



FIRST FACULTY
OF MEDICINE
Charles University



HARVARD
MEDICAL SCHOOL



BRIGHAM AND
WOMEN'S HOSPITAL

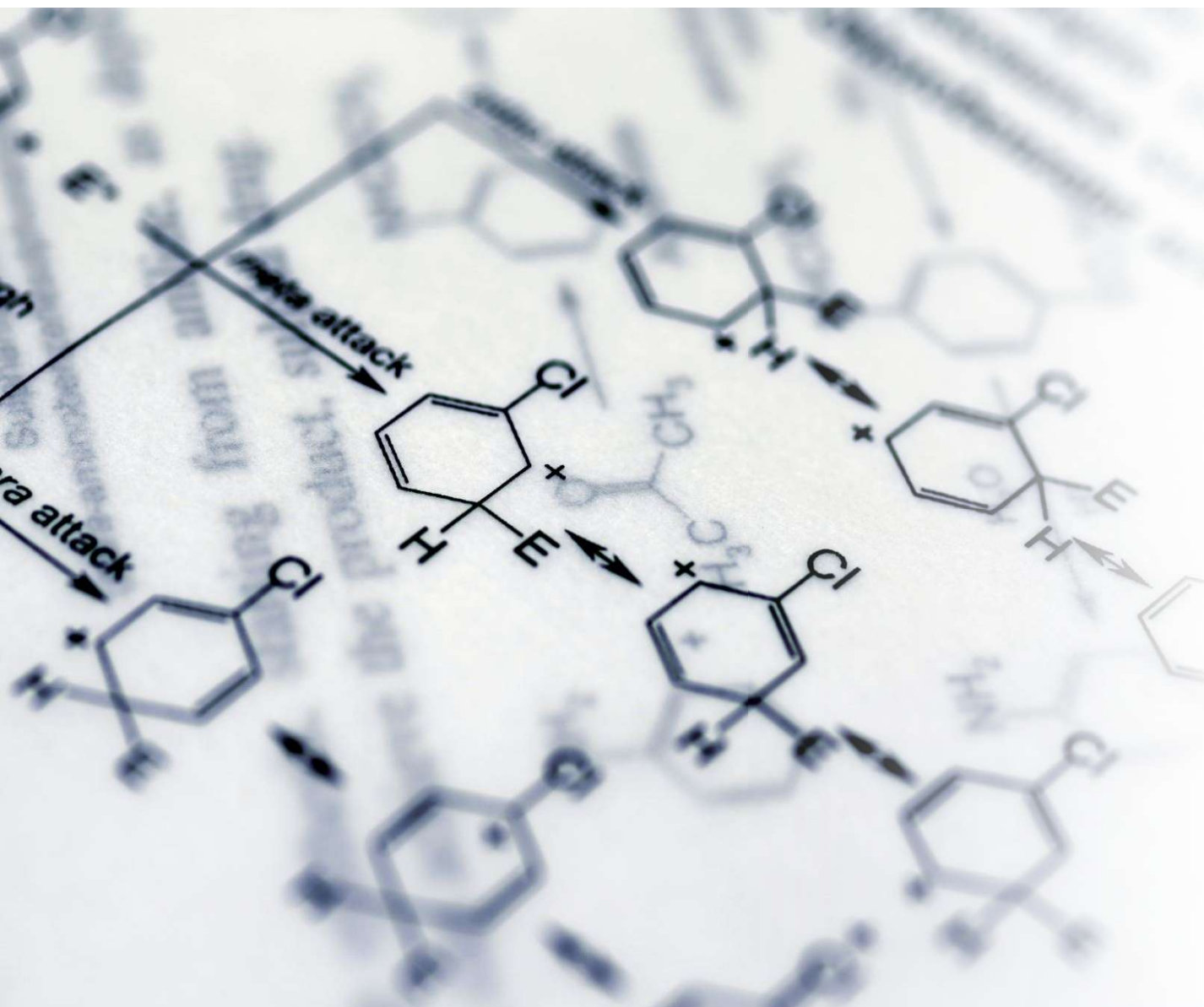
MUDr. Natália Marhefková

*doktorské studium,
Fyziologie a patofyziologie
člověka, 3.ročník, 1. LK UK,
Praha*

*Centrum diabetologie,
IKEM, Praha*

*Division of Sleep and
Circadian Disorders,
Brigham and Women's
Hospital, Harvard Medical
School, Boston, USA*





Téma dizertace:

*Vliv parametrů
cirkadiánní rytmicity,
mikrobiomu a dalších
rizikových faktorů na
kardiovaskulární
onemocnění u pacientů s
diabetem mellitem
1. typu*



FRANK A.J.L. SCHEER, PH.D.
PROFESSOR OF MEDICINE
DIRECTOR, MEDICAL CHRONOBIOLOGY PROGRAM

TELEPHONE: 617-732 7014
TELEFAX: 617-732 7337
EMAIL: FSCHEER@BWH.HARVARD.EDU

September 12, 2025

Dear Mobility Fund Board,

This letter acknowledges that I have agreed to host Dr. Marhefkova for a 6-month research visit to my research program at the Division of Sleep and Circadian Disorders, Departments of Medicine and Neurology, Brigham and Women's Hospital, and Harvard Medical School. The proposed dates of the research visit are September 29, 2025 to March 28, 2026. During this time, Dr. Marhefkova's visit will be focused on clinical research in the field of circadian misalignment, meal timing and the impact of circadian factors on the health of population.

Please do not hesitate to reach out with any questions.

Sincerely,

Frank A.J.L. Scheer, Ph.D.
Professor of Medicine, Harvard Medical School
Director, Medical Chronobiology Program, Brigham & Women's Hospital

Division of Sleep and Circadian Disorders, Brigham and Women's Hospital
221 Longwood Avenue, Boston, MA 02115
Tel: 617 732 7014, Fax: 617 732 7337



Hypotézy a cíle dizertační práce

1. U DM1T souvisí neoptimální spánek s horší kontrolou glykémie a zvýšeným výskytem cévních komplikací. Pozdní chronotypy jsou spojeny s horším lipidovým profilem, horší kontrolou glykémie a větším počtem vaskulárních komplikací.



1. Charakterizovat rozdíly mezi spánkovými návyky a chronotypem u pacientů s DM1T a běžnou populací. Zhodnotit jejich souvislost s kompenzací glykémie a zvýšeným KV rizikem.

Hypotézy a cíle práce

2. Integrace sledování spánku s CGM daty podpoří strategie léčby pacientů s DM1T.



2. Zhodnotit význam monitorace spánkových parametrů v optimalizaci terapie DM1T.

Hypotézy a cíle práce

3. Skríníng subklinické aterosklerózy pomocí neinvazivních vyšetření (detekce aterosklerotických plátů v karotidách, koronární počítačová tomografie a stanovení kalciového skóre) má u asymptomatických pacientů s déletrvajícím DM1T klinický význam pro časně odhalení vysoce rizikových pacientů.



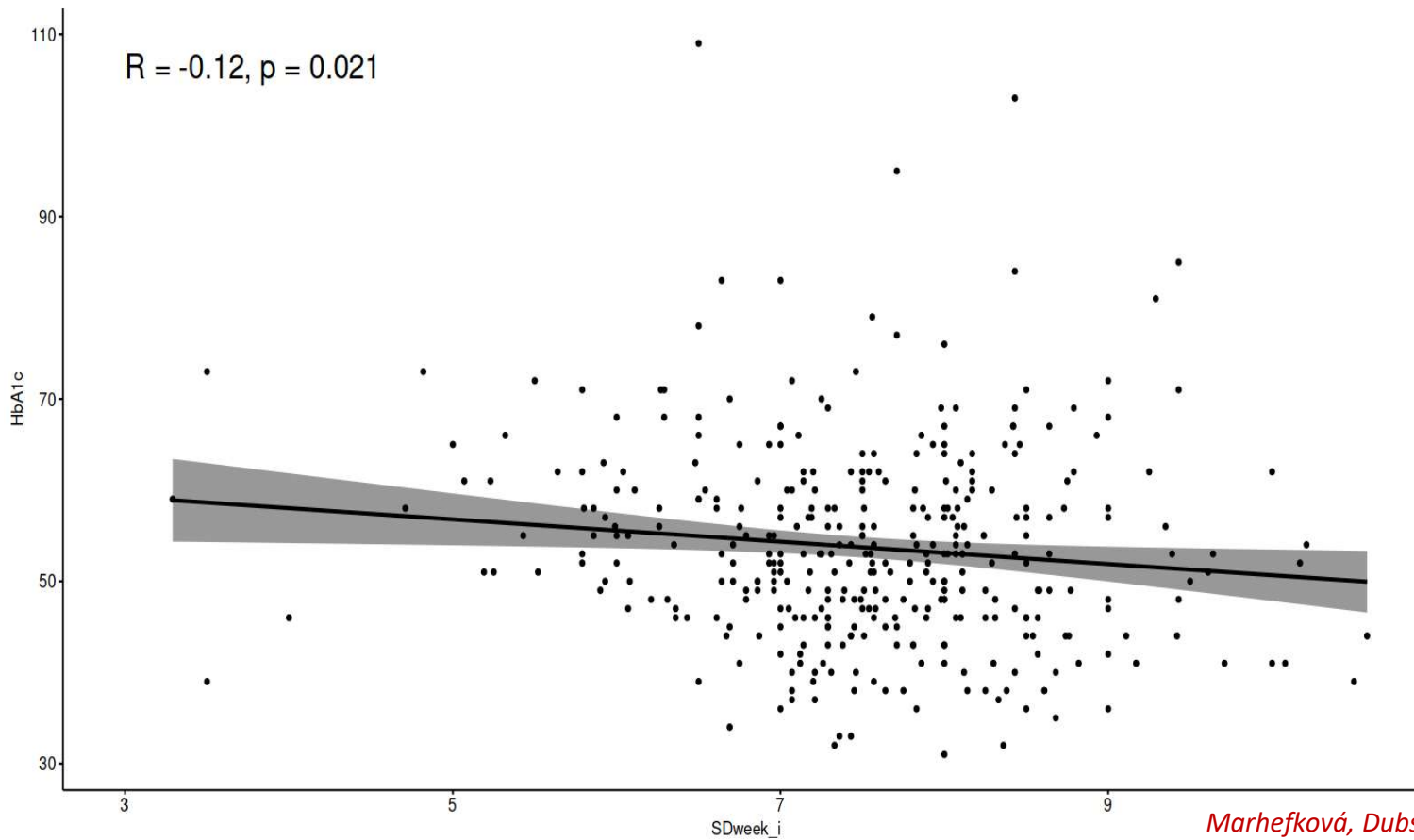
3. Zhodnocení prevalence aterosklerotického KV rizika u asymptomatických pacientů s DM1T pomocí zobrazovacích metod.

*Existuje asociace mezi spánkem a
glykemickou kontrolou u pacientů s DM1T?*

Výsledky (2023-2025)

HbA1C vs. SDweek

Correlation between HbA1C and average weekly sleep duration (Pearson)



Marhefková, Dubský et al., EASD, 2023

Sleep habits and their impact on CGM parameters in patients with T1DM

N. Marhefková^{1,2}, M. Kahle³, R. Roland⁵, M. Pazderník⁵, P. Wohlfahrt⁵, P. Novodvorský¹, A. Sumová⁶, M. Haluzík^{1,2}, M. Dubský^{1,2}

¹Diabetes Centre, Institute for Clinical and Experimental Medicine IKEM, Prague, Czech Republic, ²First Faculty of Medicine Charles University, ³Department of Statistics, IKEM, ⁴Department of Technology, IKEM, ⁵Cardiac Centre, IKEM, ⁶Laboratory of Biological Rhythms, Institute of Physiology, the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic

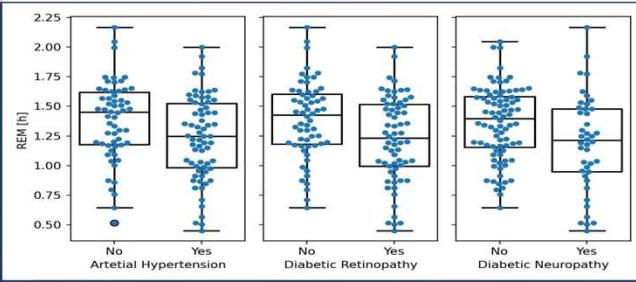
Introduction

Inadequate sleep can have a negative impact on health in many ways, not least on glycemic control. Our aim was to demonstrate the impact of poor sleep habits on type 1 diabetes (T1DM) control, as these data are lacking in contrast to type 2 diabetes. We used the Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ) specifically designed to assess individual sleep patterns.

Methods

- **85 patients**
- Age range: 30- 67 (mean age 46.8)
- Both ♀ and ♂
- The min. duration of 10 years of T1DM diagnosis
- No macrovascular complications
- Excluding shift workers and travelers
- 3 types of chronotype determined by MCTQ (**EARLY, INTERMEDIATE, LATE CHRONOTYPE**)
- Subjective assessment of sleep habits via MCTQ vs. objective smartwatch assessment over 14 days
- Statistical analysis (Pearson, Spearman) of **sleep data** (total sleep time, REM, deep and light sleep) and **MCTQ data with CGM data** (time in range, time below range, time above range, glucose variability)

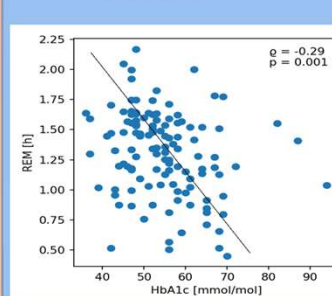
Results



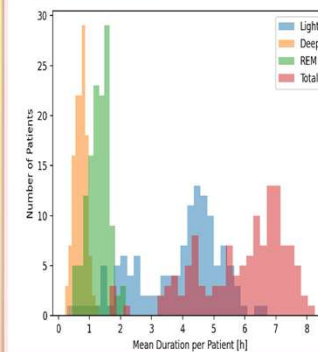
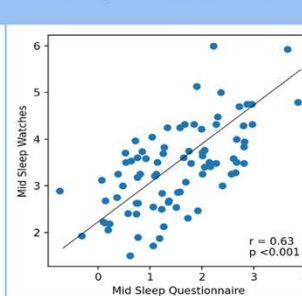
Conclusion

- Our study showed that T1DM patients with microvascular complications, hypertension and poorer DM control had **significantly worse sleep quality** (shorter REM phase). CMG data did not correlate significantly with sleep data.
- Subjects were **objectively accurate** in their responses about sleep habits.
- The different phases of sleep are characterized by a **Gaussian distribution** for selected subjects.

REM vs. HbA1C



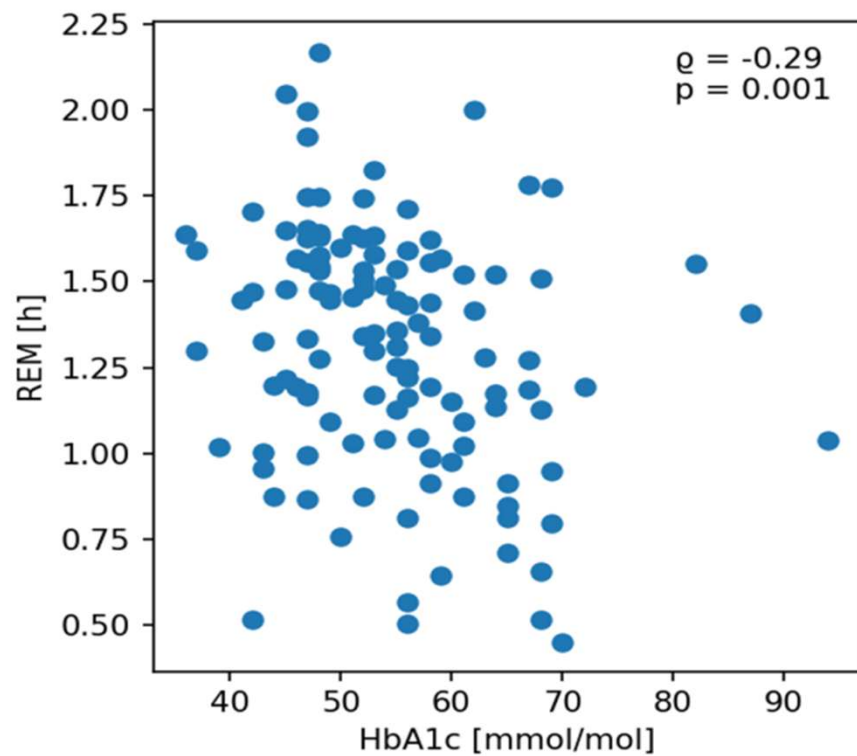
MCTQ data vs. smartwatch



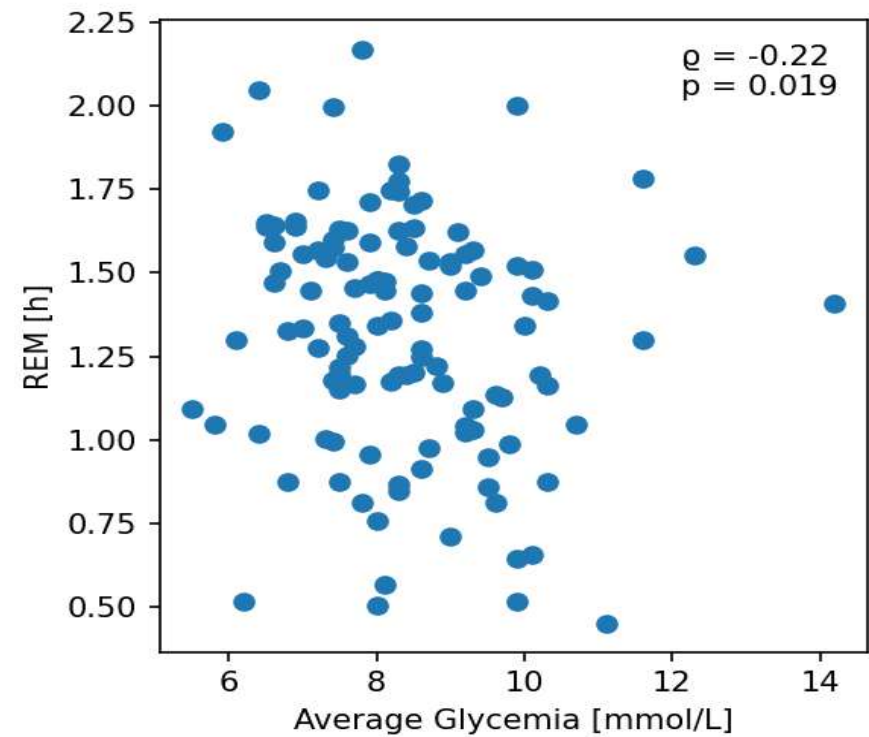
Acknowledgements

Supported by the project National Institute for Research of Metabolic and Cardiovascular Diseases (Programme EXCELES, Project No. LX22NP05104) - Funded by the European Union - Next Generation EU

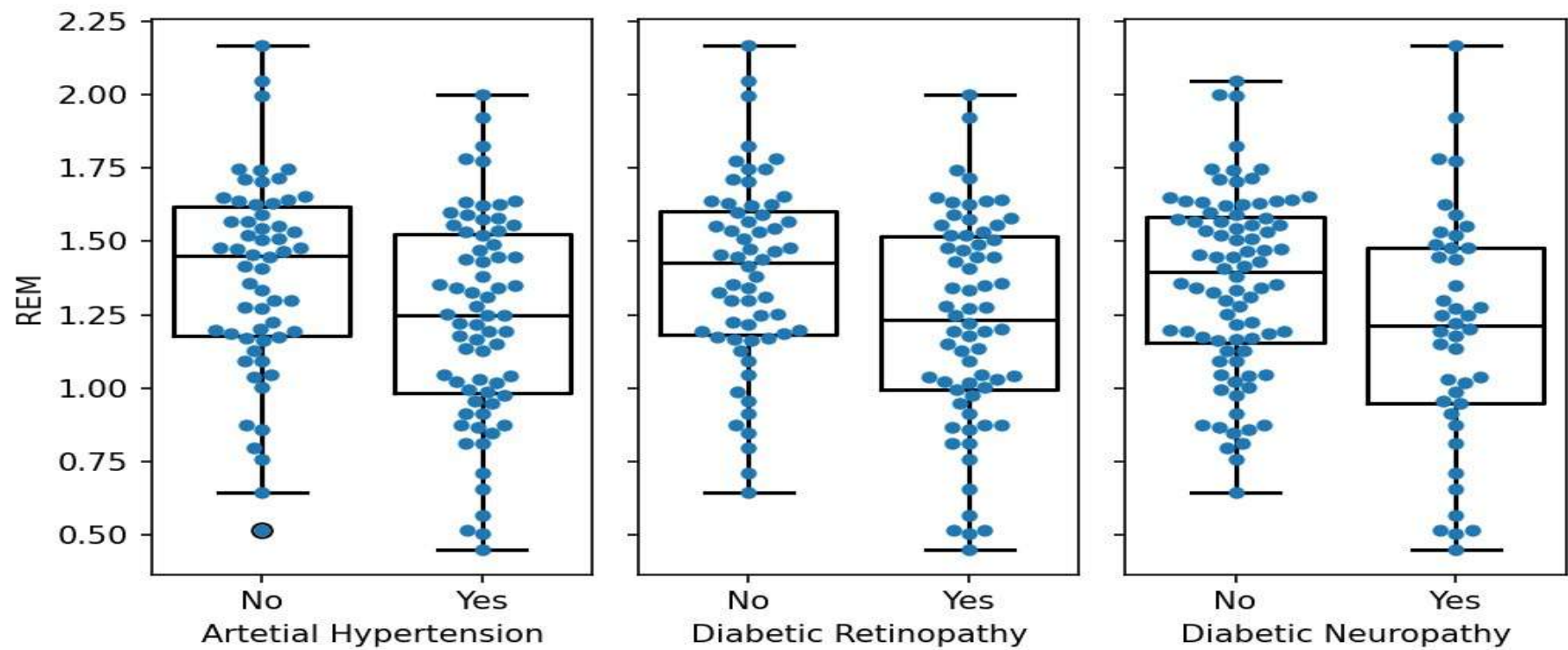
REM vs. HbA1C



REM vs. AVERAGE GLYCEMIA



Marhefková, Dubský et al., ADA, 2024



Marhefková, Dubský et al., ADA, 2024

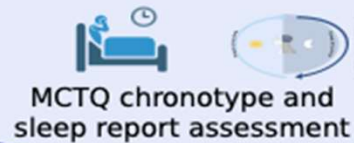
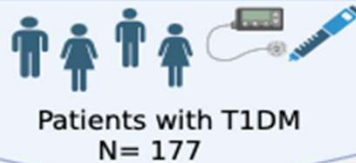
Studie CORDIA

Vztah spánkových parametrů a kompenzace DM1T

- 179 pacientů (79 žen)
- věk: 30-65 let
-  14denní **monitoring spánku** (Apple Watch)
- +  **CGM** (TIR • TAR1/2 • TBR • glukózová variabilita • GRI)

HOW IS SLEEP QUALITY CONNECTED TO T1DM CONTROL?

SCREENING



SLEEP TRACKING

FOR 14 DAYS

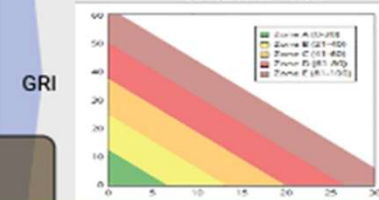
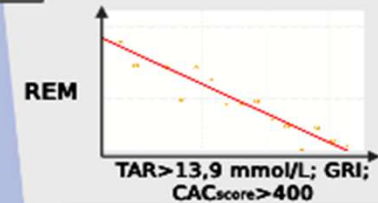


CONCLUSION

TAR (>13,9 mmol/L), high GRI and CAC score negatively correlates with REM sleep phase

OUTCOMES

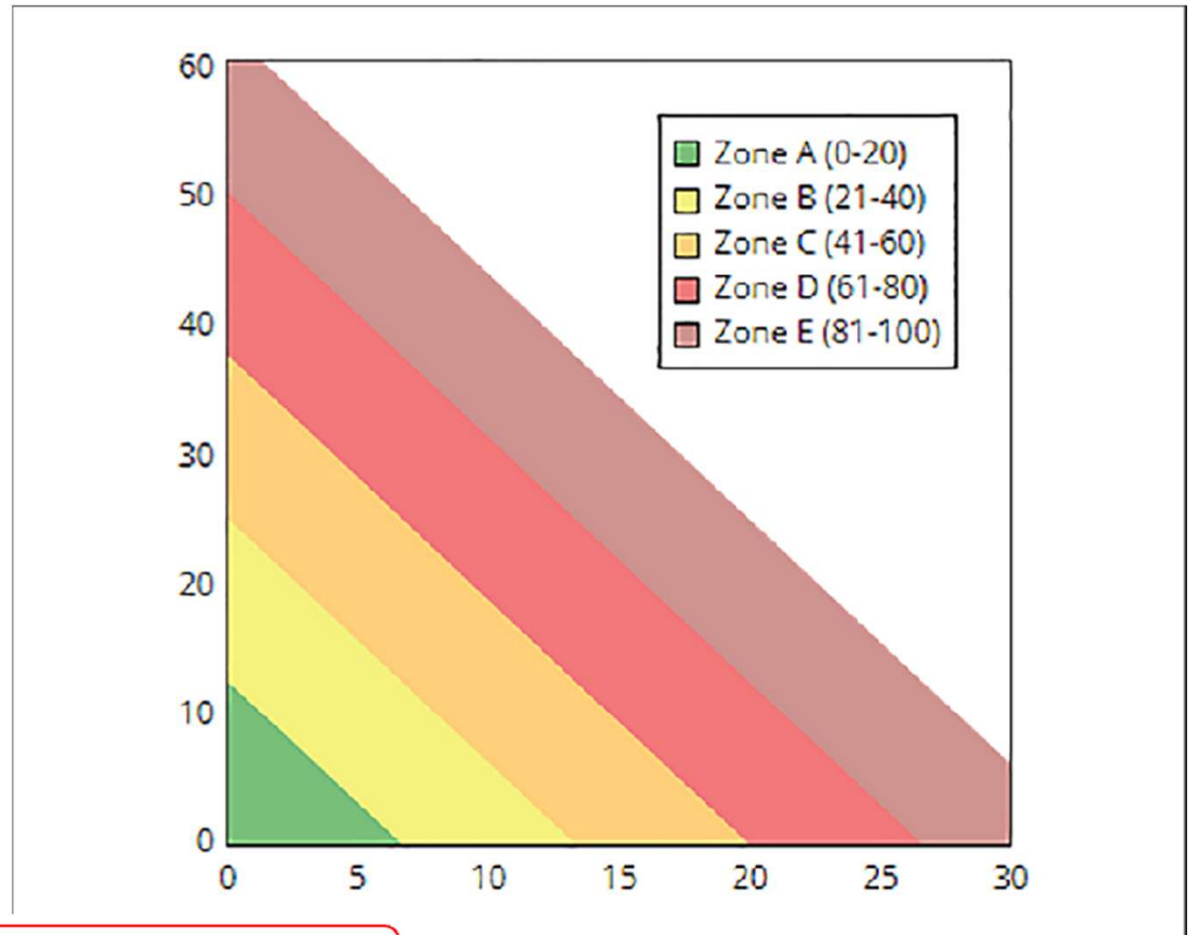
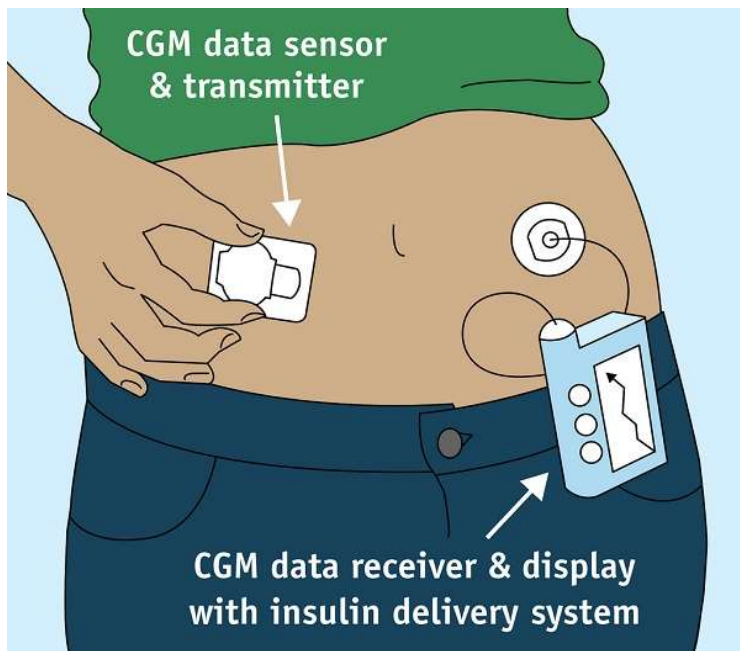
CGM and MCTQ+ SLEEP
DATA ANALYSIS



Created in BioRender.com bio

Marhefková, et al., IDF, Bangkok, 2025

GLYCEMIA RISK INDEX

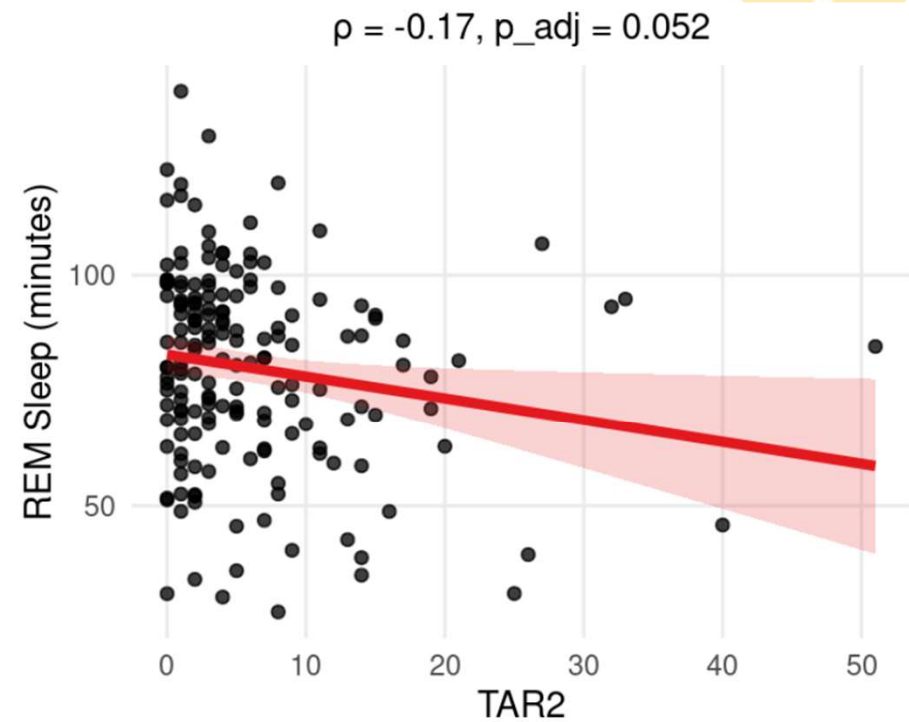
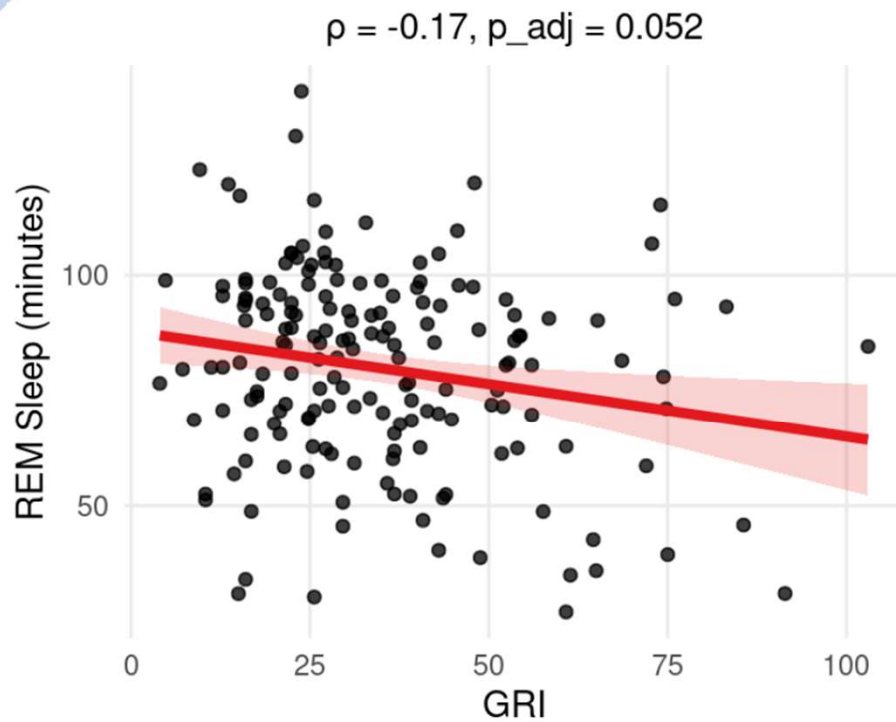


$$\text{GRI} = (3.0 \times \text{VLow}) + (2.4 \times \text{Low}) + (1.6 \times \text{VHigh}) + (0.8 \times \text{High})$$

Developed by Dr. David C. Klonoff and colleagues at the Diabetes Technology Society.

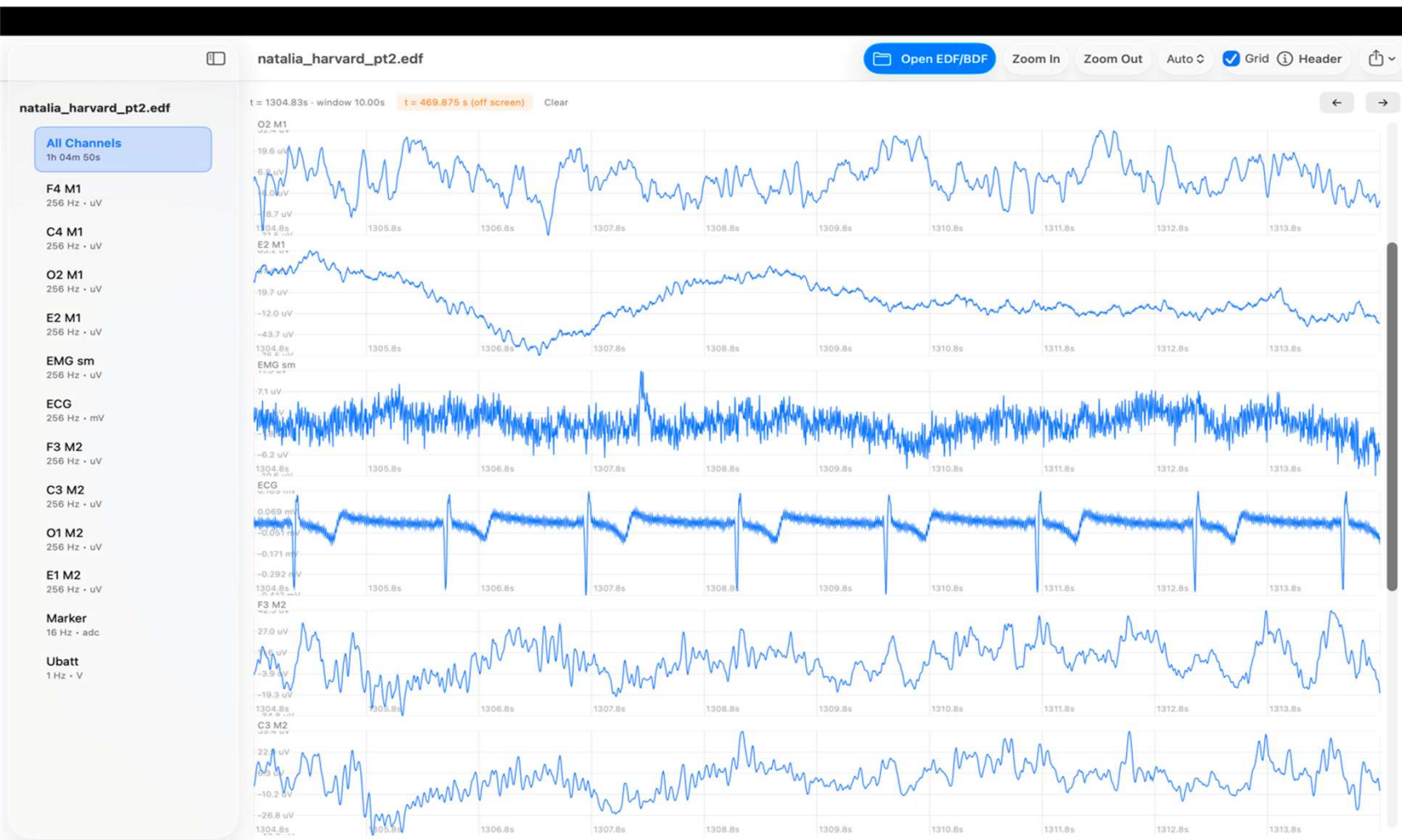
(Available at [Diabetes Technology Society](#))

↓ REM sleep ↔ ↑ glycemic risk



Nižší zastoupení **REM spánku** bylo asociováno s **vyšší expozicí** významné hyperglykemie a **vyšším celkovým glykemickým rizikem**.

Polysomnografie (ukázka ze stáže)



Liší se chronotyp a další cirkadiánní parametry u pacientů s DM1T ve srovnání se zdravou populací?

Výsledky (2024)

Marhefková N, Sládek M, Klusáček J, Röschová M, Kahle M, Roland R, Pazderník M, Wohlfahrt P, Novodvorský P, Haluzík M, Sumová A, Dubský M. Effects of type 1 diabetes on sleep duration and timing - a comparison within the general population. *Sleep Med.* 2025 Dec; 136:106868. doi: 10.1016/j.sleep.2025.106868. Epub 2025 Oct 15. PMID: 41124975.



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Sleep Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sleep



Effects of type 1 diabetes on sleep duration and timing – a comparison within the general population

Natália Marhefková^{a,b} , Martin Sládek^c, Jan Klusáček^d, Michaela Röschová^d, Michal Kahle^e, Robert Roland^f, Michal Pazderník^f, Peter Wohlfahrt^f, Peter Novodvorský^a, Martin Haluzík^a, Alena Sumová^{c,*}, Michal Dubský^{a,b,**} 

^a Diabetes Centre, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

^b First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

^c Laboratory of Biological Rhythms, Institute of Physiology, The Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic

^d Institute of Sociology, The Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic

^e Department of Statistics, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

^f Cardiac Centre, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

Metodika a hlavní výsledky



879 DM1T
pacientů vs.
1757 zdraví
(CZ populace)



MCTQ data
analýza



Pacienti s DM1 měli pozdější chronotyp než kontrolní populace ($MSF_{sc} = 3,47 \pm 1,14$ h vs. $3,12 \pm 0,98$ h).



Průměrný sociální jet lag (SJL) byl u pacientů s DM1T o 0,26 h vyšší než u kontrolní populace. V kohortě pacientů s DM1 byl vyšší SJL pozitivně asociován s vyšším GRI ($r = 0,12$; $p = 0,0029$).



Celkově vykazovali pacienti s DM1 příznivější metabolické parametry než nediabetická kontrolní populace.

Sleep midpoint (MSFsc)

Přesný časový střed období spánku.

Je definován jako čas nacházející se **přesně v polovině mezi usnutím a probuzením.**

Výpočet:

Střed spánku = čas usnutí + $\frac{1}{2}$ délky spánku

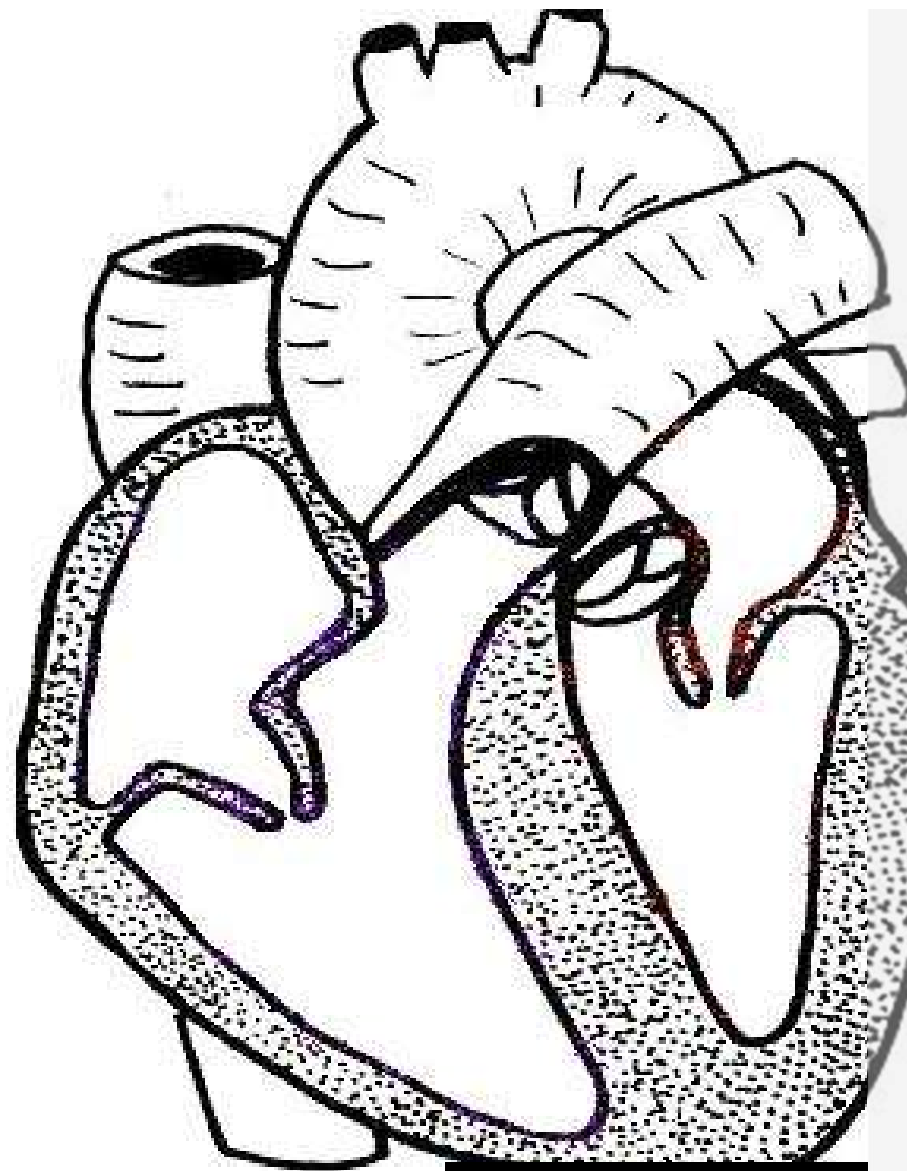
Příklad:

Pokud člověk spí od **22:00 do 6:00**, délka spánku je 8 hodin a střed spánku připadá na **2:00 ráno.**

Proč je důležitý?

- **Chronotyp:** Časnější střed spánku je typický pro rannější chronotyp, pozdější pro večernější chronotyp.
- **Cirkadiánní rytmus:** Střed spánku je praktickým ukazatelem **časování spánku vzhledem k biologickým hodinám.**
- **Sociální jet lag:** Rozdíl mezi středem spánku v pracovních a volných dnech.

Kardiovaskulární riziko u pacientů s DM1T



This Photo by Unknown Author is licensed under CC BY-SA-NC

Kardiovaskulární riziko u DM1T

- **93 pacientů** (průměrný věk 56 let)
- Průměrné trvání diagnózy DM1T: **29 let**
- Medián HbA1C: 52 mmol/mol (6,9%)
- **4 groups** according to CVD risk:
 - 1) LOW-RISK GROUP** (CAC 0; LDL-C <2,6 MMOL/L or <100 mg/dl)
 - 2) MEDIUM-RISK GROUP** (CAC 1-99; LDL-C <2,6 MMOL/L or <100mg/dl)
 - 3) HIGH-RISK** (CAC 100-399; LDL-C <1,8 MMOL/L or <70mg/dl)
 - 4) VERY HIGH-RISK** (CAC >400; LDL-C <1,4 MMOL/L or <55mg/dl)

Cardiovascular risk stratification based on calcium score and revision of hypolipidemic therapy in type 1 diabetes

Natalia Marhefkova, Robert Roland, Michal Pazdernik, Peter Wohlfahrt, Martin Haluzik, Michal Dubsky

Introduction

Calcium scoring (CaC) by CT tomography is the **gold standard** method of assessing subclinical atherosclerosis, allowing risk stratification of patients and providing information to assess the benefit of initiating or intensifying lipid-lowering therapy.

Methodology and design

- 93 patients (mean age 56 years)
- mean duration of T1DM: 29 years
- median of HbA1C: 52 mmol/mol (6,9%)

4 groups according to CVD risk:

1) **LOW-RISK GROUP** (CAC 0; LDL-C <2,6 MMOL/L)

2) **MEDIUM-RISK GROUP** (CAC 1-99; LDL-C <2,6 MMOL/L)

3) **HIGH-RISK** (CAC 100-399; LDL-C <1,8 MMOL/L)

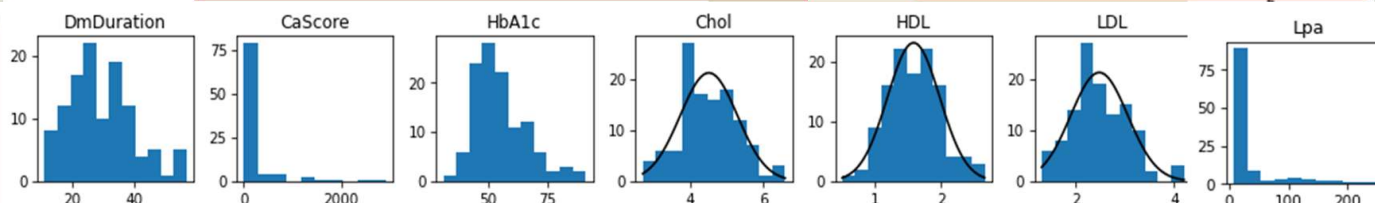
4) **VERY HIGH-RISK** (CAC >400; LDL-C <1,4 MMOL/L)

Aims

To assess the risk of CVD based on CaC as a potential indicator in T1DM ASYMPTOMATIC PATIENTS

We can conclude that the majority of our asymptomatic patients are actually relatively risky and we should put more emphasis on primary prevention for patients with low to moderate risk.

Results



RISK	LOW	MEDIUM	HIGH	VERY HIGH	TOTAL
Number of patients	50	23	9	11	93
Mean LDL-C (mmol/l)	2.45	2.37	2.30	2.38	2.41
Reached the target value of LDL-C	60%	65%	22%	9%	

Conclusion

- ❖ We found a **surprisingly high number of very high-risk T1DM asymptomatic** patients who fail to reach the target value of LDL-C (**91%**).
- ❖ The cause may be the younger age of our patients who refuse statin treatment because they are afraid of potential side effects.

Supported by the project CarDia (Programme EXCELES, Project No. LX22NPO5104) - Funded by the European Union - Next Generation EU.



Výsledky

Podíl pacientů dosahujících **cílové hodnoty LDL-C** odpovídající jejich kategorii KV rizika dle CAC skóre:

- **nízké riziko:** 60 %
 - **střední riziko:** 65 %
 - **vysoké riziko:** 22 %
 - **velmi vysoké riziko*:** POUZE 9 %
-
- 91 % pacientů s velmi vysokým KV rizikem **NEDOSAHOVALO** cílové hodnoty LDL-C.
**velmi vysoké riziko = >10% 10leté riziko fatální kardiovaskulární příhody*
 - **Překvapivě vysoký podíl asymptomatických pacientů s DM1T (n=11) byl klasifikován jako velmi vysoce rizikový, a to zejména v mladších věkových skupinách.**

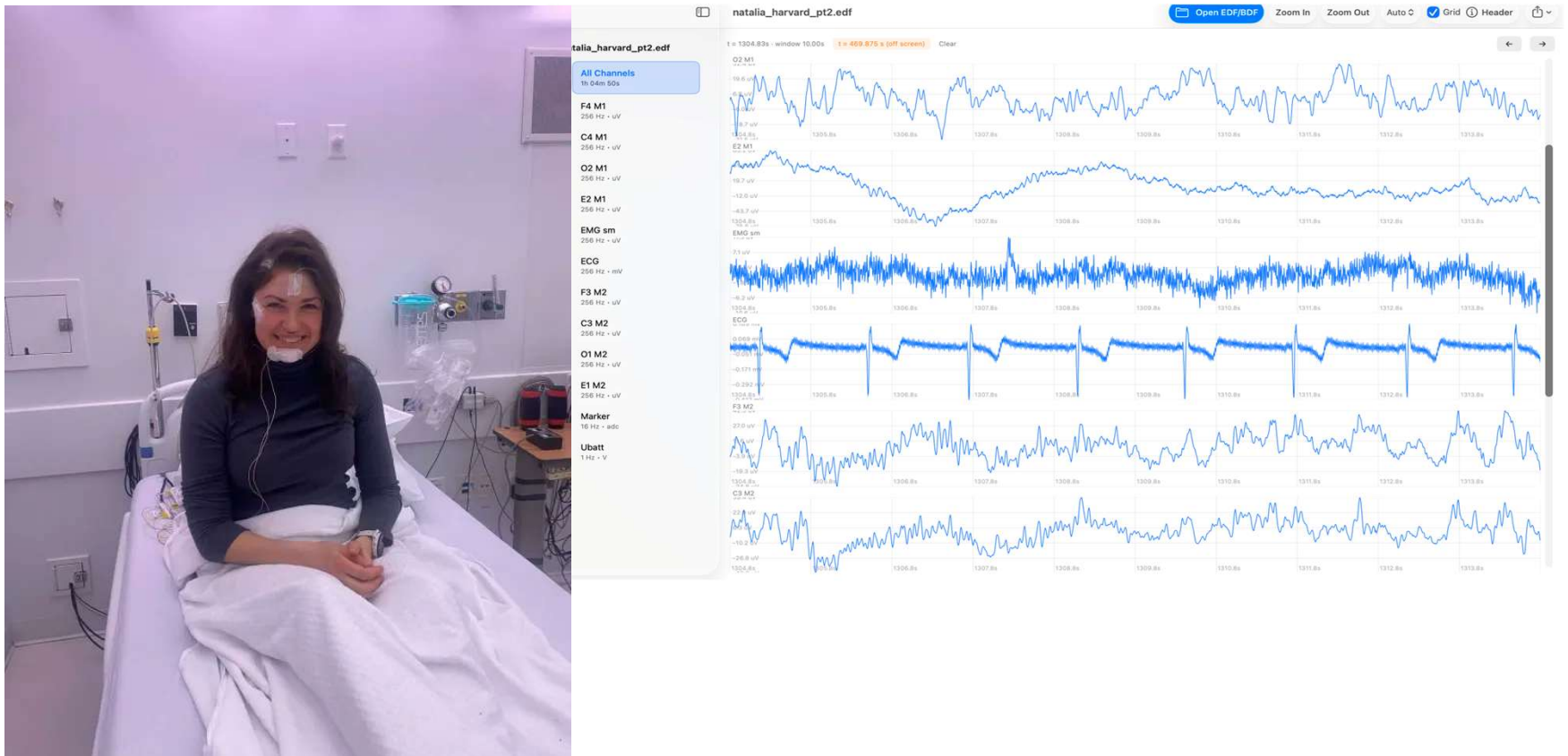
Možné vysvětlení: mladší věk pacientů a nižší adherence k hypolipidemické léčbě, mimo jiné v důsledku obav z nežádoucích účinků statinů.

Výzkumná činnost během stáže

Brigham and Women's Hospital / Harvard Medical School

- Zapojení do probíhajících výzkumných projektů v oblasti **spánkové a cirkadiánní medicíny**
- Spolupráce na **zpracování, kontrole a analýze výzkumných dat**
- Práce se **spánkovými daty a polysomnografickými/EEG záznamy**
- Účast na pravidelných **research meetings a journal/clinical trial seminars**
- Propojení laboratorních metod s tématem vlastní PhD práce zaměřené na **spánek, metabolismus a kardiovaskulární riziko**
- Povinné odborné semináře zaměřené na metodologii klinického výzkumu a aktuální témata sleep & circadian medicine
- Navázání spolupráce s dalšími zahraničními výzkumnými pracovišti
- **Sepsání společného článku** se zaměřením na **vitamin D a kardiovaskulární riziko**

Polysomnografie





DIVISION OF SLEEP MEDICINE

HARVARD MEDICAL SCHOOL





Děkuji Vám za pozornost

Poděkování

Děkuji České lékařské komoře – OS ČLK Praha 4 za poskytnutí finanční podpory mé výzkumné stáže na Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School v Bostonu.