

Vpliv glikemičnega bremena pred telesno obremenitvijo na telesna zmogljivost

Pregled literature

1. Pregled literature: fiziološko izhodišče

Pri sladkorni bolezni tipa 1 (T1D) je odziv na telesno vadbo odvisen od trenutne glikemije, koncentracije in delovanja inzulina, vrste in intenzivnosti vadbe ter glikemične zgodovine pred obremenitvijo. Sodobni sistemi kontinuiranega spremljanja glukoze (CGM) omogočajo, da glikemično okolje pred vadbo opišemo bistveno natančneje kot zgolj z eno meritvijo glukoze ali HbA1c. Poleg povprečne glukoze lahko določimo čas v ciljnem območju (TIR 3,9–10,0 mmol/L), čas pod ciljnim območjem (TBR), čas nad ciljnim območjem (TAR), glikemično variabilnost in število ter trajanje hipoglikemičnih epizod [1].

Najbolj prepričljivi eksperimentalni dokazi kažejo, da predhodna hipoglikemija spremeni fiziološki odziv na vadbo naslednji dan. Galassetti in sodelavci so pri osebah s T1D pokazali, da dve epizodi hipoglikemije prejšnji dan izrazito oslabita kontraregulatorni odziv med 90-minutno vadbo ob enaki glikemiji in bazalnem inulinu. Odzivi glukagona, adrenalina, noradrenalina in kortizola ter endogena produkcija glukoze in lipoliza so bili zmanjšani, za vzdrževanje evglikemije pa je bilo potrebne več eksogene glukoze [2].

V nadaljnji študiji so isti raziskovalci pokazali tudi odvisnost od globine predhodne hipoglikemije. Že izpostavljenost glukozi okoli 3,9 mmol/L je oslabila nekatere kontraregulatorne odzive pri vadbi naslednji dan, učinek pa je bil večji po globlji hipoglikemiji [3]. Ti rezultati podpirajo koncept »antecedentne hipoglikemije«: fiziološki odziv na vadbo ni določen le z glukozo ob začetku vadbe, temveč tudi z glikemičnimi dogodki v predhodnih 24–48 urah. ISPAD zato opozarja, da lahko zmerna ali dolgotrajnejša hipoglikemija v 24–48 urah pred vadbo oslabi kontraregulatorne odzive in poveča tveganje za hipoglikemijo med naslednjo vadbo [4].

Neposredni podatki o performanceu so redkejši. V terenski raziskavi mladih s T1D je bila športna spretnost med trenutno hipoglikemijo približno 20 % slabša kot pri glikemiji v sprejemljivem območju, medtem ko nočna hipoglikemija pred testiranjem ni bila povezana z jasnim poslabšanjem kratkotrajnih športnih spretnosti naslednji dan [5]. To kaže, da se spremembe kontraregulatorne fiziologije po predhodni hipoglikemiji ne izrazijo nujno v vseh vrstah performance testov; učinek je lahko izrazitejši pri daljši, maksimalni ali presnovno zahtevnejši obremenitvi.

2. Srednjeročno in kronično glikemično breme

Za glikemično breme v obdobju več dni ali tednov je neposrednih podatkov o kasnejšem performanceu bistveno manj. Smernice ISPAD poudarjajo, da bi lahko vztrajna hiperglikemija skozi dneve in tedne negativno vplivala na več procesov, pomembnih za telesno zmogljivost, vključno z mišično maso, mitohondrijsko vsebnostjo, kapilarizacijo in hidracijo, vendar je neposrednih intervencijskih dokazov malo [4].

Največ podatkov obstaja za HbA1c kot marker dolgoročne glikemične izpostavljenosti. Sistematični pregled in metaanaliza 187 rezultatov študij pri skupaj 3278 osebah s T1D je pokazala statistično značilno, vendar šibko negativno povezavo med HbA1c in VO_2max (r približno $-0,19$). V meta-regresiji je bil vsak 1 % višji HbA1c povezan s približno $0,94 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ nižjim VO_2max [6]. HbA1c pa ne omogoča razlikovanja med hipoglikemičnim in hiperglikemičnim bremenom ter ne zajame glikemične variabilnosti, zato je za preučevanje vpliva glikemične zgodovine na vadbo omejen.

CGM ponuja možnost analize v več časovnih oknih. TIR, TBR, TAR, koeficient variacije (CV), povprečna glukoza ter število in trajanje hipoglikemičnih dogodkov lahko opišejo 24–48-urno, 7-dnevno, 14-dnevno in 28-dnevno glikemično izpostavljenost. Mednarodni konsenz priporoča standardizirano interpretacijo teh kazalnikov in poudarja, da TIR ne sme biti interpretiran ločeno od TBR, TAR in variabilnosti [1].

Pomembna metodološka težava je dvosmernost povezave med glikemijo in telesno dejavnostjo. Analize T1DEXI kažejo, da je TIR v 24 urah po strukturirani vadbi višji kot na dnevih brez vadbe, vendar se lahko hkrati nekoliko poveča TBR [7]. V 4-tedenski kohorti je bil TIR znotraj istega posameznika nekoliko višji na dnevih z več koraki kot na dnevih z manj koraki [8]. Zato je pri povezovanju večtedenskega TIR z aerobno zmogljivostjo nujno upoštevati habitualno telesno aktivnost in treniranost: bolj treniran posameznik ima lahko boljši TIR zato, ker več vadi, ne pa nujno boljši performance zato, ker ima višji TIR.

3. Kaj še ni bilo raziskano?

Obstoječe raziskave dobro opisujejo akutni vpliv glukoze in predhodne hipoglikemije na kontraregulatorni odziv ter odnos med HbA1c in aerobno kapaciteto. Bistveno manj pa je znano, ali lahko CGM-kazalniki v tednih pred testiranjem napovedujejo objektivno izmerjen performance in fiziološki odziv med maksimalno ali hudo telesno obremenitvijo. Posebej nejasno je, ali so za performance pomembnejši trenutna glukoza, hipoglikemično breme zadnjih 24–48 ur, glikemična variabilnost in TIR v zadnjih 7–28 dneh ali kronični HbA1c.

4. Znanstveno vprašanje

Osrednje znanstveno vprašanje je: Ali glikemično breme pred telesno obremenitvijo pri osebah s T1D napoveduje aerobno zmogljivost in fiziološki odziv na maksimalno oziroma hudo telesno obremenitev neodvisno od trenutne glukoze ob začetku vadbe?

Raziskava bo glikemično breme obravnavala na treh časovnih ravneh: (1) akutna glikemična zgodovina v 24–48 urah pred testom, (2) srednjeročni CGM profil v 7, 14 in 28 dneh pred testom ter (3) kronična glikemična izpostavljenost, ocenjena s HbA1c. Tak pristop omogoča neposredno primerjavo časovnih razsežnosti, ki jih dosedanje raziskave večinoma obravnavajo ločeno.

Kaj bi bile hipoteze

- Večje hipoglikemično breme (večji TBR, več epizod, daljše trajanje in večji AUC pod 3,9 mmol/L) v 24–48 urah pred vadbo bo povezano z oslabljenim metaboličnim in kontraregulatornim odzivom med hudo oziroma maksimalno vadbo.
- Nižji TIR in večja glikemična variabilnost v 14–28 dneh pred testom bosta povezana z nižjo aerobno zmogljivostjo, izraženo z VO_{2peak}/VO_{2max} in maksimalno doseženo močjo.
- CGM-kazalniki pred testom bodo pojasnili dodatni delež variabilnosti v performanceu, ki ga ne pojasnijo trenutna glukoza, HbA1c, starost, spol in treniranost.
- Hiperglikemično breme (TAR in AUC nad 10,0 oziroma 13,9 mmol/L) bo bolj povezano z zmanjšano aerobno kapaciteto in spremenjenim ventilacijskim/metabolnim odzivom kot z akutnim padcem performancea.
- Učinek TIR bo odvisen od tega, ali je čas zunaj območja pretežno posledica TBR ali TAR; zato TIR sam po sebi ne bo zadosten napovednik.
- Povezava med glikemičnim bremenom in performanceom bo deloma posredovana oziroma modificirana z inzulinsko izpostavljenostjo, habitualno telesno aktivnostjo in aerobno treniranostjo.

5. Cilj raziskave

Primarni cilj je določiti, ali in v kolikšni meri akutno, srednjeročno in kronično glikemično breme pred vadbo napoveduje telesno zmogljivost in fiziološki odziv na maksimalno oziroma hudo telesno obremenitev pri osebah s T1D.

Specifični cilji so: (1) kvantificirati povezavo med 24–48-urnim hipoglikemičnim bremenom in odzivom na vadbo; (2) ovrednotiti TIR, TBR, TAR, povprečno glukozo in CV v 7-, 14- in 28-dnevnih oknih kot napovednike performancea; (3) primerjati napovedno vrednost CGM-kazalnikov s HbA1c; (4) oceniti neodvisni prispevek glikemične zgodovine ob upoštevanju trenutne glukoze, insulina, spola, starosti in telesne pripravljenosti; ter (5) določiti, katero časovno okno glikemične izpostavljenosti je za fiziološki odziv na vadbo najbolj informativno.

Literatura

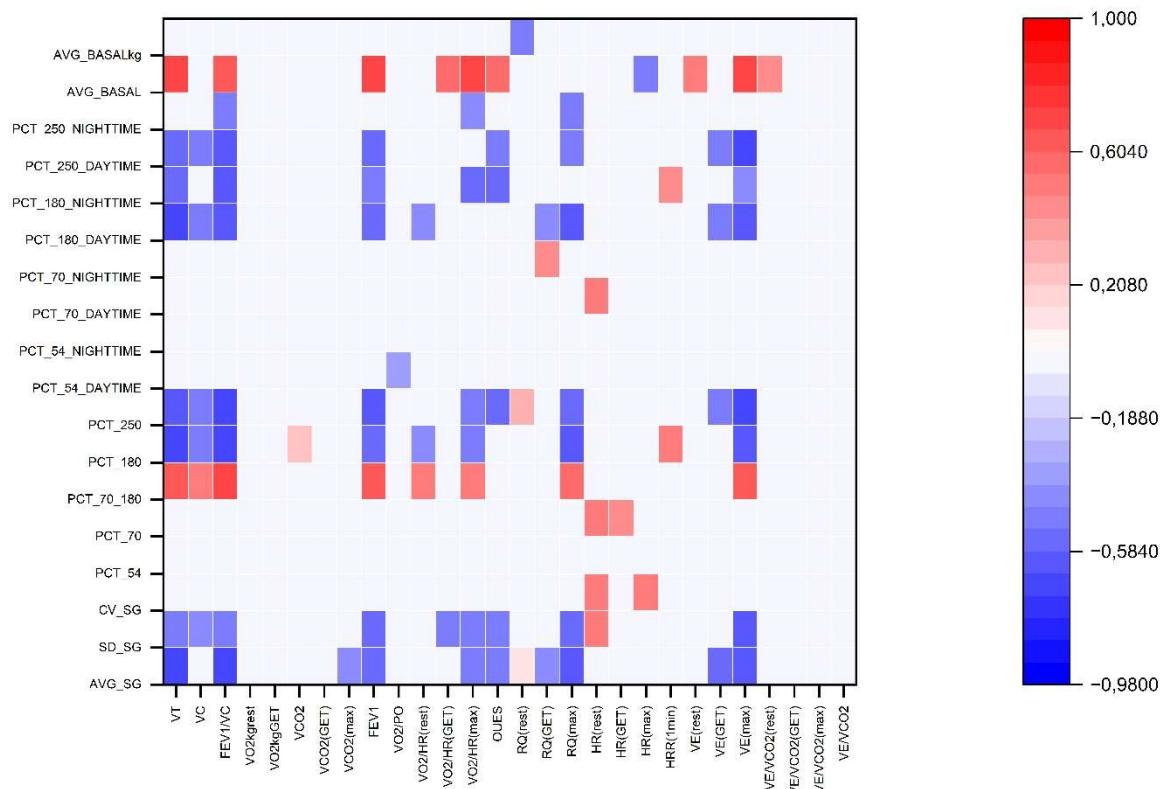
1. Battelino T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42:1593–1603. doi:10.2337/dci19-0028.
2. Galassetti P, et al. Effect of antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to subsequent euglycemic exercise in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2003;52:1761–1769. doi:10.2337/diabetes.52.7.1761.
3. Galassetti P, Tate D, Neill RA, Richardson A, Leu SY, Davis SN. Effect of differing antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to exercise in type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290:E1109–E1117. doi:10.1152/ajpendo.00244.2005.
4. Adolfsson P, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23:1341–1372.
5. Kelly D, et al. Blood Glucose Levels and Performance in a Sports Camp for Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: A Field Study. *Int J Pediatr*. 2010;2010:216167.
6. Moser O, et al. Association of HbA1c with VO2max in Individuals with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metabolites*. 2022;12:1017. PMID: 36355100.
7. Riddell MC, et al. Examining the Acute Glycemic Effects of Different Types of Structured Exercise Sessions in Type 1 Diabetes in a Real-World Setting: The Type 1 Diabetes and Exercise Initiative (T1DEXI). *Diabetes Care*. 2023.
8. Turner LV, et al. Associations between daily step count classifications and continuous glucose monitoring metrics in adults with type 1 diabetes: analysis of the T1DEXI cohort. *Diabetologia*. 2024;67:1009–1022. doi:10.1007/s00125-024-06127-2.

Vpliv glikemičnega bremena pred telesno obremenitvijo na telesna zmogljivost

PUŠ A

REZULTATI

Na podlagi heatmap analize (Slika 1) se kaže razmeroma konsistenten vzorec, da je boljša glikemična urejenost pred telesno vadbo pri bolnikih s T1D povezana z ugodnejšim fiziološkim odzivom na telesno obremenitev. Višji delež časa v ciljnem območju glukoze (TIR; PCT_70–180) je pozitivno povezan z več kazalniki pljučne funkcije in kardiorespiratornega odziva, medtem ko so kazalniki hiperglikemije (PCT_180 in PCT_250, tako skupni kot dnevni oziroma nočni) pretežno negativno povezani z istimi fiziološkimi parametri. Podoben neugoden vzorec je viden pri višji povprečni senzorski glukozi (AVG_SG) ter večji glikemični variabilnosti (SD_SG in CV_SG), ki so povezane z nižjimi vrednostmi več parametrov pljučne funkcije, porabe kisika oziroma O₂-pulza ter ventilacijskega in srčno-žilnega odziva med obremenitvijo. Nasprotno pa je višji TIR povezan z ugodnejšimi vrednostmi teh kazalnikov. Povezave s predhodno hipoglikemijo (PCT_70 in PCT_54) so redkejša in manj konsistentne, zato iz prikazane analize ni mogoče sklepati na jasn sistematičen vpliv hipoglikemičnega bremena na vadbeni odziv. Opazne so tudi povezave med bazalnim odmerkom insulina in nekaterimi fiziološkimi spremenljivkami, vendar jih je zaradi možnega vpliva telesne mase, stopnje treniranosti in presnovnih potreb smiselno interpretirati previdno.



Slika 1: Heatmap graf odvisnosti parametrov telesne obremenitve od parametrov krvne glikoze.

VT – dihalni volumen, VC – vitalna kapaciteta, FEV1/VC – indeks brondokonstrikcije, VO2 GET – VO2 pri prvem ventilacijskem pragu, VCO2 – produkcija CO2 v mirovanju, VCO2 GET – produkcija CO2 pri ventilacijskem pragu, VCO2 max – maksimalna produkcija CO2, FEV1 – forsiran ekspiracijski volumen v 1.sekundi, VO2/PO – poraba kisika na W

obremenitve, VO_2/HR – kisikov pulz v mirovanju, VO_2/HR GET – kisikov pulz pri prvem ventilacijskem pragu, VO_2/HR max – maksimalen kisikov pulz, OUES – učinkovitost porabe kisika, RQ – respiratorni količnik v mirovanju, RQ GET – respiratorni količnik pri prvem ventilacijskem pragu, RQmax maksimalni respiratorni količnik, HR – srčna frekvenca v mirovanju, HR GET – srčna frekvenca pri prvem ventilacijskem pragu, HR max – maksimalna srčna frekvenca, HRR – okrevanje srčne frekvence v prvi minuti po koncu vadbe, VE – ventilacija v mirovanju, VE GET – ventilacija pri prvem ventilacijskem pragu, VE max – maksimalna ventilacija, VE/VCO_2 – ventilacijaki ekvivalent za kisik v mirovanju, VE/VCO_2 GET – ventilacijaki ekvivalent za kisik pri prvem ventilacijskem pragu, VE/VCO_2 max – ventilacijaki ekvivalent za kisik v mirovanju, VE/VCO_2 slope – strmina razmerja VCO_2 in VE

Rezultati podpirajo koncept, da za fiziološki odziv na telesno vadbo pri T1D ni pomembna samo trenutna koncentracija glukoze neposredno pred začetkom vadbe, temveč tudi predhodno glikemično okolje. Zlasti kombinacija večjega časa v hiperglikemiji, višje povprečne glukoze in večje glikemične variabilnosti je povezana z manj ugodnim kardiorespiratornim profilom, medtem ko je večji TIR povezan z ugodnejšim odzivom. To nakazuje, da lahko podatki CGM pred vadbo predstavljajo pomemben dodatni dejavnik pri interpretaciji individualnih razlik v exercise performance in fiziološkem odzivu pri T1D.

Pomembno pa je, da gre za korelacijsko analizo. Heatmap sama ne dokazuje, da slabša glikemična urejenost povzroča slabši performance. Na povezave lahko vplivajo tudi telesna pripravljenost, trajanje bolezni, insulin, telesna sestava, običajna telesna aktivnost in drugi dejavniki. Če so na heatmap prikazane samo statistično značilne korelacije, bi bil glavni zaključek, da je hiperglikemično breme in glikemična variabilnost bolj konsistentno povezano s fiziološkim odzivom na vadbo kot predhodno hipoglikemično breme.