukometru przez 6 godzin po wysiłku w grupach PEN i OPI (średnia ± SD).

	Glikemia - początek obserwacji	Glikemia - koniec obserwacji	P
PEN n =14 (28 prób)	110 ± 36	203 ± 70	<0,0001
OPI n =15 (30 prób)	118 ± 46	178 ± 74	0,0003

Test t-Studenta

Tabela 9b. Przyrost glikemii podczas 6 godzinnej obserwacji po wysiłku rejestrowany za pomocą glukometru w grupach PEN i OPI (średnia ± SD).

1.5 Glikemie monitorowane za pomocą systemu CGM przez 6 h po wysiłku.

Średnie glikemie w wyznaczonych trzech przedziałach czasowych nie różniły się istotnie statystycznie w grupach PEN i OPI (tabela 10). Średnie wartości glikemii wzrastały w kolejnych godzinach obserwacji (tabela 10a i 10b).

	PEN n =14 (28 prób)	OPI n =15 (30 prób)	P
Średnia z 6 godzinnej obserwacji - [mg/dl]	161 ± 46	166 ± 52	0,7
1-2 godz. [mg/dl]	138 ± 38	147 ± 40	0,36
2-4 godz. [mg/dl]	165 ± 53	174 ± 64	0,59
4-6 godz. [mg/dl]	179 ± 57	177 ± 70	0,87

Test t-Studenta

Tabela 10a. Glikemie monitorowane za pomocą CGM przez 6 h po wysiłku w grupach PEN i OPI (średnia ± SD).

	Glikemia (1-2h)	Glikemia (4-6h)	p
PEN n =14 (28 prób)	138 ± 38	179 ± 57	<0,0001
OPI n =15 (30 prób)	147 ± 40	177 ± 70	0,01

Test t-Studenta

Tabela 10b. Przyrost glikemii podczas 6 godzinnej obserwacji po wysiłku rejestrowany za pomocą CGM w grupach PEN i OPI (średnia ± SD).

1.6 Stężenie mleczanów w surowicy przed i po wysiłku oraz po 6 h obserwacji.

W badaniu stwierdzono istotne statystycznie wyższe średnie stężenia mleczanów w surowicy po zakończeniu maksymalnego testu wysiłkowego w grupie pacjentów leczonych przy użyciu wstrzykiwaczy typu pen. Natomiast po 6 godzinach obserwacji średnie stężenia mleczanów w surowicy nie różniły się w obu badanych grupach (tabela 11).

Stężenie mleczanów w surowicy[mmol/l]	PEN n =14 (28 prób)	OPI n =15 (30 prób)	P
Przed testem wysiłkowym	1,86 ± 0,49	1,60 ± 0,46	0,05
Po teście wysiłkowym	9,07 ± 3,35	6,03 ± 3,41	0,001
Po 6 godzinach obserwacji	1,21 ± 0,69	1,0 ± 0,55	0,21

Test t-Studenta

Tabela 11. Stężenie mleczanów w surowicy przed i po wysiłku oraz po 6 h obserwacji w grupach PEN i OPI (średnia ± SD).

1.7 Stężenie związków ketonowych we krwi włośniczkowej.

Średnie wartości ketonemii po 6 godzinach mieściły się w zakresie referencyjnym. Stwierdzono jednak istotnie statystycznie wyższe stężenia związków ketonowych po 6 godzinach obserwacji w grupie pacjentów leczonych za pomocą wstrzykiwaczy typu pen (tabela 12).

Stężenie związków ketonowych we krwi [mmol/l]	PEN n =14 (28 prób)	OPI n =15 (30 prób)	P
Przed testem wysiłkowym	0,014 ± 0,04	0,02 ± 0,04	0,57
Po teście wysiłkowym	0,03 ± 0,05	0,03 ± 0,06	0,74
Po 6 godzinach obserwacji	0,44 ± 0,42	0,23 ± 0,19	0,015

Test t-Studenta

Tabela 12. Stężenie związków ketonowych we krwi włośniczkowej w grupach PEN i OPI (średnia ± SD).

2. Porównanie grup redukujących i nieredukujących bolus insuliny.

2.1 Dystans oraz czas trwania maksymalnego wysiłku fizycznego.

Pokonany dystans oraz czas trwania maksymalnego wysiłku fizycznego nie różniły istotnie statystycznie w obu porównywanych grupach (tabela 13).

	Brak redukcji (29 prób)	Redukcja (29 prób)	P
Dystans [m]	4411 ± 1543	4561 ± 1419	0,414
Czas testu [min.]	31 ± 8	31 ± 8	0,634

Test t-Studenta

Tabela 13. Dystans oraz czas trwania maksymalnego wysiłku fizycznego w grupach Brak redukcji i Redukcja (średnia ± SD).

2.2 Glikemie mierzone za pomocą glukometru.

Glikemie, oceniane za pomocą glukometru, podczas wysiłku fizycznego były wyższe w grupie redukującej bolus insuliny, w 10 min. oraz w 20 min. W momencie zakończenia testu glikemie nie różniły się istotnie statystycznie w obu analizowanych grupach (tabela 14).

	Brak redukcji (29 prób)	Redukcja (29 prób)	P
Przed posiłkiem [mg/dl]	150 ± 46	131 ± 41	0,01
90min po posiłku - Start test [mg/dl]	164 ± 50	181 ± 52	0,094
10 min. [mg/dl]	149 ± 54	176 ± 56	0,012
20 min. [mg/dl]	114 ± 46	142 ± 49	0,005
Koniec [mg/dl]	108 ± 38	121 ± 44	0,071
Delta test [mg/dl] (start-koniec)	56 ± 49	60 ± 49	0,619

Test t-Studenta

Tabela 14. Glikemie mierzone za pomocą glukometru w grupach Brak redukcji i Redukcja (średnia ± SD).

2.3 Glikemie oceniane za pomocą systemu CGM podczas maksymalnego wysiłku.

Średnie glikemie podczas maksymalnego testu wysiłkowego oceniane za pomocą ciągłego monitorowania glikemii nie różniły się istotnie statystycznie w obu analizowanych grupach pacjentów (tabela 15).

	Brak redukcji (29 prób)	Redukcja (29 prób)	P
Średnia z testu [mg/dl]	156 ± 47	177 ± 57	0,091

Test t-Studenta

Tabela 15. Glikemie oceniane za pomocą CGM podczas maksymalnego wysiłku w grupach Brak redukcji i Redukcja (średnia ± SD).

2.4 Glikemie monitorowane za pomocą glukometru przez 6 h po wysiłku.

Po zakończeniu maksymalnego wysiłku glikemie zmierzone przy użyciu glukometru były istotnie statystycznie wyższe w 30, 120 i 180 minucie w grupie redukującej bolus insuliny przed wystandaryzowanym posiłkiem. Różnice stężenia glikemii bezpośrednio po zakończeniu wysiłku i na końcu obserwacji po 6 godzinach (delta wzrostu) nie różniły się istotnie statystycznie w obu analizowanych grupach (tabela 16a i 16b).

	Brak redukcji (29 prób)	Redukcja (29 prób)	P
0 min. [mg/dl]	108 ± 38	121 ± 44	0,071
30 min. [mg/dl]	112 ± 33	131 ± 31	0,02
1 godz. [mg/dl]	149 ± 42	157 ± 41	0,254
2 godz. [mg/dl]	154 ± 45	175 ± 56	0,031
3 godz. [mg/dl]	155 ± 61	186 ± 64	0,005
4 godz. [mg/dl]	176 ± 65	193 ± 73	0,174
5 godz. [mg/dl]	175 ± 72	192 ± 72	0,140
6 godz. [mg/dl]	184 ± 72	196 ± 73	0,3166
Delta obs. [mg/dl]	76 ± 88	76 ± 73	0,958

Test t-Studenta

Tabela 16a. Glikemie monitorowane za pomocą glukometru przez 6 godzin po wysiłku w grupach Brak redukcji i Redukcja (średnia ± SD).

	Glikemia - początek obserwacji	Glikemia - koniec obserwacji	p
Brak redukcji (29 prób)	108 ± 38	184 ± 72	<0,0001
Redukcja (29 prób)	121 ± 44	196 ± 73	<0,0001

Test t-Studenta

Tabela 16b. Przyrost glikemii podczas 6 godzinnej obserwacji po wysiłku rejestrowany za pomocą glukometru w grupach Brak redukcji i Redukcja (średnia ± SD).

2.5 Glikemie monitorowane za pomocą systemu CGM przez 6 h po wysiłku.

Średnie glikemie we wszystkich wyznaczonych trzech przedziałach czasowych oceniane za pomocą systemu ciągłego monitorowania glikemii przez okres 6 godzin po zakończeniu aktywności fizycznej były wyższe w grupie redukującej bolus insuliny (tabela 17a i 17b).

	Brak redukcji (29 prób)	Redukcja (29 prób)	P
Średnia z 6 godzinnej obserwacji [mg/dl]	152 ± 42	174 ± 53	0,019
1-2 godz. [mg/dl]	133 ± 33	152 ± 43	0,053
2-4 godz. [mg/dl]	156 ± 51	183 ± 63	0,012
4-6 godz. [mg/dl]	168 ± 60	188 ± 67	0,071

Test t-Studenta

Tabela 17a. Glikemie monitorowane za pomocą CGM przez 6 godzin po wysiłku w grupach Brak redukcji i Redukcja (średnia ± SD).

	Glikemia (1-2h)	Glikemia (4-6h)	p
Brak redukcji (29 prób)	133 ± 33	168 ± 60	0,003
Redukcja (29 prób)	152 ± 43	188 ± 67	0,001

Test t-Studenta

Tabela 17b. Przyrost glikemii podczas 6 godzinnej obserwacji po wysiłku rejestrowany za pomocą CGM w grupach Brak redukcji i Redukcja (średnia ± SD).

2.6 Stężenie mleczanów w surowicy przed i po wysiłku oraz po 6 h obserwacji.

Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic w stężeniach mleczanów w surowicy przed i po zakończeniu maksymalnego testu wysiłkowego oraz po 6 godzinach obserwacji (tabela 18).

Stężenie mleczanów w surowicy[mmol/l]	Brak redukcji (29 prób)	Redukcja (29 prób)	P
Przed testem wysiłkowym	1,75 ± 0,53	1,70 ± 0,46	0,676
Po teście wysiłkowym	7,54 ± 1,79	7,45 ± 3,64	0,798
Po 6 godzinach obserwacji	1,07 ± 0,58	1,14 ± 0,68	0,574

Test t-Studenta

Tabela 18. Stężenie mleczanów w surowicy przed i po wysiłku oraz po 6 h obserwacji w grupach Brak redukcji i Redukcja (średnia ± SD).

2.7 Stężenie związków ketonowych we krwi włośniczkowej.

Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic w mierzonych stężeniach związków ketonowych przed i po zakończeniu testu wysiłkowego oraz po 6 godzinach obserwacji (tabela 19).

Stężenie związków ketonowych we krwi [mmol/l]	Brak redukcji (29 prób)	Redukcja (29 prób)	P
Przed testem wysiłkowym	0,02 ± 0,04	0,02 ± 0,04	1,0
Po teście wysiłkowym	0,02 ± 0,05	0,04 ± 0,06	0,225
Po 6 godzinach obserwacji	0,33 ± 0,33	0,33 ± 0,36	0,951

Test t-Studenta

Tabela 19. Stężenie związków ketonowych we krwi włośniczkowej w grupach Brak redukcji i Redukcja (średnia ± SD).

3. Częstość występowania pojedynczych punktów końcowych (tabela 20 i 21).

W badaniu stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie podwyższonego stężenia ketonów we krwi włosniczkowej po 6 godzinach od zakończenia wysiłku fizycznego w grupie leczonej przy użyciu wstrzykiwaczy typu PEN.

	PEN n 28	OPI n 30	P
Hipoglikemia < 70 mg/dl [n] (%)	11 (39)	9 (30)	0,45
Hiperglikemia > 300 mg/dl [n] (%)	3 (11)	3 (10)	0,63
Mleczany > 2,2 mmol/l [n] (%)	3 (11)	2 (13)	0,46
Ketonemia ≥ 0,6 mmol/l [n] (%)	8 (29)	0 (0)	0,001

Test Chi²

Tabela 20. Częstość występowania pojedynczych punktów końcowych w grupach PEN i OPI.

Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic w występowaniu pojedynczych punktów końcowych w grupach nie redukującej oraz redukującej bolus insuliny.

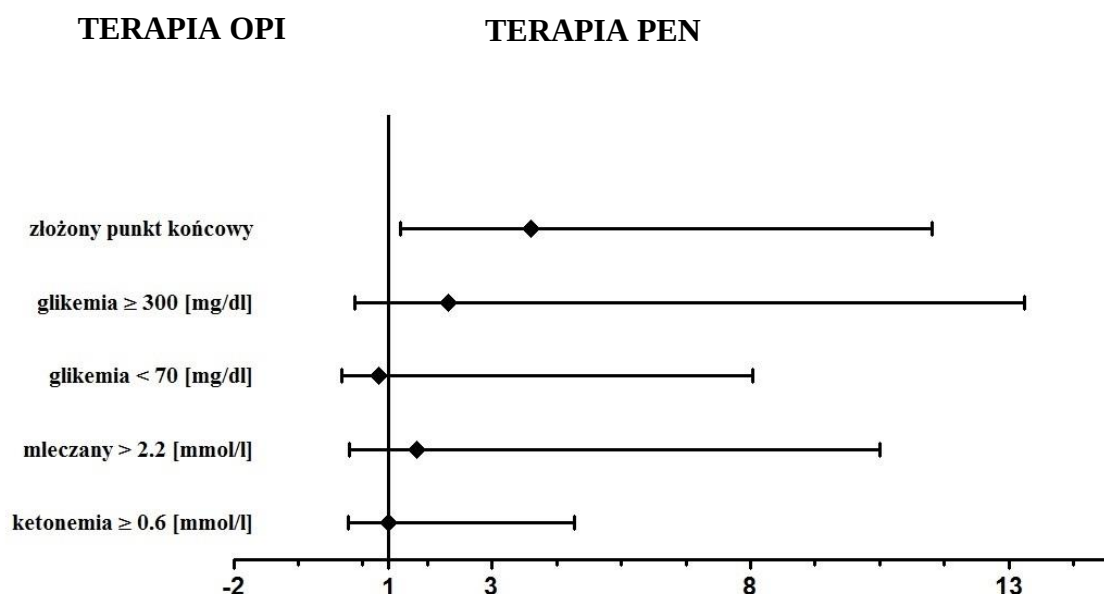
	Brak redukcji n 29	Redukcja n 29	P
Hipoglikemia < 70 mg/dl [n] (%)	13 (45)	7 (24)	0,08
Hiperglikemia ≥ 300 mg/dl [n] (%)	2 (7)	4 (14)	0,33
Mleczany > 2,2 mmol/l [n] (%)	2 (7)	3 (10)	0,50
Ketonemia ≥ 0,6 mmol/l [n] (%)	4 (14)	4 (14)	0,64

Test Chi²

Tabela 21. Częstość występowania pojedynczych punktów końcowych w grupach w grupach Brak redukcji i Redukcja.

4. Ryzyko wystąpienia punktów końcowych w grupach PEN i OPI.

W grupie **PEN** ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego było prawie 4 krotnie większe niż w grupie **OPI** {OR 3,75 (1,22 – 11,52) 95% CI, p = 0,02}. Natomiast ryzyko wystąpienia zdefiniowanych pojedynczych punktów końcowych nie było wyższe w żadnej z ocenianych grup (rycina 3; tabela 22).



Złożony punkt końcowy: hipoglikemia < 70 mg/dl i/lub, hiperglikemia ≥ 300 mg/dl i/lub mleczany $> 2,2$ mmol/l i/lub ketonemia we krwi włosniczkowej $\geq 0,6$ mmol/l

Rycina 3. Ryzyko wystąpienia punktów końcowych w grupach PEN i OPI.

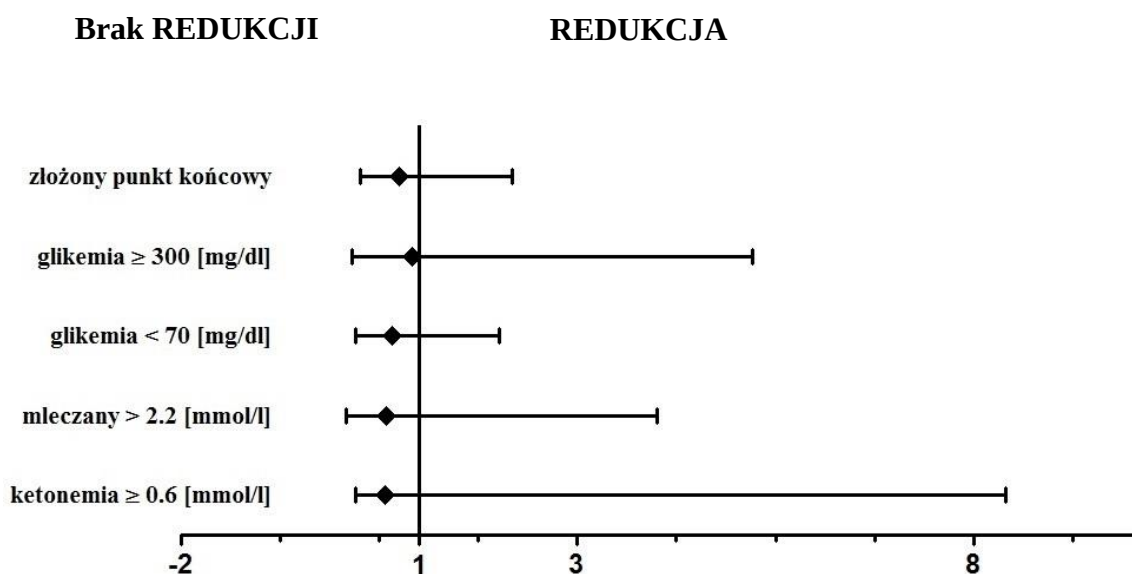
Pojedynczy punkt końcowy	OR (95% CI)	P
Hiperglikemia ≥ 300	2,16 (0,34 – 13,31)	0,40
Hipoglikemia < 70	2,55 (0,81 – 8,04)	0,10
Mleczany $> 2,2$	1,55 (0,23 – 10,51)	0,64
Ketony $\geq 0,6$	0,99 (0,21 – 4,60)	0,99

Regresja logistyczna

Tabela 22. Iloraz szans wystąpienia pojedynczego punktu końcowego w porównywanych grupach PEN i OPI.

5. Ryzyko wystąpienia punktów końcowych w grupach Brak Redukcji i Redukcja.

Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupą redukującą i nie redukującą bolus insuliny poprzedzający posiłek przed maksymalnym wysiłkiem fizycznym zarówno w zakresie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego, jak i pojedynczych punktów końcowych {OR 0,75 (0,26 – 2,18) 95% CI, $p = 0,59$ } (rycina 4; tabela 23).



Złożony punkt końcowy: hipoglikemia < 70 mg/dl i/lub, hiperglikemia ≥ 300 mg/dl i/lub mleczany $> 2,2$ mmol/l i/lub ketonemia we krwi włośniczkowej $\geq 0,6$ mmol/l

Rycina 4. Ryzyko wystąpienia punktów końcowych w grupach Brak redukcji i Redukcja.

Pojedynczy punkt końcowy	OR (95% CI)	P
Glukoza ≥ 300	0,92 (0,16 – 5,20)	0,92
Hipoglikemia < 70	0,66 (0,21 – 2,02)	0,45
Mleczany $> 2,2$	0,59 (0,08 – 4,01)	0,58
Ketony $\geq 0,6$	0,58 (0,20 – 8,40)	0,79

Tabela 23. Iloraz szans wystąpienia pojedynczego punktu końcowego w porównywanych grupach.

V. OMÓWIENIE WYNIKÓW

Aktywność fizyczna ma korzystny wpływ na funkcjonowanie człowieka. Jest jednym z podstawowych warunków prowadzenia tzw. zdrowego trybu życia oraz integralnym elementem terapii wielu przewlekłych chorób. W cukrzycy typu 2 korzyści wynikające z aktywności fizycznej zostały dobrze udokumentowane w wielu badaniach i metaanalizach [43]. W tej grupie pacjentów, z uwagi na zachowane u większości pacjentów wydzielanie insuliny, występuje znacznie mniej problemów z powysiłkową hiperglikemią, a ryzyko hipoglikemii jest małe [44].

Wraz z postępem leczenia i monitorowania cukrzycy typu 1, wysiłki fizyczne nawet o dużej intensywności przestały być przeciwwskazane. Rozwój insulinoterapii sprawił, że co raz większa liczba pacjentów zaczęła regularnie uprawiać sport, w tym wyczynowy. Cukrzyca typu 1 nie stanowi bariery do podejmowania nawet ekstremalnych wyczynów sportowych, do których na pewno zaliczyć można uczestnictwo w triathlonie ironman [45]. Wiadomo, że dla osób z cukrzycą typu 1 wysiłek fizyczny łączy się z dużym ryzykiem występowania hipoglikemii jak i hiperglikemii. Wpływ aktywności fizycznej na organizm osób z cukrzycą typu 1 stał się więc przedmiotem badań naukowych.

Każdy pacjent leczony insuliną powinien być edukowany w zakresie aktywności fizycznej z uwzględnieniem jej wpływu na glikemię i ryzyko hipoglikemii. Dotyczy to również rodzin pacjentów z cukrzycą, a w sporcie trenera i współzawodników [46]. Osoby z cukrzycą typu 1 przed wysiłkiem fizycznym często metodą prób i błędów modyfikują insulinoterapię. Najczęściej redukują dawki insuliny, często odłączają OPI, a nawet pomijają zaplanowaną dawkę insuliny. Zmianie ulega również dieta, która w przypadku sportowców powinna być dietą bogatowęglowodanową. W efekcie udaje się większości pacjentów uniknąć hipoglikemii, a problemem stają się hiperglikemie. W cukrzycy typu 1 dane odnośnie długoterminowego korzystnego wpływu uprawiania sportu na glikemię oraz odsetek glikowanej hemoglobiny są sprzeczne. [47].

Wyzwaniem dla diabetologicznych towarzystw naukowych i samych lekarzy staje się sformułowanie dla pacjentów z cukrzycą typu 1 takich zaleceń, które zapewnią utrzymanie prawidłowej kontroli glikemii podczas uprawiania sportu. Dotychczas wypracowane rozwiązania nie są precyzyjne i niestety prawie zawsze wymagają indywidualnej weryfikacji przez samego pacjenta lub opiekującego się nim lekarza.

Dowodzono jedynie, że u osób z cukrzycą typu 1 wysiłek aerobowy powoduje mniejsze wahania glikemii w sensie hipo- i hiperglikemii niż wysiłki o większej intensywności [35].

Zalecenia towarzystw naukowych, określające redukcję dawki insuliny, czy też spożywanie dodatkowych węglowodanów, niestety nie uwzględniają intensywności wysiłku fizycznego. Biorąc pod uwagę rosnącą popularność aktywności fizycznej oraz ilość dyscyplin sportowych uprawianych przez osoby z cukrzycą typu 1, aktualnie istniejące zalecenia nie odpowiadają w pełni na pytania stawiane przez pacjentów z cukrzycą typu 1. Z tego powodu protokół przeprowadzonego badania zakładał wykonanie przez wszystkie osoby wysiłku o maksymalnej intensywności, który poprzedzony był wystandaryzowanym posiłkiem. Dzięki temu można było dokonać oceny rzeczywistego wpływu zdefiniowanego wysiłku fizycznego na zmieniające się glikemie. Dodatkowymi elementami, które ulegają stałej modyfikacji przed, w trakcie i po wysiłku są oprócz dawki insuliny, również ilość spożywanych węglowodanów, białka oraz tłuszczy. Protokół badania zakładał spożycie przed testem wysiłkowym 9 WW, a przygotowanie posiłku przez dietetyka eliminowało kolejny czynnik, istotnie modyfikujący glikemię. Poza tym istotny wpływ na stężenia glukozy we krwi podczas uprawiania sportu ma gospodarka hormonalna, która zależna jest na przykład od płci. Adolfsson stwierdził, że podczas aktywności fizycznej stężenia adrenaliny, noradrenaliny i hormonu wzrostu są niższe u kobiet [48]. Diamond M. i wsp. stwierdzili, że istotny wpływ na wydzielanie hormonów o działaniu przeciwnym do insuliny ma również cykl menstruacyjny [49]. Celem ograniczenia wpływu gospodarki hormonalnej na glikemię podczas maksymalnego testu wysiłkowego grupę badaną ograniczono wyłącznie do mężczyzn.

Dobowy rytm wydzielania hormonów, może być dodatkowym czynnikiem utrudniającym odpowiedni dobór dawek insuliny egzogennej w czasie dużej aktywności fizycznej. W badaniu własnym wszyscy pacjenci rozpoczęli wysiłek fizyczny o godz. 13:30. Jest to pora dnia, w której spoczynkowe stężenia hormonów działających antagonistycznie do insuliny są najniższe w porównaniu z godzinami porannymi i wieczornymi i tym samym ich bezpośredni wpływ na glikemię jest najmniejszy.

Ocenę glikemii w badaniu przeprowadzano za pomocą glukometru oraz systemu ciągłego monitorowania glikemii. Adolfsson i wsp. wykazali, że stosowanie CGM u osób aktywnych fizycznie pozwala na wykrycie większej ilości epizodów hipoglikemii i hiperglikemii w czasie dnia, niż tradycyjne pomiary glukometryczne [50]. Ciągłe monitorowanie glikemii jest systemem, który dokonuje pomiaru stężenia glukozy w płynie śródtkankowym podskórnej tkanki tłuszczowej. Podczas krótkotrwałej aktywności fizycznej

i dużej zmienności stężeń glukozy w osoczu krwi żyłnej oraz dużo wolniejszej w płynie śródtkankowym, wskazania CGM opatrzone są błędem, który wynika z opóźnionej dyfuzji glukozy do przestrzeni międzykomórkowej [51, 52]. Z tego powodu podczas testu wysiłkowego oznaczano glikemię za pomocą glukometru co 10 min. Wymagało tego bezpieczeństwo osób badanych, ponieważ podczas testu wysiłkowego glikemia ulegała gwałtownych zmianom.

Od momentu odkrycia insuliny największą barierą w uprawianiu sportu przez osoby z cukrzycą typu 1 jest hipoglikemia. Znane są w Polsce liczne przypadki zabrania dzieciom uczestniczenia w lekcjach wychowania fizycznego. Wielu sportowców z cukrzycą typu 1 nie uzyskało zgody lekarza sportowego na regularne trenowanie w klubie sportowym, uczestniczenie w zawodach, jak również rozpoczęcie studiów wyższych na Akademii Wychowania Fizycznego (AWF). Problem jest na tyle głęboki, że nawet pozytywna opinia diabetologa może nie mieć wpływu na decyzję lekarzy medycyny sportowej lub władz uczelni (AWF). U osób zdrowych aktywność fizyczna i obniżenie glikemii powoduje wstrzymanie sekrecji insuliny. Pacjent z cukrzycą typu 1, który podaje egzogenną insulinę pozbawiony jest możliwości zmniejszenia jej stężenia w sytuacji nagłego obniżenia glikemii. Wówczas konieczne jest spożycie dodatkowej porcji szybko przyswajalnych węglowodanów. Obawa przed hipoglikemią, a w szczególności ciężką hipoglikemią, będącą przyczyną utraty przytomności, powoduje u wielu pacjentów przyjmowanie na zapas nadmiernej ilości węglowodanów. Zaleca się więc utrzymanie wyższych wartości stężeń glukozy we krwi podczas uprawiania sportu niż na co dzień. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca wartości glikemii 100-180 mg/dl (5,6 - 10 mmol/l), natomiast Niemieckie Towarzystwo Diabetologiczne 120-180 mg/dl (6,6 - 10 mmol/l) [44]. U osób z cukrzycą typu 1 pomimo postępu w insulinoterapii i monitorowaniu glukozy uzyskanie glikemii, które występują u osób zdrowych jest prawie niemożliwe. Dodatkowo duże wahania glikemii, indukowane uprawianiem sportu sprawiają, że wartości HbA1c uzyskiwane podczas badań nad wpływem aktywności fizycznej na wyrównanie glikemii u osób z cukrzycą typu 1 mieszczą w przedziale 7%-12% [20]. Hipoglikemii w sporcie nie można absolutnie lekceważyć, ponieważ jest ona potencjalnym stanem zagrożenia życia. Dotyczy to w szczególności hipoglikemii ciężkiej. Graveling w 2010 roku opisał przykład sportowca z cukrzycą typu 1, który po ciężkim niedocukrzeniu w godzinach nocnych, wziął udział następnego dnia w maratonie. Spowodowało to rabdomiolizę i uszkodzenie wątroby z maksymalnym podwyższeniem kinazy kreatynowej do 30790 U/l (norma 55-170) i transaminazy alaninowej do 5251 U/l (norma 10-50) [53]. U osoby z cukrzycą typu 1

występujące w trakcie wysiłku fizycznego epizody hipoglikemii mogą być również przyczyną groźnych dla życia, komorowych zaburzeń rytmu serca [54].

Świadomość zwiększonego ryzyka hipoglikemii sprawia, że pacjenci redukują w okresie dużej aktywności fizycznej dawki insuliny oraz spożywają dodatkowe węglowodany. Dotyczy to szczególnie sytuacji, w których wysiłek fizyczny jest zaplanowany w czasie maksymalnego działania insuliny, czyli od pierwszej do trzeciej godziny po podaniu bolusa szybko działającego analogu insuliny. W zdecydowanej większości publikacji oceniano wpływ wysiłku fizycznego na glikemię po dwóch godzinach od posiłku. W protokole własnego badania zdecydowano się jednak na rozpoczęcie testu wysiłkowego w 90 minucie od podania bolusa szybko działającego analogu insuliny. Zgodnie z jego farmakokinetyką, szczyt działania przypadał już w czasie trwania testu wysiłkowego. Badanie przeprowadzono w sposób bezpieczny w warunkach szpitalnych przy obecności dwóch lekarzy. Rozpoczęcie testu wysiłkowego w czasie maksymalnego działania insuliny wynikało z doświadczeń praktycznych w pracy z pacjentami, którzy często wykonują aktywność fizyczną w sposób niezaplanowany.

Ćwiczenia fizyczne w 90 minucie po posiłku i podaniu bolusa insuliny łączą się z dużym ryzykiem hipoglikemii, która wynikać może ze zwiększonej wrażliwości tkanek obwodowych na działanie insuliny. Dodatkowym czynnikiem może być zmniejszona produkcja endogennej glukozy. Zwiększone stężenie insuliny po posiłku może hamować wydzielanie glukagonu. Ponadto u osób z cukrzycą typu 1 mogą występować mniejsze rezerwy glikogenu, dysfunkcja komórek alfa wysp trzustkowych w zakresie wydzielania glukagonu oraz upośledzone wydzielanie katecholamin. Czynniki te mogą zwiększać ciężkość oraz czas trwania hipoglikemii po wysiłku fizycznym [55].

Podczas testu wysiłkowego i 6 godzinnej obserwacji nie odnotowano znaczącej klinicznie ilości hipoglikemii w grupie PEN i w grupie OPI. Wyniki badania wskazują, że niezależnie od sposobu podawania insuliny ryzyko hipoglikemii było niewielkie, a więc redukcja wlewu podstawowego oraz dawki insuliny o przedłużonym czasie działania w obu grupach nie była konieczna. Podczas 58 wykonanych prób, w trakcie których osoby badane pokonały dystans 260 km i dalej były obserwowane przez następne 6 godzin, jakkolwiek epizod lekkich hipoglikemii obserwowano tylko w 34%. Ich ilość nie zależała ani od sposobu leczenia (Pen vs. OPI) ani od dawki insuliny (Brak redukcji vs. Redukcja). Glikemie przed testem wysiłkowym, jak również na początku testu, były niższe u pacjentów leczonych za pomocą penów, co można wytłumaczyć działaniem porannej dawki insuliny

NPH. Prawdopodobnie ulegała ona również szybszej absorpcji podczas wysiłku fizycznego [56].

Zalecenia dotyczące aktywności fizycznej u osób z cukrzycą oraz materiały edukacyjne przekazywane pacjentom zawierają informację o ryzyku hipoglikemii podczas wysiłku podejmowanego w czasie maksymalnego działania insuliny. Wymagana jest wówczas redukcja bolusa insuliny o 30-50%. Obawa przed hipoglikemią powoduje również spożywanie dodatkowych WW. Wskazaniem do ich spożycia jest niższa od zalecanej wartość glikemii, zmierzona bezpośrednio przed rozpoczęciem wysiłku, chociaż wcześniej przyjęte węglowodany mogły jeszcze nie ulec absorpcji z przewodu pokarmowego. Może to skutkować niekontrolowanym wzrostem glikemii. Postępowanie minimalizujące ryzyko hipoglikemii w trakcie i po wysiłku fizycznym w konsekwencji może wiązać się więc ze znaczną hiperglikemią.

W przeprowadzonym badaniu porównano testy wysiłkowe o maksymalnej intensywności poprzedzone różnej wielkości bolusami insuliny. W jednym dniu osoby badane podały bolus insuliny, którego dawka wynikała z wyliczenia ilości spożywanych WW, a w kolejnym dniu bolus insuliny był zredukowany zgodnie z zaleceniami PTD o 30%. Podczas testu wysiłkowego glikemie były istotnie statystycznie wyższe w grupie redukującej insulinę w 10 min. i 20 min. testu. Bezpośrednio po zakończeniu testu wysiłkowego glikemie nie różniły się. Sugeruje to, że wpływ na glikemię ma nie tylko dawka insuliny, ale również hormony o działaniu przeciwnym do insuliny, których wzrost występuje podczas wysiłków o dużej intensywności [57]. Podczas 6 godzinnej obserwacji glikemie w grupie, która redukowała bolus insuliny przed wystandaryzowanym posiłkiem były wyższe tylko w 30, 120 i 180 minucie po teście wysiłkowym. Średnia glikemia z wszystkich wartości zarejestrowanych za pomocą systemu CGM przez okres 6 godzin była statystycznie wyższa w grupie redukującej dawkę insuliny. Porównanie glikemii w poszczególnych godzinach wykazało wyższe glikemie tylko między 2 a 4 godziną obserwacji. Podczas 6 godzinnej obserwacji w grupie redukującej oraz grupie nieredukującej bolus insuliny nastąpił wzrost glikemii oceniany w 0. minucie i 360. minucie. Wartości przyrostów glikemii nie różniły się jednak istotnie statystycznie. Należy jednak podkreślić, że średnie wartości glikemii u większości pacjentów nie przekraczały 180 mg/dl, a ryzyko hipoglikemii < 70 mg/dl było takie samo. Niezależnie od wykonania redukcji bolusa insuliny uzyskiwano wyniki glikemii, które mieściły się w zakresie zalecanym i bezpiecznym [58].

Hiperglikemie obserwuje się często po treningach i zawodach sportowych. Wyraźnie podkreśla się, że wysokie glikemie mogą pojawiać się po wysiłkach fizycznych o dużej

intensywności. Dodatkowo redukcja dawki insuliny przed posiłkiem poprzedzającym wysiłek fizyczny oraz wzrost stężenia hormonów kontrregulujących mogą nasilać lipolizę i ketogenezę [59]. Wysiłki o dużej intensywności mogą być również wykorzystywane w celu prewencji hipoglikemii [60]. Dotyczy to także treningów oporowych [61]. Glikemie mierzone przez 6 godzin obserwacji po teście wysiłkowym o maksymalnej intensywności wzrastały u pacjentów leczonych przy użyciu OPI jak i PEN, chociaż spodziewano się, że w tym okresie osoby badane raczej doświadczą licznych hipoglikemii. Przyrosty glikemii podczas 6 godzinnej obserwacji nie różniły się w obu grupach, podobnie jak w przypadku redukcji bądź braku redukcji bolusa insuliny. Glikemie w 360 minucie były istotnie statystycznie wyższe niż, w momencie zakończenia biegu i rozpoczęcia obserwacji. Hiperglikemia po intensywnym wysiłku fizycznym była opisywana w licznych publikacjach, natomiast nie prowadzono dotychczas obserwacji trwającej 6 godzin. Tendencja wzrostowa średnich wartości glikemii w grupie PEN w trakcie 6 godzin obserwacji po teście wysiłkowym była większa niż w grupie OPI, ale wartości nie różniły się istotnie statystycznie. W tym czasie wg protokołu badania, pacjenci nie dokonywali korekty hiperglikemii, nie spożywali posiłków oraz przebywali w oddziale szpitalnym unikając wysiłku fizycznego. Wzrost glikemii wystąpił pomimo rozpoczęcia testu w 90 minucie od podania bolusa insuliny. Należy również podkreślić, że wlew podstawowy w grupie OPI oraz dawka insuliny „bazy” nie były redukowane w dniu testu.

W Zalecaniach klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego podkreśla się, że jeśli wartość glikemii przekracza 250 mg/dl u pacjentów z cukrzycą typu 1, powinno się wykonać oznaczenie ciał ketonowych w moczu i w przypadku stwierdzenia ketonurii unikać wysiłku [40]. Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego nie określają wartości hiperglikemii, przy której należy oznaczyć obecność ketonów we krwi lub moczu. Izolowana hiperglikemia nie jest przeciwwskazaniem do wysiłku fizycznego pod warunkiem dobrego samopoczucia pacjenta i braku ketonemii/ketonurii. Wszystkim badanym oznaczano ketony we krwi włóśniczkowej, gdy glikemia przekraczała 250 mg/dl. U żadnej osoby nie było konieczności przerwania badania. Glikemie > 250 mg/dl, które rejestrowano w trakcie badania mogły być spowodowane spożyciem posiłku zawierającego 9 WW oraz efektem wydzielania hormonów kontrregulacyjnych podczas maksymalnego wysiłku fizycznego. Ponieważ w praktyce hiperglikemie zdarzają się u pacjentów z cukrzycą typu 1 za pojedynczy punkt końcowy przyjęto hiperglikemię równą i powyżej 300 mg/dl. Ilość epizodów hiperglikemii ≥ 300 mg/dl nie różniła się w grupach OPI i PEN oraz Redukcja i Brak redukcji bolusa insuliny.

Należało jednak odpowiedzieć również na pytanie, czy hiperglikemie powodowały większe ryzyko kwasicy ketonowej po maksymalnym wysiłku fizycznym. Stężenia ketonów oznaczane we krwi włosniczkowej znajdowały się w zakresie normy po zakończeniu testu oraz po 6 godzinnej obserwacji. Powysiłkowa ketoza u osób zdrowych jest zjawiskiem fizjologicznym, natomiast kontroli wymaga występowanie tego procesu u pacjentów z cukrzycą typu 1. Na podstawie wcześniejszych publikacji [62, 63] sformułowano w zalecaniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego informacje oraz ostrzeżenie o tym, że bardzo intensywny wysiłek fizyczny ($>90\% \text{VO}_{2\text{max}}$) może prowadzić do dekompensacji cukrzycy i kwasicy ketonowej. Wyniki przeprowadzonych 58 progresywnych testów wytrzymałościowych mogą świadczyć o bezpieczeństwie wykonywania maksymalnych wysiłków fizycznych u pacjentów z cukrzycą typu 1. Podstawowym jednak warunkiem jest odpowiednie do nich przygotowanie. Dzięki prawidłowemu leczeniu cukrzycy typu 1 wysiłek fizyczny o maksymalnej intensywności nie powoduje dekompensacji cukrzycy i występowania kwasicy ketonowej.

Oznaczenie związków ketonowych we krwi włosniczkowej jest dokładniejszym i bardziej precyzyjnym pomiarem, niż tradycyjne, powszechnie stosowane w Polsce oznaczenie acetonu w moczu. Badania wykazały również, że oznaczenie substancji ketonowych we krwi, a nie w moczu pozwala na szybsze rozpoznanie zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej, definiowanych jako stężenie kwasu beta-hydroksymasłowego $>0,5 \text{ mmol/l}$ [64].

W grupie pacjentów leczonych przy pomocy wstrzykiwaczy typu pen stężenia ketonów były po 6 godzinach jednak istotnie statystycznie wyższe. Wydaje się, że wlew podstawowy podawany za pomocą ciągłego podskórnego wlewu insuliny zapewnia utrzymywanie stabilnych stężeń insuliny. W przypadku pacjentów leczonych za pomocą wstrzykiwaczy typu PEN tworzy się w tkance podskórnej depozyt preparatu insuliny o pośrednim czasie działania (insulina NPH) lub długodziałającego analogu insuliny. Aktywność fizyczna powodująca zwiększony przepływ krwi w mikrokrążeniu może sprawić, że depozyt insuliny „bazy” ulega szybszej absorpcji z tkanki podskórnej uda [57]. Na podstawie średnich wartości glikemii można wyciągnąć wniosek, że właśnie szybsza absorpcja insuliny mogła być przyczyną niższych wartości glikemii w grupie PEN na początku testu i mniejszych stężeń insuliny pod koniec 6 godzinnej obserwacji. Mniejsze stężenie insuliny może być w efekcie przyczyną wyższego stężenia ketonów we krwi włosniczkowej po 6 godzinach obserwacji.

Wpływ na glikemię podczas wysiłku fizycznego ma nie tylko sposób podskórnego podawania insuliny, ale przede wszystkim jej dawka. Zbyt mała dawka insuliny może być przyczyną ketogenezy. W badaniu własnym wartości stężenia ketonów we krwi nie zależały jednak od wykonanej redukcji bolusa insuliny, a różnice po teście wysiłkowym oraz po 6 godzinach obserwacji nie były istotne statystycznie. Zjawisko przejściowej ketonemii po 6 godzinach obserwacji nie było zależne od dawki insuliny, tylko od sposobu jej podawania. Istotnie statystycznie częściej ketony były poza zakresem normy w grupie pacjentów leczonych za pomocą wstrzykiwaczy typu PEN aniżeli w grupie OPI. Brak ketonemii w grupie OPI mógł wynikać właśnie ze stałego tempa absorpcji insuliny podawanej we wlewie podstawowym.

Występowaniu epizodów ketonemii mogło sprzyjać również ograniczone przyjmowanie węglowodanów, ponieważ od momentu spożycia wystandaryzowanego posiłku badanie trwało u większości pacjentów prawie 8 godzin. W życiu codziennym postępowanie pacjenta z cukrzycą typu 1 w większości przypadków wiązałoby się ze spożyciem posiłku węglowodanowego w krótkim czasie po zakończeniu biegu. Protokół badania zakładał jednak, że w czasie 6 godzinnej obserwacji po wysiłku mogły być jedynie interwencyjnie spożywane proste węglowodany.

Szczególne znaczenie dla osób z cukrzycą typu 1, które uprawiają intensywnie sport, ma przygotowanie się i zalecenia dotyczące insulinoterapii podczas wysiłków fizycznych o dużej intensywności. Towarzystwa naukowe na całym świecie są jednak zgodne, że osoby z cukrzycą typu 1 mogą uprawiać sport na każdym poziomie, również wyczynowym. Pojawia się pytanie, czy mogą one uzyskać wyniki sportowe na równi ze zdrowymi zawodnikami. Jednym z parametrów, który obiektywizuje wydolność zawodników jest maksymalny pobór tlenu (VO_{2max}). W części badań wykazano, że osoby z cukrzycą typu 1 uzyskują mniejsze wartości VO_{2max} niż zdrowi rówieśnicy [65, 66]. Najnowsze opublikowane badania, jak również niektóre wcześniejsze przeczą jednak tej tezie i w trakcie testów spiroergometrycznych uzyskiwane wartości VO_{2max} osób z cukrzycą typu 1 nie różnią się w porównaniu ze zdrowymi [67]. Jednym z istotnych warunków uzyskiwania porównywalnych wartości VO_{2max} jest jednak brak hipoglikemii w dniu badania [68]. W opublikowanych badaniach porównywano również wydolność fizyczną osób bez cukrzycy oraz osób z cukrzycą typu 1 w zależności od wyrównania metabolicznego cukrzycy. VO_{2max} była niższa w grupie osób chorych na cukrzycę typu 1, gdy ich HbA1c było wyższe niż 8%. Natomiast, jeżeli wartość HbA1c była niższa niż 7% VO_{2max} nie różniło się między osobami z cukrzycą i osobami zdrowymi [69].

Brak jest wiarygodnych danych oceniających wpływ sposobu podawania insuliny na wyniki uzyskiwane w sporcie. W przeprowadzonym badaniu oceniono na ruchomej bieżni pokonany dystans i czas trwania wysiłku. Nie różniły się one w grupach leczonych za pomocą osobistej pompy insulinowej i wstrzykiwaczy typu PEN. Należy podkreślić, że grupy te nie różniły się między sobą wiekiem oraz wyrównaniem metabolicznym cukrzycy ocenianym za pomocą HbA1c. Stężenie mleczanów oceniane bezpośrednio po zakończeniu testu wysiłkowego było istotnie statystycznie wyższe w grupie leczonej za pomocą wstrzykiwaczy typu pen. Częstość występowania stężeń mleczanów poza zakresem normy nie różniło się w obu grupach. Po 6 godzinach obserwacji w obu grupach stężenia mleczanów znajdowały się w zakresie normy. Na podstawie przeprowadzonego badania można stwierdzić, że na stężenie mleczanów nie ma wpływu dawka insuliny, czyli wykonanie zalecanej redukcji bolusa insuliny o 30%, przed posiłkiem, który poprzedził test wysiłkowy o maksymalnej intensywności. Dawka insuliny nie miała również wpływu na dystans, który przebiegły osoby badane. Wzrost stężenia mleczanów w surowicy spowodowany testem wysiłkowym był podobny w przypadku redukcji oraz braku redukcji bolusa insuliny i świadczy o uruchomieniu beztlenowych źródeł energii. Już po 6 godzinnej obserwacji wartości te były w granicach normy. W badanej grupie prawidłowe przygotowanie do wysiłku fizycznego, sprawiło, że ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej zostało zniwelowane do zera. W tej sytuacji procesy biochemiczne związane z produkcją i metabolizmem mleczanów zachodzące u badanych osób z cukrzycą typu 1 w czasie i po maksymalny wysiłek fizyczny podobnie jak w innych publikacjach były porównywalne z osobami zdrowymi [68].

W celu oceny bezpieczeństwa maksymalnego wysiłku fizycznego oceniono ryzyko wystąpienia pojedynczych punktów oraz jednego złożonego punktu końcowego (hipoglikemia < 70 mg/dl i/lub hiperglikemia ≥ 300 mg/dl i/lub mleczany $> 2,2$ mmol/l i/lub ketonemia $\geq 0,6$ mmol/l). Złożony punkt końcowy wystąpił 4 krotnie częściej w grupie pacjentów leczonych za pomocą tradycyjnych wstrzykiwaczy typu PEN. W pojedynczych publikacjach dotyczących aktywności fizycznej i cukrzycy typu 1 stwierdzano już, że leczenie za pomocą ciągłego podskórnego wlewu insuliny jest metodą preferowaną dla sportowców [70]. Przewaga tego typu insulinoterapii wynika głównie z możliwości zmiennego dawkowania insuliny za pomocą czasowej zmiany wlewu podstawowego, wstrzymania pracy pompy na czas treningu, czy też dokonywania niewielkich korekt, np. mniejszych niż 1 j. insuliny. W efekcie leczenie za pomocą OPI pozwala na ograniczenie ilości hipoglikemii przy zachowaniu dobrego wyrównania metabolicznego cukrzycy. W

publikacjach występowanie ketozy było związane przede wszystkim ze zbyt długim czasem odłączenia pompy insulinowej w trakcie aktywności fizycznej [71]. Nie rozpatrywano tego aspektu w kontekście intensywności wysiłku.

Przeprowadzone badanie, stanowiące temat tejże rozprawy doktorskiej posiada cechy nowatorstwa. Dotychczas nie oceniano wpływu wysiłku fizycznego na glikemie, który wykonywany byłby w 90 minucie od podania bolusa szybko działającego analogu insuliny. Większość badaczy decydowała się na rozpoczęcie wysiłku fizycznego w okresie późniejszym, gdy teoretyczne ryzyko hipoglikemii wynikające z farmakokinetyki zastosowanych w badaniu preparatów insulinowych jest mniejsze. Ponadto większość wcześniejszych badań przeprowadzono w godzinach popołudniowych, czyli przed śniadaniem lub po śniadaniu. Pora dnia ma duże znaczenie dla zmienności glikemii oraz bezpieczeństwa wysiłku fizycznego u pacjentów leczonych insuliną. Nowatorskim elementem protokołu badania jest także 6 godzinna obserwacja po zakończeniu testu wysiłkowego i maksymalne ograniczenie w tym czasie wpływu pozostałych czynników na glikemie takich jak bolus korekcyjny insuliny, spożywanie posiłków, aktywność fizyczna i stres. Dzięki tak skonstruowanemu badaniu można było potwierdzić bezpieczeństwo metaboliczne maksymalnego wysiłku fizycznego w trakcie jego trwania, ale również w okresie kolejnych godzin. Dzięki dwukrotnemu przeprowadzeniu testu wysiłkowego uzyskane wyniki pozwalają na ocenę nie tylko sposobu podawania insuliny, ale również konieczność redukcji bolusa insuliny przed wysiłkiem. Dodatkowo w zaplanowanym protokole badania glikemie oceniono nie tylko za pomocą ciągłego monitorowania glikemii, ale również kontrolowano wielokrotnymi pomiarami przy użyciu jednego rodzaju glukometru.

We wcześniejszych publikacjach z dziedziny diabetologii intensywność określano za pomocą spiroergometrii i częstości pracy serca, często nie osiągając subiektywnego odczucia maksymalnego zmęczenia, a w praktyce u młodych ludzi jest to dopiero objaw limitujący i zmuszający do zakończenia wysiłku.

Przeprowadzone badanie nie jest pozbawione również ograniczeń metodologicznych. Na pewno należy za nie uznać fakt, że część pacjentów z grupy PEN leczona była preparatem długodziałającego analogu insuliny, a część preparatem insuliny NPH. Czterech pacjentów podawało wyłącznie wieczorną dawkę insuliny „bazy” (glargina).

W przypadku epizodów hipoglikemii pacjenci spożywali 2 WW w postaci soku i decydowali o tym samodzielnie na podstawie wyniku stężenia glukozy we krwi włosniczkowej oraz na podstawie subiektywnych objawów hipoglikemii. Pacjenci na czas

badania byli hospitalizowani, co powoduje zmianę trybu życia i sposobu odżywiania, a tym samym może nieznacznie zmieniać zapotrzebowanie na insulinę.

Podsumowując, maksymalny wysiłek fizyczny jest bezpieczny metabolicznie u mężczyzn z cukrzycą typu 1. Warunkiem jest jednak prawidłowo leczona cukrzyca, brak przeciwwskazań oraz odpowiednie dostosowanie insulinoterapii do wysiłku fizycznego. Przeprowadzone badanie potwierdza, że osoby z cukrzycą typu 1 mogą aktywnie uprawiać sport i podejmować wysiłki fizyczne o dużej intensywności. Glikemie po maksymalnym wysiłku fizycznym nie przekraczają wartości zalecanych, a ryzyko hipoglikemii jest niewielkie. Glikemie nie zależą od dawki insuliny a tendencja wzrostowa po maksymalnym wysiłku fizycznym może sugerować, że redukcja dawki insuliny nie jest wymagana przy tego typu aktywności. Pewną przewagę w zakresie metody leczenia stosowanej przez osoby aktywne fizycznie posiada leczenie za pomocą ciągłego podskórnego wlewu insuliny.

VI.WNIOSKI

1. Zaplanowany maksymalny wysiłek fizyczny w 90 minucie po podaniu bolusa insuliny poprzedzającego wystandaryzowany posiłek w grupie mężczyzn z dobrze wyrównaną cukrzycą typu 1 jest bezpieczny metabolicznie.
2. U mężczyzn z cukrzycą typu 1 leczonych metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii przy użyciu osobistej pompy insulinowej, jak i wstrzykiwaczy typu pen, podejmujących maksymalny wysiłek fizyczny, glikemie pozostają w zakresie rekomendowanym dla sportowców, niezależnie od redukcji bolusa insuliny poprzedzającego posiłek.
3. Leczenie za pomocą osobistej pompy insulinowej wykazuje przewagę pod względem bezpieczeństwa metabolicznego nad metodą terapii za pomocą wstrzykiwaczy typu pen przy podejmowaniu maksymalnego wysiłku fizycznego przez osoby z cukrzycą typu 1.

PIŚMIENNICTWO

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414-31.
2. Rewers M. The changing face of the epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): research designs and models of disease causation. *Ann Med*. 1991;23(4):419-26.
3. Harjutsalo V, Sjoberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet*. 2008;371(9626):1777-82.
4. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E i wsp. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1516-26.
5. Secular trends in incidence of childhood IDDM in 10 countries. Diabetes Epidemiology Research International Group. *Diabetes*. 1990;39(7):858-64.
6. Jarosz-Chobot P, Polanska J, Szadkowska A i wsp. Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia*. 2011;54(3):508-15.
7. Krętkowski A. Etiopatogeneza cukrzycy. W: Cukrzyca Pod redakcją Jacka Sieradzkiego. Via Medica Gdańsk 2006.
8. Waden J, Tikkanen H, Forsblom C i wsp. Leisure time physical activity is associated with poor glycemic control in type 1 diabetic women: the FinnDiane study. *Diabetes Care* 2005;28:777-82.
9. Gawrecki A., Zozulińska D, Wierusz-Wysocka B. Praktyczne wskazówki w leczeniu cukrzycy osób dorosłych za pomocą osobistej pompy insulinowej. Via Medica Gdańsk 2011.
10. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.

11. Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2001;18(8):619-25.
12. Berger M, Muhlhauser I. Implementation of intensified insulin therapy: a European perspective. *Diabet Med.* 1995;12(3):201-8.
13. Matejko B, Grzanka M, Kieć-Wilk B i wsp. Calculator Settings in Well-Controlled Type 1 Diabetes Patients (Glycated Hemoglobin <7%) Treated with Insulin Pumps. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7(3):800–1.
14. 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; 25:593-98.
15. Matejko B, Skupien J, Mrozińska S i wsp. Factors associated with glycemic control in adult type 1 diabetes patients treated with insulin pump therapy. *Endocrine* 2014; 6. [Epub ahead of print].
16. Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, Svensson AM i wsp. Insulin pumps (CSII) and cardiovascular diseases and mortality in the Swedish national diabetes register. *Diabetologia* 2014;57:S90.
17. Araszkievicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Trepinska M i wsp. Knowledge after five-day teaching program in intensive insulin therapy performed at the onset of type 1 diabetes influence the development of late diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81(1):61-7.
18. LaPorte RE, Dorman JS, Tajima N i wsp. Pittsburgh Insulin Dependent Diabetes Mellitus morbidity and mortality study: physical activity and diabetic complications. *Pediatrics* 1986; 78 (6):1027-33.
19. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K i wsp. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia* 2012; 55:542-51.

20. Kodama S, Tanaka S, Heianza Y i wsp. Association between physical activity and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2013;36(2):471-79.
21. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R i wsp. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2012;172(17):1285-95.
22. Tielemans SM, Soedamah-Muthu SS, De Neve M i wsp. Association of physical activity with all-cause mortality and incident and prevalent cardiovascular disease among patients with type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2013;56:82-91.
23. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K i wsp. The Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes (BAPAD-1) scale: predictive validity and reliability. *Diabetes Metab* 2012;38(2):164-70.
24. Dube MC, Valois P, Prud'homme D i wsp. Physical activity barriers in diabetes: Development and validation of a new scale. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006;72:20–7.
25. <https://www.wada-ama.org/en/search?k=insulin&t=all&op=Search>.11.11.2014.
26. Yardley JE, Iscoe KE, Sigal RJ i wsp. Insulin pump therapy is associated with less post-exercise hyperglycemia than multiple daily injections: an observational study of physically active type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2013;15(1):84-8.
27. Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1289-94.
28. Davey RJ, Paramalingam N, Retterath AJ i wsp. Antecedent hypoglycaemia does not diminish the glycemia-increasing effect and glucoregulatory responses of a 10 s sprint in people with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014;57:1111-18.

29. Riddell M, Perkins BA. Exercise and glucose metabolism in persons with diabetes mellitus: perspectives on the role for continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(4):914-23.
30. Riddell MC, Milliken J. Preventing exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring and a new carbohydrate intake algorithm: an observational field study. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(8):819-25.
31. Goodyear L. Exercise, glucose transport and insulin sensitivity. *Annual Review of Medicine* 1998;49:235–61.
32. Riddell M, Perkins B. Type 1 diabetes and vigorous exercise: Applications of exercise physiology to patient management. *Canad. J. Diabetes* 2006;30(1):63-71.
33. Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW i wsp. The 10-s maximal sprint type 1 diabetes. Sprint: a novel approach to counter an exercise-mediated fall in glycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(3):601-6.
34. Górski J. Fizjologiczne podstawy wysiłku fizycznego. PZWL, Warszawa 2008.
35. Singhvi A, Tansey MJ, Janz K i wsp. Aerobic fitness and glicemic variability in adolescents with type 1 diabetes. *Endocr Prakt.* 2014;20(6):566-70.
36. Shaykevich A, Grove JR, Jackson B i wsp. Auditory Feedback Improves Heart Rate Moderation during Moderate Intensity Exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2014; Sep 8. [Epub ahead of print].
37. Geat M, Stel G, Poser S i wsp. Whole-body glucose oxidation rate during prolonged exercise in type 1 diabetic patients under usual life conditions. *Metabolism Clinical an Experimental* 2013;62:836-44.
38. Jaskolski A. Podstawy fizjologii wysiłku fizycznego z zarysem fizjologii człowieka, Wydawnictwo AWF Wrocław 2006.
39. MacDonald MJ. Postexercise late-onset hypoglycemia in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1987;10(5):548-58.
40. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. *Diabetologia Kliniczna* 2014, tom 3, Suplement A.

41. Esefeld K, Zimmer P, Sturnvoll M i wsp. Diabetologie und Stoffwechsel. Supplement. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Diabetes, Sport und Bewegung. Diabetologie 2013;8:207–11.
42. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. Diabetes Care 2013; (36), Supplement 1.
43. Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G i wsp. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. Acta Diabetol. 2010;47(1):15-22.
44. Ferriolli E, Pessanha FP, Marchesi JC. Diabetes and exercise in the elderly. Med Sport Sci. 2014;60:122-9.
45. Vlahek P, Car S, Ostroski I. Sweet 452 km – a report on the first type 1 diabetes patient to finish Double Ironman, a 30-hour endurance triathlon race. Croat Med J. 2013;54:306-7.
46. Gawrecki A, Naskręt D, Duda-Sobczak A i wsp. Ocena wartości glikemii u dzieci oraz młodzieży z cukrzycą typu 1 podczas turnieju piłkarskiego. Diabet Klin 2012;5(1):171-6.
47. Kennedy A, Nirantharakumar K, Chimen M i wsp. Does exercise improve glycaemic control in type 1 diabetes? A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013;8(3):e58861.
48. Galassetti P, Tate D, Neill RA i wsp. Effect of gender on counterregulatory responses to euglycemic exercise in type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5144–150.
49. Diamond M, Simonson D, DeFronzo R. Menstrual cyclicity has a profound effect on glucose homeostasis. Fertil Steril 1989;52:204-8.
50. Adolfsson P, Nilsson S, Lindblad B. Continuous glucose monitoring system during physical exercise in adolescents with type 1 diabetes. Acta Paediatrica 2011;100(12):1603-9.
51. Radermecker RP, Fayolle C, Brun JF i wsp. Accuracy assessment of online glucose monitoring by a subcutaneous enzymatic glucose sensor during exercise in patients with type 1 diabetes treated by continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Metab. 2013;39(3):258-62.

52. Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM i wsp. Accuracy of continuous glucose monitoring during exercise in type 1 diabetes pregnancy. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(3):223-9.
53. Graveling AJ, Frier BM. Case Report: Risks of marathon running and hypoglycaemia in Type 1 Diabetes. *Diabetic Medicine* 2010;27:585-588.
54. Briscoe VJ, Tate DB, Davis SN. Type 1 diabetes: exercise and hypoglycemia. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32(3):576-82.
55. Basu R, Johnson L, Kudva C i wsp. Exercise, hypoglycemia, and type 1 diabetes. *Diabetes Technology and Therapeutics.* 2014;16(6):231-337.
56. Thow JC, Johnson AB, Antsiferov M i wsp. Exercise augments the absorption of isophane (NPH) insulin. *Diabet Med.* 1989;6(4):342-5.
57. Turner D, Luzio S, Gray BJ i wsp. Impact of single and multiple sets of resistance exercise in type 1 diabetes. *Scand J Med Sci Sports* 2014 Mar 20. Epub ahead of print.
58. Jimenez CC, Corcoran HM, Crawley JT i wsp. Guyton H. National Athletic Trainers' Association Position Statement: Management of the Athlete With Type 1 Diabetes Mellitus. *J. Athl Train* 2007;42:536-45.
59. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1999;15(6):412-26.
60. Tonoli C, Heyman E, Roelands B i wsp. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Sports Med.* 2012;42(12):1059-80.
61. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA i wsp. Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(4):669-75.
62. Chansky ME, Corbett JG, Cohen E. Hyperglycemic emergencies in athletes. *Clin Sports Med.* 2009;28(3):469-78.
63. Harris GD, White RD. Diabetes in the competitive athlete. *Curr Sports Med Rep.* 2012;11(6):309-15.
64. Guerci B, Benichou M, Floriot M i wsp. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingertstick samples during metabolic

deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:1137-41.

65. Komatsu WR, Gabbay MA, Castro ML i wsp. Aerobic exercise capacity in normal adolescents and those with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005;6:145-9.
66. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA. i wsp.. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:513-21.
67. Maggio AB, Hofer MF, Martin XE i wsp. Reduced physical activity level and cardiorespiratory fitness in children with chronic diseases. *Eur J Pediatr* 2010; 169:1187-93.
68. Adolfsson P, Nilsson S, Albertsson-Wikland K i wsp. Hormonal response during physical exercise of different intensities in adolescents with type 1 diabetes and healthy controls. *Pediatric Diabetes* 2012;13:587-96.
69. Tagougui S, Leclair E, Fontaine P i wsp. Muscle Oxygen Supply Impairment during Exercise in Poorly-Controlled Type 1 Diabetes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, Publish Ahead of Print 06.2014.
70. Yardley JE, Iscoe KE, Sigal RJ i wsp. Insulin pump therapy is associated with less post exercise hyperglycemia than multiple daily injections: an observational study of physically active type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(1):84-8.
71. Jankovec Z, Cechurova D, Cesak V i wsp. Does physical activity produce clinically significant changes during discontinuation of insulin pump in type 1 diabetic patients? *Vnitr Lek.* 2013;59(9):764-8.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Wysiłek fizyczny jest uznawany za integralną i niezbędną składową leczenia cukrzycy typu 1 (DMT1). W grupie pacjentów z DMT1, wiele osób uprawia regularnie sport, a część z nich robi to wyczynowo. Osoba aktywna sportowo z DMT1 wymaga bardzo precyzyjnego dawkowania insuliny oraz dużej wiedzy i umiejętności interpretacji zjawisk metabolicznych zachodzących w organizmie podczas treningu fizycznego. Naukowe towarzystwa diabetologiczne nie stworzyły dotychczas precyzyjnych zaleceń dla sportowców. Istnieje potrzeba badań klinicznych, które pomogą w określeniu zaleceń dotyczących odpowiedniego przygotowania do treningu o różnej intensywności w zakresie dawkowania i sposobu podawania insuliny przy użyciu wstrzykiwaczy typu pen lub osobistej pompy insulinowej oraz ilości spożywanych węglowodanów. Niezbędne jest również określenie bezpieczeństwa wysiłków fizycznych zwłaszcza o dużej intensywności. We wcześniejszych publikacjach z zakresu diabetologii, intensywność wysiłku określano za pomocą spiroergometrii i częstotliwości pracy serca, często nie osiągając u badanych subiektywnego odczucia maksymalnego zmęczenia. W praktyce u młodych ludzi jest to dopiero objaw limitujący i zmuszający do zakończenia wysiłku.

Cel pracy: Celem pracy była ocena glikemii oraz bezpieczeństwa metabolicznego w trakcie i do 6 godzin po maksymalnym wysiłku fizycznym, poprzedzonym wystandaryzowanym posiłkiem węglowodanowym oraz bolusem szybko działającego analogu insuliny u mężczyzn z DMT1, leczonych metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii przy użyciu osobistej pompy insulinowej lub wstrzykiwaczy typu PEN.

Materiał i metody: Do badań zostało włączonych 29 mężczyzn w wieku $25,3 \pm 5,1$ lat z czasem trwania cukrzycy $10,3 \pm 3,2$ lat leczonych od rozpoznania cukrzycy metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii. W ocenianej grupie 15 mężczyzn leczonych było przy pomocy osobistej pompy insulinowej (grupa OPI), a u 14 mężczyzn insulinoterapia prowadzona była przy użyciu wstrzykiwaczy typu pen (grupa PEN).

U wszystkich zakwalifikowanych osób wykonano 2 razy progresywny test wysiłkowy o maksymalnej intensywności na bieżni ruchomej h/p/cosmos para graphics® wg protokołu opracowanego na potrzeby badania. Pomiedzy dwoma testami pacjenci mieli jeden dzień przerwy. Każdy maksymalny test wysiłkowy rozpoczynano w 90 minucie od spożycia wystandaryzowanego posiłku. Badania wysiłkowe prowadzono aż do momentu odczuwania przez pacjenta subiektywnego maksymalnego zmęczenia wg skali Borga. Podczas próby u

wszystkich badanych częstotliwość rytmu serca nie była mniejsza niż 85% limitu tętna. W jednym dniu bolus insuliny przed posiłkiem był zredukowany o 30% (grupa REDUKCJA), a w drugim dniu przed spożyciem posiłku pacjenci nie redukowali bolusa insuliny (grupa BRAK REDUKCJI). Kolejność wyboru jednej z dwóch metod przygotowania osoby do maksymalnego wysiłku fizycznego była losowa. Glikemie monitorowano za pomocą glukometru oraz za pomocą systemu ciągłego monitorowania glikemii. W trakcie wysiłku i w czasie 6 godzinnej obserwacji po nim pacjenci spożywali 2 wymienniki węglowodanów prostych w razie wystąpienia hipoglikemii. Obecność ketonów we krwi włosniczkowej była kontrolowana za pomocą testów paskowych i glukometru przed i po teście wysiłkowym oraz po 6 godzinnej obserwacji. Do oznaczenia mleczanów została pobrana trzy razy krew żylna. W trakcie 6 godzinnej obserwacji po wysiłku pacjenci przebywali w oddziale i ograniczali do minimum aktywność fizyczną.

Wyniki: Sposób leczenia oraz dawka insuliny przed wystandaryzowanym posiłkiem nie wpływała na pokonany dystans podczas testu wysiłkowego o maksymalnej intensywności. Podczas testu i 6 godzinnej obserwacji nie odnotowano znaczącej klinicznie ilości hipoglikemii w grupie PEN i w grupie OPI. Ilość hipoglikemii nie zależała od sposobu leczenia (Pen vs. OPI) oraz od dawki insuliny (Bez redukcji vs. Redukcja). Zaobserwowano natomiast wzrost glikemii oceniany w 0. minucie i 360. minucie podczas 6 godzinnej obserwacji w grupie redukującej oraz grupie nieredukującej bolus insuliny. Podobną tendencję stwierdzono w grupie PEN i OPI. Wartości przyrostów glikemii nie różniły się jednak istotnie statystycznie w badanych grupach. Średnie wartości glikemii u większości pacjentów nie przekraczały 180 mg/dl, a ryzyko hipoglikemii < 70 mg/dl było takie samo. Niezależnie od wykonania redukcji bolusa insuliny uzyskiwano wyniki glikemii, które mieściły się w zakresie zalecanym i bezpiecznym.

Oceniane stężenia ketonów we krwi nie zależały od wykonanej redukcji bolusa insuliny, a różnice po teście wysiłkowym oraz po 6 godzinach obserwacji nie były istotne statystycznie. Zjawisko ketonemii powyżej wartości uznanej za normę ($\geq 0,6$ mmol/l) po 6 godzinach obserwacji nie było zależne od dawki insuliny, tylko od sposobu jej podawania i wystąpiło istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych za pomocą wstrzykiwaczy typu PEN aniżeli w grupie OPI. Średnie stężenia ketonów znajdowały się po 6 godzinach w zakresie normy, ale były istotnie statystycznie wyższe w grupie PEN. Stężenie mleczanów oceniane bezpośrednio po zakończeniu testu wysiłkowego znajdowały się poza zakresem normy w grupie PEN i OPI oraz Brak Redukcji i Redukcja. Istotnie statystycznie wyższe wartości zarejestrowano w grupie leczonej za pomocą wstrzykiwaczy typu pen. Po 6

godzinach obserwacji w obu grupach stężenia mleczanów znajdowały się w zakresie normy u wszystkich pacjentów. Ryzyko wystąpienie złożonego punktu końcowego (hipoglikemia < 70 mg/dl, hiperglikemia ≥ 300 mg/dl, ketonemii $\geq 0,6$ mmol/l, mleczany $> 2,2$ mmol/l) była 4 krotnie większa w grupie pacjentów leczonych za pomocą tradycyjnych wstrzykiwaczy typu PEN.

Wnioski:

1. Zaplanowany maksymalny wysiłek fizyczny w 90 minucie po podaniu bolusa insuliny poprzedzającego wystandaryzowany posiłek w grupie mężczyzn z dobrze wyrównaną DMT1 jest bezpieczny metabolicznie.
2. U mężczyzn z DMT1 leczonych metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii przy użyciu osobistej pompy insulinowej, jak i wstrzykiwaczy typu pen, podejmujących maksymalny wysiłek fizyczny, glikemie pozostają w zakresie rekomendowanym dla sportowców niezależnie od redukcji bolusa insuliny poprzedzającego posiłek.
3. Leczenie za pomocą osobistej pompy insulinowej wykazuje przewagę pod względem bezpieczeństwa metabolicznego nad metodą terapii za pomocą wstrzykiwaczy typu pen przy podejmowaniu maksymalnego wysiłku fizycznego przez osoby z DMT1.

Słowa kluczowe wg MeSH:

cukrzyca typu 1; wysiłek fizyczny; insulina – dawkowanie; systemy infuzji insuliny; samokontrola glikemii; metabolizm węglowodanów.

ABSTRACT

Objectives: Physical activity is considered to be an integral and essential component in the treatment of diabetes type 1 (DMT1). Many patients with DMT1 practice sports regularly, and some of them are doing it professionally. Active person with DMT1 requires very precise insulin dosing and extensive knowledge and skills in the interpretation of metabolic processes occurring during physical training. Scientific societies have not set up yet any precise recommendations for sportsmen with diabetes. There is a need for clinical trials, which will help to develop standards for preparing adequately for the training of different intensity in terms of dosage and administration of insulin in multiple daily injections (MDI) or continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) as well as the amount of carbohydrates consumed. It is also necessary to evaluate the safety of physical activity especially of high intensity in DMT1 subjects. Previously, the exercise intensity was determined using spiroergometry and heart rate monitoring, often without the assessment of the feeling of the maximum fatigue in patients. In practice, this is what is regarded as limited factor forcing them to complete the effort.

The aim: The aim of this study was to assess glycemic and metabolic safety during and up to 6 hours after maximal exercise, preceded by a standardized carbohydrate meal and bolus of short acting insulin analogue in men with DMT1 treated with intensive functional insulin therapy (IFIT) using MDI or CSII.

Material and Methods: We enrolled 29 men aged 25.3 ± 5.1 years, diabetes duration 10.3 ± 3.2 years, treated with IFIT from the onset of the disease. In the study group 15 men were treated using personal insulin pumps (CSII), and 14 men using pen-type injectors (MDI). In all enrolled subjects a progressive treadmill test of maximum intensity h/p/cosmos para Graphics® according to the protocol developed for the study was performed twice. Between the two tests, the patients had one day off. Every maximal exercise test was initiated 90

minutes after ingestion of a standardized meal. Stress tests was conducted until the patient subjective feeling of maximum fatigue by the Borg scale. During the test all patients' heart rate was not less than 85% of the limit pulse. During one test the insulin bolus before meal was reduced by 30% (REDUCTION group), and during the second test patients did not reduce insulin bolus (NO REDUCTION group). The order of selection of one of the two methods to prepare patients for maximum physical exercise was random. Glucose levels were monitored using a glucometer and continuous glucose monitoring system. During exercise and 6 hours observation patients were eating two simple carbohydrate exchangers in case of hypoglycemia. Ketones in the blood were controlled with test strips and glucometer before and after an exercise test and after 6 hours of observation. Lactates were measured three times in a venous blood. During 6 hours observation after exercise, patients stayed in the ward and had limited physical activity.

Results: A method of treatment and dose of insulin before a standardized meal did not affect the distance covered during the exercise test with a maximum intensity. During the test, and 6 hours observation, there were no clinically significant episodes of hypoglycemia in the MDI group and in the CSII group. Number of hypoglycemia episodes did not depend on the treatment method (MDI vs. CSII) as well as the dose of insulin (NO REDUCTION vs. REDUCTION). However, hyperglycemia assessed at 0 minutes and 360 minutes during the 6 hours observation was noticed in the REDUCTION group and NO REDUCTION group. A similar trend was found in the MDI group and CSII group. However, the increments of glycemia, did not differ significantly between groups. Mean blood glucose values in the majority of patients did not exceed 180 mg/dl and the risk of hypoglycemia <70 mg/dl was the same. Regardless of the implementation of the insulin bolus reduction, the obtained glycemia results were within the recommended safe range.

The concentration of ketones in the blood did not depend on the reduction of the insulin bolus, and the differences after the stress test and after 6 hours observation were not statistically significant. Ketonemia phenomenon, considered as above the norm (≥ 0.6 mmol/l), after 6 hours observation was not dependent on the dose of insulin, but the treatment method and occurred significantly more frequently in patients treated with MDI as compared to CSII group. Mean ketones concentrations after 6 hours were in the normal range, but were significantly higher in the MDI group. Mean lactates assessed immediately after the exercise test were outside the normal range in the MDI and CSII groups as well in NO REDUCTION and REDUCTION groups. Significantly higher values were noticed in MDI group. After 6 hours observation lactate concentrations were within the normal range in all patients in both groups. The risk of the occurrence of the composite endpoint (hypoglycemia <70 mg/dl, hyperglycemia ≥ 300 mg/dl, ketonemia ≥ 0.6 mmol/l, lactates > 2.2 mmol/l) was 4-fold higher in the MDI group.

Conclusions:

1. Planned maximal physical exercise in the 90. minute after a bolus of insulin prior to a standardized meal in men with well-controlled type 1 diabetes is metabolically safe.
2. In men with type 1 diabetes treated with intensive functional insulin therapy using multiple daily injections or continuous subcutaneous insulin infusion, undertaking maximal physical exercise, glucose levels remain within the range recommended for sportsmen, regardless of the reduction of the insulin bolus prior to a meal.
3. Treatment with continuous subcutaneous insulin infusion has advantages in terms of metabolic safety as compared to multiple daily injections while undertaking maximal physical exercise in subjects with type 1 diabetes.

Key words:

type 1 diabetes; physical activity; insulin - the dosage; insulin infusion systems; self-monitoring of blood glucose; carbohydrate metabolism.

SPIS TABEL I RYCIN

Tabela 1. Charakterystyka wysiłku tlenowego i beztlenowego.

Tabela 2. Charakterystyka grupy badanej. Wyniki przedstawiono jako wartość średnią z odchyleniem standardowym oraz wartość minimalną i maksymalną.

Tabela 3. Charakterystyka podgrup PEN i OPI.

Tabela 4. Protokół testu wysiłkowego na bieżni ruchomej.

Tabela 5. Skala subiektywnego odczuwania wysiłku według Borga.

Tabela 6. Dystans oraz czas trwania maksymalnego wysiłku w grupach PEN i OPI.

Tabela 7. Glikemie mierzone za pomocą glukometru w grupach PEN i OPI.

Tabela 8. Glikemie oceniane za pomocą CGMS podczas maksymalnego wysiłku w grupach PEN i OPI.

Tabela 9a. Glikemie monitorowane za pomocą glukometru przez 6 godzin po wysiłku w grupach PEN i OPI.

Tabela 9b. Przyrost glikemii podczas 6 godzinnej obserwacji po wysiłku rejestrowany za pomocą glukometru w grupach PEN i OPI.

Tabela 10a. Glikemie monitorowane za pomocą CGMS przez 6 h po wysiłku w grupach PEN i OPI.

Tabela 10b. Przyrost glikemii podczas 6 godzinnej obserwacji po wysiłku rejestrowany za pomocą CGMS w grupach PEN i OPI.

Tabela 11. Stężenie mleczanów w surowicy przed i po wysiłku oraz po 6 h obserwacji w grupach PEN i OPI.

Tabela 12. Stężenie związków ketonowych we krwi włosniczkowej w grupach PEN i OPI.

Tabela 13. Dystans oraz czas trwania maksymalnego wysiłku fizycznego w grupach Brak redukcji i Redukcja.

Tabela 14. Glikemie mierzone za pomocą glukometru w grupach Brak redukcji i Redukcja.

Tabela 15. Glikemie oceniane za pomocą CGMS podczas maksymalnego wysiłku w grupach Brak redukcji i Redukcja.

Tabela 16a. Glikemie monitorowane za pomocą glukometru przez 6 godzin po wysiłku w grupach Brak redukcji i Redukcja.

Tabela 16b. Przyrost glikemii podczas 6 godzinnej obserwacji po wysiłku rejestrowany za pomocą glukometru w grupach Brak redukcji i Redukcja.

Tabela 17a. Glikemie monitorowane za pomocą CGMS przez 6 godzin po wysiłku w grupach Brak redukcji i Redukcja.

Tabela 17b. Przyrost glikemii podczas 6 godzinnej obserwacji po wysiłku rejestrowany za pomocą CGMS w grupach Brak redukcji i Redukcja

Tabela 18. Stężenie mleczanów w surowicy przed i po wysiłku oraz po 6 h obserwacji w grupach Brak redukcji i Redukcja

Tabela 19. Stężenie związków ketonowych we krwi włosniczkowej w grupach Brak redukcji i Redukcja.

Tabela 20. Częstość występowania pojedynczych punktów końcowych w grupach PEN i OPI.

Tabela 21. Częstość występowania pojedynczych punktów końcowych w grupach w grupach Brak redukcji i Redukcja.

Tabela 22. Iloraz szans wystąpienia pojedynczego punktu końcowego w porównywanych grupach.

Tabela 23. Iloraz szans wystąpienia pojedynczego punktu końcowego w porównywanych grupach.

Rycina 1. Schemat badania.

Rycina 2. Podgrupy badania.

Rycina 3. Ryzyko wystąpienia punktów końcowych w grupach PEN i OPI.

Rycina 4. Ryzyko wystąpienia punktów końcowych w grupach Brak redukcji i Redukcja.