

# Ohlédnutí do historie

## Co přinesl výzkum diabetu na Lékařské fakultě Univerzity Palackého a ve FNOL (1971 – 2014)

Všechny výzkumné úkoly vycházely z praktických potřeb. Cílem bylo optimalizovat léčbu diabetu.

Řešenou problematiku lze shrnout do následujících okruhů:

### 1 Diabetes mellitus 1. typu

#### **Intenzivní konvenční substituční léčba inzulinem.**

Intenzivní konvenční léčba inzulinem má největší účinnost při monoterapii krátkodobým inzulinovým analogem, který je aplikován k náhradě prandiální i bazální sekrece v průběhu dne i noci (celkem 7 dávek), respektive kombinací krátkodobého analoga s depotním analogem.

Studie ukázala, že skupinová edukace a ruční dávkovač motivují diabetiky k intenzifikaci léčby včetně noční aplikace Insulinu.

Ze srovnání profilů zdravých mužů a diabetiků však vyplynulo, že ani intenzivní konvenční léčbou krátkodobým inzulinem nebylo možno dosáhnout dlouhodobě zcela normálních hodnot glykémie i když inzulinémie v průběhu dne byla u diabetiků vyšší než u zdravých.

#### **Léčba diabetu pomocí inzulinové pumpy.**

Na našem pracovišti byla pumpa (Promedos E1) poprvé nasazena v prosinci roku 1981 – pravděpodobně šlo o první inzulinovou pumpu zavedenou v Československu. K rozšíření tohoto způsobu léčby však došlo až v devadesátých letech. Dnes má v České republice pumpu přes 6000 pacientů. V rámci naší pracovní skupiny jsme od roku 1993 nositelnou pumpu zavedli asi 200 osobám. Z nich 23 zemřelo, 7 pumpu vrátilo a u 7 jsme doporučili jinou léčbu. Podrobnější informace poskytuje registr inzulinových pump v Plzni (Jankovec).

Kontinuální podkožní infuze insulínu vede během 2 měsíců k signifikantnímu zlepšení ukazatelů látkové přeměny, tj. k poklesu hodnot HbA1c celkového cholesterolu a triacylglycerolů. Denní dávka insulínu se přitom snížila a tělesná hmotnost se nezměnila. Inzulinová pumpa rozšiřuje terapeutické možnosti. Vážné komplikace jsme nezaznamenali.

#### **Vliv fyzického tréninku na látkovou výměnu u diabetiků 1. typu.**

V léčbě diabetu 1. typu se trénink uplatňuje několika způsoby:

Příznivým vlivem na metabolismus sacharidů, který bylo možno dokumentovat zvýšenou účinností insulínu, přičemž kompenzace diabetu (která byla trvale uspokojivá) se nezměnila. Přibližnou závis-

lost účinnosti insulínu Q na fyzické výkonnosti (PWC 170) udává nově zjištěný vztah  $Q [g\ Sach/m.j.] = 0,03 PWC\ 170 [W] - 0,5$ . Q udává, kolik gramů požitých sacharidů zpracuje jedna jednotka aplikovaného insulínu. Kvocient Q bývá 2,5 – 22,4 g Sach/m.j. Po skončení tréninku účinnost insulínu klesá souběžně s poklesem PWC 170.

Příznivým vlivem na metabolismus lipidů, který lze dokumentovat zvýšením koncentrace ochranného HDL cholesterolu a poklesem indexu cholesterol/HDL cholesterol. Signifikantní změny přetrvávaly i za 7 dní po skončení tréninku.

Příznivým vlivem na projevy diabetické neuropatie, na paměť, pozornost a na celkový stav.

Submaximální dynamický trénink lze doporučit k doplňkové léčbě diabetika 1. typu. Na počátku tréninku nutno snižovat dávky insulínu nebo zvýšit dávky sacharidů v potravě. Po skončení tréninku je třeba provádět úpravy opačné.

### **Vliv etylalkoholu na glykémii a vliv glykémie na metabolismus etylalkoholu.**

Naše poznatky lze shrnout takto:

U diabetiků 1. typu je po aplikaci obvyklé dávky insulínu a standardní snídani rozvoj alkoholémie obdobný jako u nediabetiků. Redukce dávky insulínu (a vynechání snídaně) vede k příkřejšímu vzestupu alkoholémie s vyšším maximem.

Alkoholémie s maximem do jednoho promile neovlivňuje do 240. minuty po vypití alkoholu významně glykémii ani acetonémii. Koncentrace neesterifikovaných mastných kyselin se po vypití alkoholu u diabetiků (narozdíl od nediabetiků) snižuje, koncentrace triacylglycerolů a laktátu se nemění. Na koncentraci aminokyselin měl alkohol i inzulin proměnlivý vliv.

Výsledky měly velkou variabilitu. U 30% (5 z 15) probandů alkoholémie nedosáhla vypočtené koncentrace 1 promile. Proto při řešení forenzních otázek nutno provést modelový pokus.

## **2 Diabetes mellitus 2. typu**

**Intenzivní komplementární (suplementární) léčba inzulinem nebo rychlým analogem** před každým jídlem vede ke zlepšení glykemického profilu, průměrné glykémie, HbA1c a ke zlepšení lipidového spektra (vzestup Lp A, pokles apo B a Lp<sub>a</sub>) Za 10 týdnů index tělesné hmotnosti (BMI) poklesl. Spokojenost diabetiků s novou léčbou je dobrá.

**Léčba diabetu 2. typu pomocí inzulinové pumpy (studie PARASEN)** vede u edukovaných osob ke zlepšení kompenzace při současném poklesu denní dávky insulínu,

**Inkretinové preparáty** (viz samostatná část 6) se většinou osvědčily.

**Studie RENAAL (Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Renal Protective Effects of Losartan in Patients With Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus and Nephropathy; 1997 – 2001), hlavní koordinátor prof. B.M. Brenner, California.**

V Olomouci bylo pro tuto studii skříníkem vyšetřeno 25 pacientů, z nichž 5 dosáhlo finálního hodnocení. **Studie** jednoznačně ukázala, že losartan zpomaluje rozvoj diabetické nefropatie a příznivě působí i na kardiovaskulární systém.

### **3 Diabetes mellitus a těhotenství**

Při intenzivní péči se perinatální mortalita novorozenců matek s diabetem ve FN v Olomouci snížila z 66 % v roce 1965 na 6,5 % v roce 1980 a v roce 1986 se přiblížila perinatální mortalitě u nediabetiček (do 1%). Základem diabetologické péče zůstává intenzivní léčba krátkodobým inzulinem. V současné době je u těhotných léčených inzulinem žádoucí preferovat inzulinovou pumpu a kontinuální monitoring glykemie, aby hodnoty glykémie v průběhu dne nepřekračovaly 7,0 mmol/l a pravidelná péče porodnicko-gynekologická. Porod v termínu (38. až 40. týden); při hrozících komplikacích císařský řez.

### **4 Technické předpoklady pro intenzivní konvenční léčbu inzulinem**

Do sedmdesátých let byl inzulin aplikován klasickými injekčními pomůckami (skleněné stříkačky, celokovové jehly), které diabetik musel podle předpisů před každou aplikací vyvařit. Kolem roku 1980 se začaly se objevovat stříkačky pro jedno použití z umělé hmoty, které zbavily diabetiky pracné sterilizace, nicméně nutnost manipulace s lahvičkou při natahování insulínu před každým vpichem zůstala a většinou tvořila překážku v intenzifikaci léčby. Proto byl hledán způsob, jak uvedené nedostatky odstranit.

Studie a jejich výsledky a závěry lze chronologicky uspořádat takto:

V roce 1981 bylo vyrobeno **tužkové pouzdro na stříkačku plněnou inzulinem**.

V roce 1983 byl navržen a zkonstruován ruční dávkovač insulínu **MADI**, který se vedle Novopenu (Novo, 1984) stal jedním z prvních dávkovačů insulínu ve světě. K ověření jeho použitelnosti byla provedena studie technická (1982 – 1986) a studie klinická (1986 – 1990).

Do klinické studie se zapojilo 19 středisek (v České republice, na Slovensku, v Německu). Podle jednotného protokolu bylo sledováno 482 diabetiků ve věku 10 až 75 let s trváním diabetu 0 – 47 let.

Celková délka provozu dávkovače MADI u všech těchto pacientů činila 62 990 dní a přitom bylo provedeno asi 200 000 vpichů inzulínu.

MADI se osvědčil jako dobrá pomůcka k aplikaci všech druhů Insulinu. Umožňuje intenzivní léčbu inzulinem, která by jinak nebyla proveditelná (4). Dá se použít u diabetiků v každém věku. K aplikaci není nutná zraková kontrola. Může být plněn jakýmkoliv druhem inzulínu. Má zásobník na 3 ml a dá se alternativně používat jako jehlové nebo katetrové pero. U **jehlového pera** je jehla chráněna posuvným krytem. **Katetrové pero** ušetří opakované vpichy a rovněž je lze s výhodou použít tam, kde by aplikace inzulínu mohla působit nežádoucí pozornost.

Od roku 1986 do roku 2000 bylo na našem pracovišti zavedeno přes 1800 dávkovačů MADI. V současné době je ve světě více než 30 různých typů dávkovačů. V popředí zájmu jsou dávkovače pro jedno použití. MADI 100-1 nachází uplatnění již jen ojediněle.

## **5 Intenzivní monitoring glykemie – desetibodový glykemický profil**

Desetibodový glykemický profil je pružným ukazatelem účinnosti léčby diabetu. S desetibodovým glykemickým profilem přichází k ambulantní kontrole 80% osob s diabetem.

V posledních 10 letech byla věnována velká pozornost ověřování správnosti a přesnosti měření glukometrů. U nás jsme od roku 1995 postupně testovali glukometry One Touch II (Johnson&Johnson USA), Optium (Medisense/Abbott, GB), Card (Medisense/Abbott, GB) a Advance (Hypoguard, GB). V posledních letech jsme se zaměřili především na správnost a přesnost výsledků na glukometru Linus (Agamatrix, USA), Calla (Wellion, Austria) a Contourlink (Bayer, BRD). Spolehlivost těchto glukometrů odpovídá mezinárodnímu standardu.

## **6 Kontinuální podkožní monitoring glykemie (CGMS)**

Studie PARASEN ukázala, že při využívání CGMS dochází u osob léčených inzulinovou pumpou během jednoho měsíce k poklesu HbA1c asi o 10 mmol/mol. Po přechodu na konvenční selfmonitoring se ale HbA1c během 2 měsíců vrací k výchozím hodnotám. O dlouhodobý CGMS mělo zájem asi 50% osob léčených inzulinovou pumpou. Je proto žádoucí zlepšit edukaci.

## **7 Stanovování glykemického indexu potravin pomocí CGMS.**

Glykemický index byl vyšetřen asi u 50 různých běžně dostupných potravin. Jeho hodnota je při vyšetření v různou denní dobu stejná. Glykemický index potravin by měl být součástí nutričních tabulek.

## Literatura – publikace k aktivitám olomoucké skupiny

1. Bibergeil H Ed): *Diabetes mellitus - ein Nachschlagewerk für die diabetologische Praxis. Edition 3, 1988, VEB Gustav Fischer Verlag Jena.*
2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Y, Shahinfar S, for the RENAAL Study Investigators (... Chlup R,) (2001) *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. New Engl J Med 345 (12): 861-869*
3. Bruns W, Fiedler H, Altman B, Lundershausen R, Menzel R, Worms F, Kriegstein E: *Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes Pathophysiologisch begründete Therapie mit insulin unter besonderer Berücksichtigung der Insulinresistenz und des Inkretineffektes. 2. Auflage-Bremen. Germany, UNIMED Verlag AG, 2010.*
4. Cohen O, Körner A, Chlup R, Zoupas CS, Ragozin AK, Wudi K, Bartaskova D, Pappas A, Niederland T, Taybani Z, Barák L, Vazeou A: *Improved glycemic control through continuous glucose sensor-augmented insulin pump therapy: Prospective results from a community and academic practice patient registry. Journal of Diabetes Science and Technology 2009; 3(4):804-811.*
5. Felsing W, Menzel R, Alt P, Chlup R, Bruns W *Erste Erfahrungen mit dem MADI in der DDR. In: W Bruns (ed) Lehrgang über aktuelle Probleme des Diabetes mellitus Berlin 24. - 28. 11. 1986 (Kongressberichte) Edn Akademie für ärztliche Fortbildung der DDR, p 60*
6. Holešinská P, Chlup R (1998) *Kdo má edukovat diabetiky? Zprav klin Farmakol Farmac 12 (4): 29-33*
7. Chlup R *Přínos a praktické provádění intenzivní léčby u diabetiků 1. a 2. typu. In: Abstrakta XI. Diabetologické dny v Trenčíně s mezinárodní účastí 7. - 9. 6. 2001, (nestr) (Abstrakt)*
8. Chlup R, Bartek J, Zapletalová J, Sečkař P, Pukowitz L, Řezníčková M, Havrdová M, Rulfová L: *Výsledky měření P-glukosy na glukometrech Advance a Optium v laboratorních podmínkách (Results of P-glucose estimations by means of glucometers Advance and Optium under laboratory conditions). Klin Bioch Met 2004;12(3):160-170.*
9. Chlup R, Beránková I, Boudová E, Ďurajková E, Faltýnková J, Fišarová S, Gajdošová M, Grecmanová M, Holá J, Holešinská P, Hrubá V, Kmoníčková A, Konšťacká L, Pevná Z, Řehořová J, Strnadová J, Šeflová L: *Doporučení pro léčbu inzulinem u dospělých diabetiků při hospitalizaci - návrh standardu. Klin Farmakol Farm 2003; 17(1):34-42.*
10. Chlup R, Doubravova B, Zapletalova J, Langova K, Bartek J. *Glucometers (CALLA) appear to be more convenient means for routine P-glucose monitoring in patients admitted to hospital than a laboratory analyzer (COBAS INTEGRA). Diabetes Technol Ther 2011;13 (2):214-215 (Abstract).*
11. Chlup R, Doubravova B, Bartek J, Zapletalova J, Krystynik O, Prochazka V: *Effective Assessment of Diabetes Control Using Personal Glucometers (CONTOURLINK, Bayer, Germany; CALLA, Wellion, Austria; LINUS, Agamatrix, USA). Disease Markers 2013; 35(6):895-905.*
12. Chlup R, Doubravova B, Peterson K, Zapletalova J, Bartek J. *Wavesense technology glucometer Linus for routine self-monitoring and clinical practice. Acta Diabetol 2011;48(1):35-40.*
13. Chlup R, Doubravova B, Zapletalova J, Peterson K, Bartek J. *Plasma glucose concentrations on new glucometer CALLA strongly correlate with laboratory analyser COBAS INTEGRA 400 PLUS under various clinical conditions. Diabetes Technol Ther 2011;13 (2):213-214 (Abstract).*
14. Chlup R, Gazárek F, Krikal Z, Flasarová B. *Diabetes mellitus a tehotenství [Diabetes mellitus and gravidity (author's transl)][Article in Czech]. Cesk Gynekol. 1976 Apr;41(2):113-5.PMID: 1268961.*

15. Chlup R, Holešínská P, Chlupová L, Komenda S (2003) Assessment of postgraduate education of therapeutic educators (PETE) at a university diabetes centre. *Diabetes Metab* 29: 4S385 (Abstract)
16. Chlup R, Janů K, Menzel R, Bruns W, Venháčová J: *Léčba diabetu pomocí ručního dávkovače inzulínu MADI*. Ed. Univerzita Palackého v Olomouci, 1985.
17. Chlup R, Janu K, Venhacova J, Bartek J: Six models of a new insulin pen (MADI): Description and first clinical trial. *Practical Diabetes International* 1995; 12 (1):32-35.
18. Chlup R, Janů K, Venháčová J, Bartek J (1995) Six models of a new insulin pen (MADI): description and first clinical trial. *Practical Diabetes International* 12 (1): 32-35
19. Chlup R, Jelenova D, Kudlova P, Chlupova K, Bartek J, Zapletalova J, Langova K, Chlupova L. Continuous glucose monitoring - a novel approach to the determination of the glycaemic index of foods (DEGIF 1). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114:68-74.
20. Chlup R, Maršálek E, Bruns W (1990) Prospective study of the hazards of multiple use of disposable syringes and needles in intensified insulin therapy. *Diabetic Medicine* 7: 624-627
21. Chlup R, Menzel R, Hildmann W, Eisner B, Heinke P, Jutzi E Co přináší noční dávka inzulínu? In: *Abstrakta XXVI. diabetologické dny v Luhačovicích, 24.-27.dubna 1990*, p 20
22. Chlup R, Menzel R, Keilacker H, Heinke P, Jutzi E. Night injections of regular insulin improve diabetes control in C-peptide negative patients. *Diabetologia* 1997;40 (Suppl): 1292-1292 (Abstract).
23. Chlup R, Menzel R, Kolesár P, Rybka J, Svoboda Z, Škarpová O, Venháčová J, Zander E, Abel P, Rosenfeld R, Hildebrandt R, Janů K, Jutzi E *Erste Erfahrungen mit dem MADI - multizentrische technische und klinische Studie. VIII. internationales Donau-Symposium über Diabetes mellitus, Bratislava, 18. - 21. Juni 1985. Wien: Robidruck 1985, Abstrakt 79 P, (nestr)*
24. Chlup R, Mlčák P, Boudová E, Fialová J, Barker, J: Continuous glucose monitoring in interstitial fluid - Initial experience [Kontinuální monitorování koncentrace glukosy v intersticiální tekutině - naše první zkušenosti]. *Klin Bioch Metabol* 2003; 11(1):37-43.
25. Chlup R, Možíšová L: *Léčba diabetiků pomocí inzulínové pumpy - teorie a praxe. Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa* 2000; 3(1):3-17.
26. Chlup R, Navrátilová L, Řehořová J, Vaverková H, Venháčová J, Bartek J, Ficker L, Slezáková L: *Programová léčba diabetu. Ed. 1, 1996, Galén, Praha.*
27. Chlup R, Payne M, Zapletalová J, Komenda S, Doubravová B, Rezníková M, Chlupová L, Seckar P. Results of selfmonitoring on glucometer systems Advance and Optium in daily routine. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2005;149(1):127-39.
28. Chlup R, Rancová A, Both P, Axmannová M, Vaverková H, Bartek J (1999) Intensive komplementäre Insulintherapie bei adipösen Typ-2- Diabetikern hat meistens eine Gewichtsreduktion zur Folge. *Diabetes und Stoffwechsel* 8 (Suppl): 17 (Abstrakt)
29. Chlup R, Táncosová S, Malá E, Boudová E Co stojí léčba diabetu? In: *Abstrakta XII. Diabetologické dny v Trenčíně s mezinárodní účastí 5. - 8. 6. 2002, (nestr) (Abstrakt)*
30. Chlup R, Tomcalova J, Kudlova P, Zapletalova J: Pump away: patients' rejection of continuous subcutaneous insulin infusion, physician's decision to switching to other treatments and death rates. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2013; 15(Suppl 1): A37-A37
31. Chlup R, Vaverková H, Bartek J (1997) Complementary insulin therapy improves blood glucose and serum lipid parameters in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. I. Effects on blood glucose control. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105 (Suppl 2): 70-73

32. Chlup R, Vaverková H, Bartek J (2000) Long-Term Benefits of Complementary Insulin Therapy on Body Mass and Hemoglobin A1c in Obese Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 50 (Suppl 1): S66-S67 (Abstract)
33. Chlup R, Vaverková H, Bartek J. Complementary insulin therapy improves blood glucose and serum lipid parameters in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. I. Effects on blood glucose control. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105 (Suppl 2): 70-73.
34. Chlup R, Zander E, Hildmann W, Bartek J, Jutzi E Vliv tělesného tréninku na metabolismus sacharidů a tuků u diabetiků I. typu. In: E Horniak (ed) *Sport ve zdraví a nemoci: Práce IV. Evropského kongresu sportovního lékařství, Praha 25. 3. - 28. 3. 1985, 1. díl, pp 245-251*
35. Chlup R, Zapletalová J, Seckar P, Chlupová L, Táncosová S, Rezníčková M. Benefits of insulin aspart vs phosphate-buffered human regular insulin in persons with type 1 Diabetes treated by means of an insulin pump. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2004 Jul;148(1):27-32.
36. Chlup R, Zapletalová J, Seckar P, Malá E, Doubravová B, Táncosová S, Chlupová L, Pukowietz L, Zatloukal P. Benefits of complementary therapy with insulin aspart versus human regular insulin in persons with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2007; 9(3):223-31.
37. Chlup R, Zapletalová J, Sečkař P, Chlupová L, Táncosová S, Řezníčková M: Benefits of insulin aspart vs phosphate-buffered human regular insulin in persons with type 1 diabetes treated by means of an insulin pump. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 148(1), 27-32 (2004).
38. Chlup R., Bartek J, Malá E, Doubravová B, Pukowietz L, Zatloukal P, Chlupová L, Zapletalová J. Uživatelská studie o správnosti a přesnosti měření glukometrů Advance, Card a Optium (User oriented study on accuracy and precision of glucometer systems Advance, Card and Optium). *Klin Bioch Metabol* 2004;12(3):171-178.
39. Jankovec Z, Hahn M, Grunder S, Lacigova S, Cechurova D, Krcma M, Zourek M, Haladova I, Rusavy Z: Analysis of continuous patient data from the Czech National Register of patients with type 1 and type 2 diabetes using insulin pump therapy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010; 87 (2): 219-223.
40. Janů K, Chlup R (1992) Konstrukční řešení ručního dávkovače inzulínu MADI. *Jemná mechanika a optika* 37 (1): 14-15
41. Kohnert KD, Augstein P, Heinke P, Zander E, Peterson K, Freyse EJ, Salzsieder E: Chronic hyperglycemia but not glucose variability determines HbA1c levels in well-controlled patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 77 (2007) 420-426.
42. Kohnert KD, Augstein P, Zander E, Heinke P, Peterson K, Freyse EJ, Hovorka R, Salzsieder E: Glycemic variability correlates strongly with postprandial  $\beta$ -cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents. *Diabetes Care* 2009; 32(6):1058-1062.
43. Kudlová P, Chlup R: Selfmonitoring u osob s diabetem. *Interní Medicina pro Praxi* 2009; 11(Suppl B):B66-B71.
44. Loyková V, Chlup R, Pumplrla J, Bartek J Intenzivní inzulínová léčba pomocí MADI u dospělých. In: *Abstrakta XXIV. diabetologické dny v Luhačovicích, 24.-27.dubna 1990, p 30*
45. Menzel R, Chlup R, Felsing W, Witte K, Alt E, Jutzi E (1988) Insulininjection devices connected to the body by subcutaneous catheter - a cheap alternative to highly sophisticated insulin pumps? *Diabetologia* 31: 520 A (Abstract)
46. Menzel R, Chlup R, Jutzi E, Hildmann W (1990) "Catheter Pens" an alternative to insulin pump treatment? *Exp Clin Endocrinol* 95: 157 64
47. Mlčák P, Fialová J, Trnková K, Chlup R: A continuous glucose monitoring system (CGMS)-a promising approach for improving metabolic control in persons with type 1 diabetes mellitus

treated by insulin pumps. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc, Czech Repub.* 2004;148:33-38.

48. Mlčák P, Chlup R, Boudová E, Bartek J, Zapletalová J: Assessment of glucose concentrations in interstitial fluid in non-diabetic subjects with regard to detection of the dawn phenomenon - Pilot study. [Vývoj koncentrace glukosy v intersticiální tekutině u nediabetiků s ohledem na detekci fenoménu svítání - Pilotní studie]. *Klin Bioch Metabol* 2003;11 (1): 44-49.
49. Neoral L, Chlup R, Loyková V, Franková M, Zedníková K, Bartek J, Mazochová J (1991) Vliv insulinu na metabolismus etylalkoholu a vliv etylalkoholu na glykemii u diabetiků 1. typu. *Protialkoholický obzor* 26 (6): 329-337
50. Peterson K, Chlup R, Zapletalova J, Kohnert KD, Kudlova P, Bartek J, Nakladalova M, Doubravova B, Seckar P: Influence of oral antidiabetic drugs on hyperglycemic response to foods in persons with type 2 diabetes mellitus as assessed by continuous glucose monitoring system: a pilot study. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4(4):983-992.
51. Peterson K, Zapletalova J, Kudlova P, Matuskova V, Bartek J, Novotny D, Chlup R: Benefits of three-month continuous glucose monitoring for persons with diabetes using insulin pumps and sensors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2009, 153(1):47-52.
52. Poljakova I, Elsikova E, Chlup R, Kalabus S, Hasala P, Zapletalova J: Glucose sensing module - Is it time to integrate it into real-time perioperative monitoring? An observational pilot study with subcutaneous sensors. *Biomedical Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013; 157(4):346-357.
53. Rybka J, Brázdová L, Jirkovská A, Chlup R, Lacigová S, Lebl J, Vavřinec J, Podroužková B, Šimurda J, Rušavý Z *Edukace diabetika*. In: *Sborník XXX. jubilejní diabetologické dny v Luhačovicích, 21. -23. 4. 1994, pp 40-49*
54. Vaverková H, Chlup R, Ficker L, Novotný D, Bartek J (1997) Complementary insulin therapy improves blood glucose and serum lipid parameters in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients : II. Effects on serum lipids, lipoproteins and apoproteins. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105 (Suppl 2): 74-77
55. Zander E, Bruns W, Wulfert P, Besch W, Lubs D, Chlup R, Schulz B (1983) Muscular Exercise in Type 1-Diabetics. *Exp Clin Endocrinol* 82 (1): 78-90
56. Zander E, Schulz B, Chlup R, Woltansky P, Lubs D (1985) Muscular exercise in Type-1-Diabetics: II. Hormonal and metabolic responses to moderate exercise. *Exp Clin Endocrinol* 85 (1): 95-104

**Pořad České televize TEP 24, rok 2011**

<http://www.ceskatelevize.cz/ivysilani/10315080042-tep-24/411231100222014/obsah/169671-diabetolog-rudolf-chlup>

Aktuální poznatky jsou podle možností dále rozšiřovány do praxe ... viz krátký videoklip Medicafé

2012 <http://vimeo.com/57721540>