Медицински университет – София

Катедра по Ендокринология

Комплексна оценка на лечение с продължителна подкожна инсулинова инфузия

д-р Полина Валентинова Царкова

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационния труд

за присъждане на образователна и научна степен „доктор“

по докторска програма „Ендокринология“

Научен ръководител:

Чл.-кор. проф. д-р Цветалина Иванова Танкова, дмн

София, 2023

Дисертационният труд е с обем 174 стандартни машинописни страници текст и е онагледен със 75 таблици и 31 фигури. Библиографската справка съдържа 259 литературни източници.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Учебно-научния съвет към Катедра по Ендокринология, Медицински Университет – София, състоял се на 19.01.2023г.

Официална защита на дисертационния труд ще се състои на 09.05.2023 г. от 12 часа в учебната зала на УСБАЛЕ „Академик Иван Пенчев“ ЕАД, гр. София, ул. Здраве 2, пред научно жури в състав:

1. Доц. д-р Атанаска Петрова Еленкова, дм

2. Доц. д-р Ралица Николаева Робева, дм

3. Проф. д-р Мария Миткова Орбецова, дм

4. Проф. д-р Виолета Михова Йотова, дмн

5. Доц. д-р Мила Богданова Бояджиева, дм

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-София и са на разположение на интересуващите се.

Съдържание:

Въведение……. 6

Цел и задачи…… 7

Материали и методи…….. 8

Резултати…… 16

Обсъждане…….. 57

Основни изводи……. 77

Приноси…….. 79

Публикации във връзка с дисертацията……. 81

Участия в конгреси и научни конференции във връзка с дисертацията……. 81

Проекти във връзка с дисертацията…… 82

Използвани съкращения:

На български език:

1,5-АГ – 1,5-анхидроглюцитол

ГА – гликиран албумин

ГВ – глюкозна вариабилност

ДКА – диабетна кетоацидоза

ЕПК - ендотелни прогениторни клетки

ЗД тип 1 – захарен диабет тип 1

ЗД тип 2 – захарен диабет тип 2

ИП – инсулинова помпа = продължителна подкожна инсулинова инфузия

ИТМ – индекс на телесна маса

КЗ – кръвна захар

МИИ – многократни инсулинови инжекции

НЗОК – Национална Здравноосигурителна Каса

ПГМ - продължително глюкозно мониториране

ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

На английски език:

ACR (albumin/creatinine ratio)– отношение албумин/креатинин

AGEs (Advanced glycation end products) - крайни продукти на гликирането

CRP – С-реактивен протеин

CV% (coefficient of variation) – коефициент на вариабилност

DCCT – Diabetes Control and Complications Trial - Проучване за диабетен контрол и усложнения

eGFR (estimated glomerular filtration rate) – изчислена гломерулна филтрация

FLI (Fatty liver index) – индекс на омазняване на черния дроб

HbA1c– гликиран хемоглобин

isCGM (intermittently-scanned continuous glucose monitoring) = flash-глюкозно мониториране – интермитентно глюкозно мониториране

MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursions) - средна амплитуда на глюкозната екскурзия

rt-CGM (real-time continuous glucose monitoring) - глюкозно мониториране в реално време

SD (standard deviation) – стандартно отклонение

SMBG (Self Monitoring Blood Glucose) - самостоятелното проследяване на кръвната захар с глюкомер

TAR (time above range) – време над прицелни граници

TBR (time below range) – време под прицелни граници

TIR (time in range) – време в прицелни граници

Въведение

Захарен диабет тип 1 е хронично заболяване, при което се наблюдава деструкция на бета-клетките на панкреаса с постепенно отпадане на инсулиновата секреция. При изява на заболяването е загубена около 90% от бета-клетъчната маса на панкреаса. Поради това тези пациенти се нуждаят от заместително лечение с екзогенен инсулин. Най-близък до физиологичния профил на инсулиновата секреция е интензифицираният инсулинов режим (базално-болусен), включващ многократни дневни инсулинови апликации – базален инсулин преди лягане, а в някои случаи и сутрин, и болуси бързодействащ инсулин преди всяко основно хранене. Базалният инсулин потиска глюкозната продукция в периодите между храненията и през нощта, а болусният инсулин ограничава хипергликемията след хранене и дозата му се регулира в зависимост от съдържанието на въглехидрати в приетата храна. Интензифициран режим може да се осигури с инжектиране на човешки или аналогови инсулинови препарати, като аналозите позволяват по-голямо приближаване до физиологичния профил на инсулинова секреция.

През последните 50 години, технологичните иновации и биоинженерството трансформират и разширяват терапевтичните ни възможности. Продължителната подкожна инсулинова инфузия или терапията с инсулинова помпа (ИП) е въведена за първи път през 1970г. като начин за постигане и поддържане на добър гликемичен контрол при пациенти със захарен диабет тип 1. Доставянето на инсулин чрез ИП позволява много фина настройка на базалното инсулиново заместване с възможност за доставяне на дози, възлизащи на части от единицата инсулин и адаптиране на дозата за всеки час от денонощието, осигурява допълнителна гъвкавост в часовете на хранене, както и прави възможно съобразяване на инсулиновите дози според циркадните ритми.

Инсулиновите помпи доставят инсулин чрез постоянна инфузия подкожно като инфузионното място се сменя средно на 3 дни. Използва се само бързодействащ инсулинов аналог. Инсулиновата помпа осигурява 24-часова доставка на инсулин фракционирано на всеки час и съобразено с индивидуалните нужди на пациента, както

и съобразявайки дневна активност, работен режим, двигателна активност, вметнати заболявания или лечения. Пациентите могат да поставят болуси за хранене или корекция, които се инфузират в рамките на няколко минути или удължено – за няколко часа. Необходимо е въвеждане на съдържанието на въглехидрати в храната, както и стойността на кръвната захар за коректно изчисление на болусната доза инсулин от инсулиновата помпа. Доставката на инсулин може да бъде преустановена при нужда.

Необходимо е изследване на предимствата и недостатъците на лечение с инсулинова помпа спрямо терапия с многократни инсулинови инжекции (МИИ), както и на ползите и ефектите от преминаването на терапия с инсулинова помпа.

Цел и задачи

Целта на настоящия дисертационен труд е да се направи комплексна оценка на терапевтичния ефект на лечението с инсулинова помпа върху гликемичния контрол, острите усложнения на захарния диабет, качеството на живот и някои метаболитни показатели в българска популация възрастни пациенти със захарен диабет тип 1, наблюдавани в един специализиран център.

Задачи

1. Да се направи сравнителен анализ на два терапевтични режима - лечение с инсулинова помпа (ИП) и лечение с многократни инсулинови инжекции (МИИ) - по отношение на:
    - гликемичен контрол, оценен чрез класическите /гликиран хемоглобин/ и новите показатели за гликемичен контрол /коефициент на вариабилност, времена в различните диапазони на глюкозната концентрация/.
    - честота на острите усложнения на захарния диабет – ДКА, леки и тежки хипогликемии и усет към хипогликемия
    - качество на живот на пациентите и оценка за депресия
    - някои метаболитни показатели - антропометрични /ИТМ, обиколка на талия/, биохимични /липиден профил,

чернодробни ензими, FLI, CRP, креатинин, ACR, GFR/, артериално налягане и прилагана обща дневна инсулинова доза.

2. Да се направи проспективен анализ на промените в гликемичния контрол, честотата на острите усложнения, качеството на живот и метаболитните показатели в хода на–лечение с инсулинова помпа.
3. Да се направи оценка на клиничната значимост на краткосрочните маркери за оценка на гликемичен контрол - гликиран албумин и 1,5-анхидроглюцитол, в комплексната оценка на гликемичния контрол при пациенти, преминали на лечение с инсулинова помпа в различни времеви интервали след започване на терапията.
4. Да се оцени връзката на глюкозната вариабилност с хроничните усложнения на захарния диабет.
5. Да се определи честотата и рисковите фактори за развитие на хронични усложнения на захарния диабет в българска популация възрастни пациенти със захарен диабет тип 1.
6. Да се направи оценка на терапевтичния ефект от използването на сензор за продължително глюкозно мониториране независимо от вида на провежданата инсулинова терапия.
7. Да се направи оценка на ролята на инициращия център и честотата на контакт със специалист по отношение на резултатите от лечението с инсулинова помпа

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

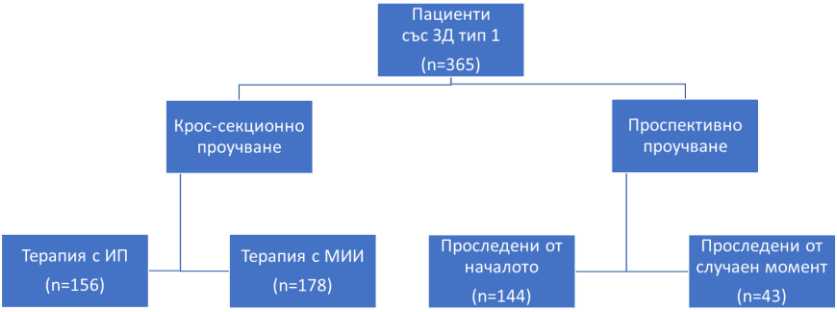
МАТЕРИАЛ

Общо 365 възрастни лица със захарен диабет тип 1 са включени в настоящото проучване с крос-секционна и проспективна компонента. Участниците са подбрани сред хоспитализираните пациенти на Клиника по Диабетология, Катедра по Ендокринология, Медицински университет - София (УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“) за периода 2016-2022г. Разпределението на пациентите спрямо вида на провежданата инсулинова терапия и момента, от който са проследени е представено на фигури 1 и 2.

Фигура 1. Разпределение на пациентите, включени в проучванията спрямо вида на провежданата терапия



Фигура 2. Разпределение на пациентите, включени в проучванията спрямо вида на провежданата терапия и момента на начало на проследяването.



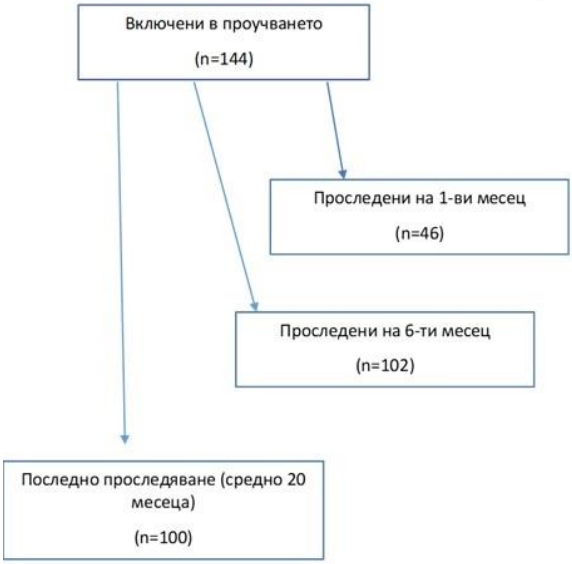
I. В крос-секционното проучване участниците са разделени в 2 групи – 156 пациента със захарен диабет тип 1 на лечение с инсулинова помпа и 178 контроли със захарен диабет тип 1 провеждащи терапия с многократни инжекции с инсулинови аналози през последните поне 6 месеца. При пациентите, провеждащи лечение с инсулинова помпа са използвани резултатите от последното налично проследяване. Основните характеристики на пациентите от двете групи са представени на Таблица 1.

Таблица 1. Основни характеристики на участниците в групите на ИП и МИИ в крос-секционното проучване:

Параметър:	Лечение с ИП (n=156)	МИИ (n=178)	P
Възраст (години)	34.7 ±9.8	39.6 ±11.6	**p<0.0001**
Мъже	22 (14.1%)	66 (37.1%)	
Жени	134 (85.9%)	112 (62.9%)	
Давност на захарния диабет (години)	18 ±10	14 ±10	**p<0.0001**
Давност на терапията (месеци)	34.5 (22-60)	84 (36-120)	**p<0.0001**

В проспективното проучване групата пациенти на терапия с ИП допълнително е разделена на пациенти, проследени от началото на лечение с ИП (n=156), при които терапията е инициирана в нашия център, и на лица, при които терапията е инициирана в друг център и е налице проследяване от по-късен момент (n=43). Проследяването на пациентите, при които е поставена инсулинова помпа в Клиниката по Диабетология е осъществено на 2-рата седмица, 1-и месец, 6-и месец и при последната визита (средно 20 месеца). Групите на проследените участници на различните интервали са онагледени на Фигура 3. При лицата, проследени от случаен момент са анализирани данните от първата и последната визита в Клиниката по Диабетология. Броят на всички участници, включени в проучването на различните точки е отразен на Фигура 4. Резултатите на двете групи са анализирани поотделно. Основните характеристики на участниците в проспективния анализ са показани на таблици 2 и 3.

Фигура 3. Участници проследени от поставянето на инсулиновата помпа.



Фигура 4. Проследяване на всички участници с инсулинова помпа, включени в проучването

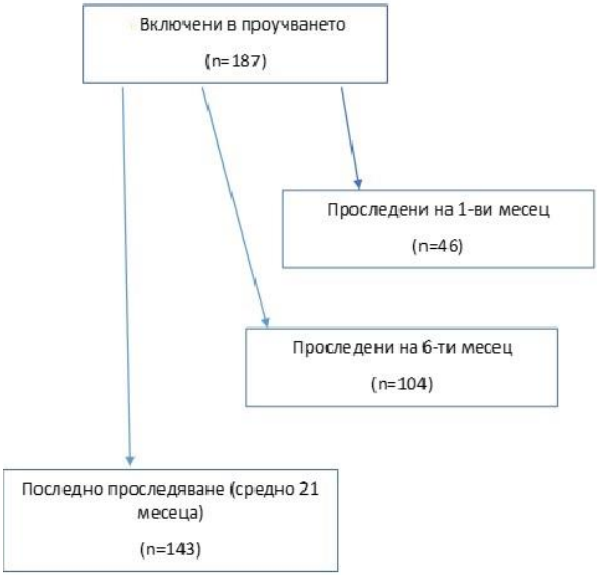


Таблица 2. Основни характеристики на пациентите, проследени от началото на лечението с инсулинова помпа

Параметър:	**n=144**
Възраст – начало (години)	33.8 (± 9.66)
Пол (мъжки/женски)	122/22
Давност на захарния диабет при начало на терапията (години)	16.4 (±9.5)
Продължителност на проследяването (месеци)	20.5 (6.25-30.7)

Таблица 3. Основни характеристики на пациентите на лечение с ИП, проследени от случаен момент

Параметър:	**n=43**
Възраст – начало (години)	25.3 (± 13.2)
Пол (мъжки/женски)	11/32
Давност на захарния диабет при начало на терапията (години)	11.3 (±8.3)
Продължителност на терапията с инсулинова помпа преди 1-во проследяване (месеци)	60.6 (± 45.5)
Продължителност на проследяването (месеци)	21 (7.0-36)

В изследването не участват лица със захарен диабет тип 2; лица, провеждащи интензифицирано лечение с човешки инсулинови препарати; лица, приемащи перорални антидиабетни препарати; лица, хоспитализирани по повод на диабетна кетоацидоза.

МЕТОДИ

1. **Анкетен метод**

- анамнеза относно давност, изява и лечение на захарен диабет тип 1, наличие на остри и хронични усложнения.
- данни за диабетна ретинопатия чрез снемане на анамнеза и на базата на документи, удостоверяващи провеждането на фундусна офталмоскопия и/или флоуресцеинова ангиография.
- въпросник на Кларк за оценка на честотата, тежестта и усета към хипогликемии.
- анамнеза относно наличие и честотата на ДКА
- WHO-5 Well-being index - въпросник на Psychiatric Research Unit и СЗО за оценка на качеството на живот. Въпросникът е официално преведен и валидиран за България.
- Въпросник за депресия на Центъра за епидемиологични проучвания (CES-D) на Американския национален институт за психично здраве.

2. **Физикални методи**

- измерване на ръст (м) и телесно тегло (кг) и изчисляване на ИТМ по формула:
- ИТМ кг/м^2 = телесно тегло (кг) / ръст (м^2)
- измерване на обиколката на талия (см)
- измерване на артериалното налягане при стандартни условия
- неврологичен статус

3. **Лабораторни методи**

- Биохимичните показатели са изследвани в Клинична лаборатория към Катедра по Ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“ с аналитична система Cobas Integra 400.
- Глюкоза – измерена е по хексокиназен ензимен метод (Glucose HK, Roche Diagnostics)

- Гликиран хемоглобин (HbA1c) – измерен е в цяла кръв. Общата хемоглобинова (Hb) концентрация е определена колориметрично, а фракцията на HbA1c е измерена по имуно-турбидиметричен метод (NGSP сертифициран) (Roche Diagnostics).
- Серумни липиди и липопротеини – Общ холестерол е определен по ензимен колориметричен метод (CHOD/PAP). HDL холестерол и LDL холестерол са определени по директен ензимен колориметричен метод (CHOD/PAP) (Roche Diagnostics). Триглицериди (ТГ) са определени по ензимен колориметричен метод (GPO/PAP) с глицерол оксидаза и аминофеназон (Roche Diagnostics)
- hsCRP – измерен е високочувствителен С-реактивен протеин по имунотурбидиметричен усилен от частици метод (CRP-Latex) (Roche Diagnostics)
- Пикочна киселина - определена е по имуноензимен метод, с обхват на теста 0-1480 umol/L (след допълнително разреждане 0-14870 umol/L).
- Чернодробни ензими - АЛАТ и АСАТ са измерени по кинетичен IFCC метод, ГГТ - по ензимен колориметричен методm, алкална фосфатаза - по ензимен колориметричен метод.
- Креатинин - определен е по колориметричен кинетичен ензимен метод по Jaffe.
- Отношение албумин:креатинин (ACR) – измерено е в средна порция първа сутрешна урина по имунотурбидиметричен метод (Roche Diagnostics).
- Гликиран албумин - ELISA метод
- 1,5-анхидроглюцитол – ELISA метод

4. **Индиректно изчислени показатели**

- Средна кръвна захар, SD, CV% – изчисляване на базата на 9-кратен кръвно-захарен профил от капилярна кръв.
- FLI - (Fatty Liver Index) е изчислен по формула:

(FLI) = l logistic (0.953 * ln(ТГ) + 0.139 * ИТМ + 0.718 + ln(ГГТ) + 0.053 * обиколка на талия -15.745) * 100

5. **Инструментални методи**

- неинвазивно определяне на тъканното натрупване на крайни продукти на гликирането (AGEs) посредством кожна автофлуоресценция с ултравиолетова светлина по вентралната повърхност на предмишницата с апарат AGE-Reader (DiagnOpticsTM)

- Продължително глюкозно мониториране чрез използване на система за продължително глюкозно мониториране (сензор) с анализирани данни за време в прицелни граници – TIR (time in range), време над прицелни граници – TAR (time above range), време под прицелни граници – TBR (time below range), изведени от отчет за 30 дни

6. **Използвани дефиниции**

- Метаболитен синдром – определен е съгласно последната актуална дефиниция на съвместното становище на редица организации от 2009 г.
- Дислипидемия – дефинирана е като атерогенна дислипидемия според критериите за метаболитен синдром (2009) при HDL холестерол <1.0 mmol/l за мъже <1.3 mmol/l за жени и/или хипертриглицеридемия >1.7 mmol/l или прием на антилипемична терапия.

7. **Статистически методи**

Статистическият анализ на данните е извършен със статистически пакет SPSS версия 21.0 (SPSS, Chicago, USA). Резултатите са представени като средни стойности ± стандартно отклонение или медиана и разлика между горен и долен квартил. Логаритмична трансформация е извършена при някои от данните с различно от нормалното разпределение. За ниво на статистическа значимост е прието p (two-tailed) <0,05.

За сравнение на постоянни променливи между групите на терапия с инсулинова помпа и МИИ е проведен еднофакторен дисперсионен анализ - One-way ANOVA. За сравнение на две независими извадки с разпределение на данните различно от нормалното е използван непараметричния тест на Mann-Whitney.

За изследване на вероятната взаимовръзка между постоянните променливи с нормално или логаритмично ln-нормално разпределение е използван корелационен анализ с параметричен (Pearson) коефициент и множествен линеарен регресионен модел с използване на stepwise метод. За изследване на връзката между променливите с различно от нормалното разпределение е приложен непараметричен (Spearman rank) коефициент.

РЕЗУЛТАТИ

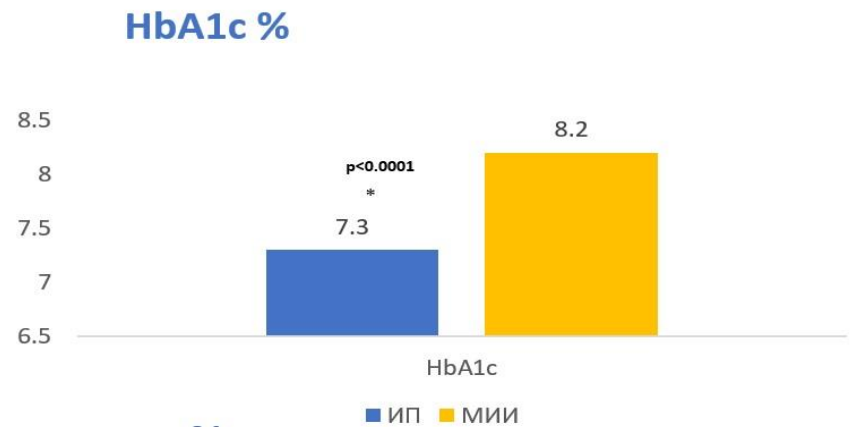
I. Крос-секционно проучване

1. Резултатите от сравнението между пациентите на лечение с инсулинова помпа спрямо МИИ са представени в таблици 4, 5, 6, 7, 8 и на фигури 5 и 6.

Таблица 4. Сравнение на маркерите за гликемичен контрол при пациентите на лечение с ИП спрямо МИИ

Параметър:	**Лечение с ИП (n=156)**	**МИИ (n=178)**	**p**
HbA1c (%)	7.3 (6.6-8.0)	8.2 (7.2-9.6)	**p<0.0001**
Средна кръвна захар (mmol/l)	7.6 (6.7-8.5)	9.1 (7.4-10.8)	**p<0.0001**
SD	2.02 (1.39-2.59)	3.05 (2.17-4.04)	**p<0.0001**
CV (%)	27.2 (±9.8)	34.7 (±11.3)	**p<0.0001**
AGE	2.2 (1.9-2.5)	2.3 (1.9-2.3)	**p=0.173**

Фигура 5. Сравнение на стойностите на HbA1c при пациентите на лечение с ИП спрямо МИИ.



Фигура 6. Сравнение на стойностите на CV% при пациентите на лечение с ИП спрямо МИИ.

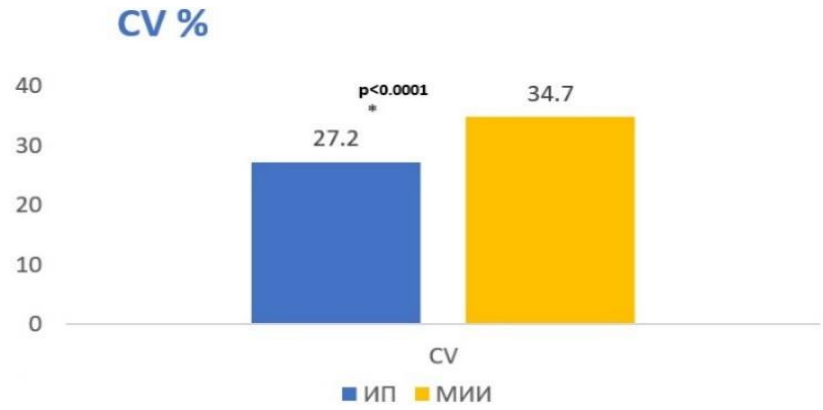


Таблица 5. Сравнение на честотата на острите усложнения на захарния при пациентите на лечение с ИП спрямо МИИ

Параметър:	**Лечение с ИП (n=156)**	**МИИ (n=178)**	**P**
Хипогликемии			**p<0.0001**
Честота (% от пациентите)			
– **Няма**	4 (2.7%)	13 (7.6%)	
– **1-3 в месеца**	35 (24.8%)	42 (24.7%)	
– **Една в седмицата**	39 (26.7%)	27 (15.9%)	
– **2-3 на седмица**	38 (26%)	16 (9.4%)	
– **4-5 на седмица**	7.5 (7.7%)	26 (15.3%)	
– **Почти всеки ден**	11 (11.2%)	46 (27.1%)	
Тежки хипогликемии (% от пациентите)			p=0.065
– **Няма**	109 (76.2%)	129 (75.9%)	
– **Една**	18 (12.6%)	15 (8.8%)	
– **Повече от две**	16 (11.2%)	21 (12.4%)	
– **Хипогликемична кома**	0 (0%)	5 (2.9%)	

Усет към хипогликемии (запазен/редуциран % от пациентите)	120 (87.6%)/ 17 (12.4%)	87 (91.3%)/ 8 (8.4%)	p=0.394
Кетоацидози			**p=0.014**
– **Няма**	134 (94.4%)	146 (85.9%)	
– **Една**	7 (4.9%)	12 (7.1%)	
– **2-3**	1 (0.7%)	2 (5.9%)	
– **Над 4**	0 (0%)	2 (1.2%)	

Таблица 6. Сравнение на качеството на живот и скалата за депресия при пациенти на лечение с ИП спрямо МИИ

Параметър:	Лечение с ИП (n=156)	МИИ (n=178)	p
Качество на живот (брой точки)	68 (56-80)	68 (52-76)	p=0.472
Качество на живот (категории) – Ниско – Средно – Високо	 3 (2.8%) 20 (18.3%) 86 (78.9%)	 8 (10%) 10 (12.5%) 62 (77.5%)	p=0.074
Скала за депресия (брой точки: под 16т – няма депресия; над 16т - наличие на депресия)	7 (3-14)	8.5 (5.5-14)	p=0.271
Категории – депресия (да/не)	21 (19.3%)/ 88 (80.7%)	18 (22.5%)/ 62 (77.5%)	p=0.591

Таблица 7. Сравнение на метаболитни показатели при пациенти на лечение с ИП спрямо МИИ

Параметър:	Лечение с ИП (n=156)	МИИ (n=178)	p

Базална инсулинова доза (IU)	18.2 (14.2-23)	22 (14.7-30)	**p<0.001**
ИТМ (кг/м^2)	23.1 (20.7-25.4)	23.3 (20.8-26.6)	p=0.394
Талия (см)	77.5 (70.0-87.0)	81.0 (74.0-94.0)	p=0.705
Общ холестерол (mmol/l)	4.7 (3.9-5.3)	4.88 (4.3-5.6)	p=0.092
HDL холестерол (mmol/l)	1.65 (1.4-2.0)	1.6 (1.31-1.96)	p=0.140
LDL холестерол (mmol/l)	2.83 (2.30-3.47)	3.0 (2.43-3.45)	p=0.194
Триглицериди (mmol/l)	0.7 (0.56-0.95)	0.99 (0.72-1.54)	**p=0.023**
АЛАТ (U/l)	14.1 (10.2-19.0)	21 (14.7-27.0)	**p=0.001**
АСАТ (U/l)	16 (13-19)	17 (13-19)	p=0.676
ГГТ (U/l)	13 (9.45-19.3)	19 (14-26)	**p=0.001**
Пикочна киселина (µmol/l)	225 (188-265)	214 (170-261)	p=0.299
CRP (mg/l)	1.11 (0.5-3.58)	2.90 (1.44-3.96)	**p=0.009**
Креатинин (µmol/l)	61 (56-70)	65 (54-77)	p=0.400
ACR (mg/mmol)	0.65 (0.35-1.7)	0.74 (0.47-1.9)	p=0.231

eGFR (ml/min/1.73m^2)	114 (98-122)	110 (97.7-119)	p=0.527
Артериална хипертония (да/не)	23 (16.1%)/ 120 (83.9%)	124 (27.1%)/ 46 (72.9%)	p=1.000
Дислипидемия (да/не)	70 (49%) 73 (51%)	112 (66%) 58 (34.1%)	p=0.666
Метаболитен синдром (да/не)	12 (8.8%) 125 (91.2%)	35 (20.6%) 135 (79.4%)	p=1.000
FLI (брой точки)	7 (3-15)	15 (6-36)	**p<0.001**
FLI – рискови категории - **Нисък риск** - **Среден риск** - **Висок риск**	 116 (84.7%) 16 (11.7%) 5 (3.6%)	 119 (71.3%) 23 (13.8%) 25 (15%)	**p=0.001**
Сензор (да/не)	62 (44.3%) 81 (55.7%)	10 (5.9%) 168 (94.1%)	**p<0.001**

Таблица 8. Сравнение на честотата на хроничните усложнения на захарния диабет при пациенти на лечение с ИП спрямо МИИ

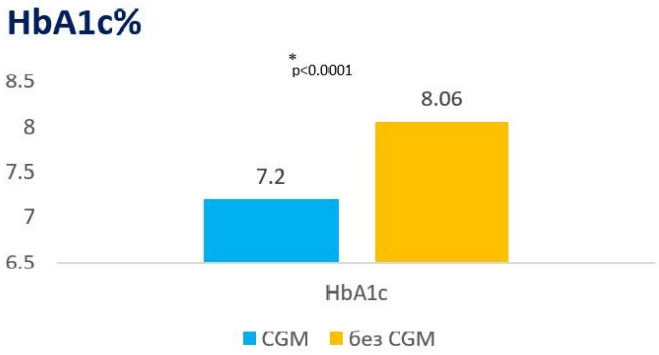
Параметър:	**Лечение с ИП (n=156)**	**МИИ терапия (n=178)**	**p**
Диабетна полиневропатия	99 (69.2%)	127 (74.7%)	p=0.283
Диабетна ретинопатия	55 (38.5%)	59 (34.9%)	p=0.518
Диабетна нефропатия	17 (12%)	29 (17.1%)	p=0.208
Диабетна макроангиопати	7 (4.9%)	7 (4.1%)	p=0.741

2. Резултатите от сравнението между пациентите използващи ПГМ спрямо тези, които не използват са представени в таблици 9, 10, 11 и на фигури 7 и 8.

Таблица 9. Сравнение на маркерите за гликемичен контрол при пациенти използващи сензори за продължително глюкозно мониториране спрямо тези, които не използват.

Параметър	Със сензор (n=72)	Без сензор (n=275)	p
HbA1c (%)	7.2 (6.48-7.87)	8.06 (7.1-9.2)	**p<0.0001**
Средна кръвна захар (mmol/l)	7.9 (6.98-8.85)	8.4 (7.01-10.0)	**p=0.016**
SD	2.14 (1.56-3.05)	2.51 (1.89-3.67)	**p=0.005**
CV (%)	28.8 (±9.4)	32.3 (±11.6)	**p=0.021**
AGEs	2.2 (1.9-2.3)	2.2 (1.9-2.3)	p=0.175

Фигура 7. Сравнение на стойностите на HbA1c при пациентите използващи сензори за продължително глюкозно мониториране спрямо тези, които не използват.



Фигура 8. Сравнение на стойностите на CV% при пациентите използващи сензори за продължително глюкозно мониториране спрямо тези, които не използват.

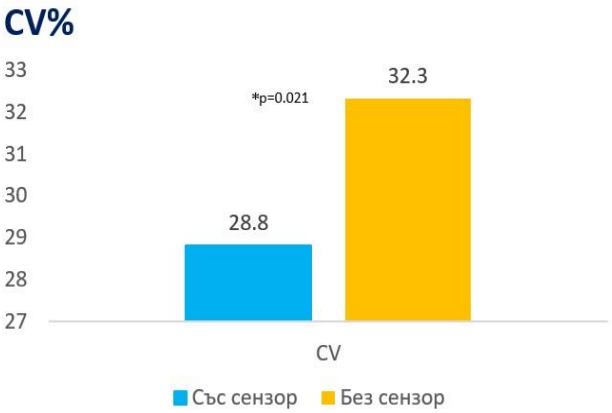


Таблица 10. Сравнение на честотата на острите усложнения на захарния диабет при пациенти използващи сензори за продължително глюкозно мониториране спрямо тези, които не използват.

Параметър	Със сензор (n=72)	Без сензор (n=275)	p
Хипогликемии			p=0.720
Честота (% от пациентите)			
– **Няма**	2 (2.8%)	16 (6.5%)	
– **1-3 в месеца**	13 (18.1%)	65 (26.5%)	
– **Една в седмицата**	22 (30.6%)	45 (18.4%)	
– **2-3 на седмица**	21 (29.2%)	35 (14.3%)	
– **4-5 на седмица**			

– **Почти всеки ден**	5 (6.9%) 9 (12.5%)	32 (13.1%) 52 (21.2%)	
Тежки хипогликемии (% от пациентите) – **Няма** – **Една** – **Повече от две** – **Хипогликемична кома**	56 (77.8%) 10 (13.9%) 6 (8.3%) 0 (0%)	187 (76.3%) 22 (9.0%) 31 (12.7%) 5 (2.0%)	p=0.329
Усет към хипогликемии (запазен/редуциран % от пациентите)	60 (87%)/ 9 (13%)	150 (89.8%)/ 17 (10.2%)	p=0.525
Кетоацидози – **Няма** – **Една** – **2-3** – **Над 4**	67 (93.1%) 7 (6.9%) 0 (0%) 0 (0%)	216 (88.5%) 15 (6.1%) 11 (4.5%) 2 (0.8%)	p=0.102

Таблица 11. Сравнение на качеството на живот и скалата за депресия при пациенти използващи сензори за продължително глюкозно мониториране спрямо тези, които не използват.

Параметър	Със сензор (n=72)	Без сензор (n=275)	p
Качество на живот (брой точки)	72 (54-80)	68 (52-80)	p=0.494
Скала за депресия (брой точки: под 16т – няма депресия; над 16т -наличие на депресия)	7 (2.5-13)	8.5 (5 -14)	p=0.197

II. Честота на хроничните усложнения на захарния диабет

Резултатите по отношение на честотата и корелациите на хроничните усложнения на захарния диабет в изследваната българска популация възрастни пациенти са представени в таблици 12, 13, 14, 15 и на фигури 9, 10, 11, 12.

Таблица 12. Честота на хронични усложнения на изследвана популация със захарен диабет тип 1

Хронични усложнения	Да	Не
Диабетна полиневропатия	71.9%	28.1%
Диабетна ретинопатия	35.9%	64.1%
Диабетна нефропатия	14.3%	85.7%
Диабетна макроангиопатия	4.6%	95.4%

Фигура 9. Честота на диабетната полиневропатия в българска популация пациенти със захарен диабет тип 1



Фигура 10. Честота на диабетната ретинопатия в българска популация пациенти със захарен диабет тип 1



Фигура 11. Честота на диабетната нефропатия в българска популация пациенти със захарен диабет тип 1



Фигура 12. Честота на диабетната макроангиопатия в българска популация пациенти със захарен диабет тип 1



Таблица 13. Стойности на HbA1c в групите с и без усложнения на захарен диабет тип 1

Хронично усложнение на захарния диабет	**HbA1c**	**CV (%)**
Диабетна полиневропатия (да/не)	8.1% / 7.7% **(p=0.009)**	31.7/ 30.5 (p=0.3)
Диабетна ретинопатия (да/не)	8.2% / 7.9% **(p=0.048)**	31.3/ 31.4 (p=0.97)
Диабетна нефропатия (да/не)	8.4%/ 8.0% (p=0.08)	35.0/ 30.8 **(p=0.019)**
Диабетна макроангиопатия (да/не)	8.6%/ 8.0% (p=0.17)	32.7/ 31.3 (p=0.63)

Таблица 14. Честота на хронични усложнения при пациенти с различен HbA1c

Хронично усложнение на захарния диабет	**HbA1c <7%**	**HbA1c 7-8 %**	**HbA1c >8 %**	**p**
Диабетна полиневропатия	65.2%	67.8%	78.9%	**p=0.046**
Диабетна ретинопатия	27.5%	33.3%	43%	**p=0.047**
Диабетна нефропатия	9.8%	10.3%	14.4%	**p=0.046**
Диабетна макроангиопатия	2.2%	2.3%	7.7%	p=0.067

Таблица 15. Честота на хронични усложнения при пациенти с различна давност на захарен диабет тип 1

Хронични усложнения	**<10-годишна давност на ЗД**	**>10-годишна давност на ЗД**	**p**
Диабетна полиневропатия	48,2%	87,5%	**p<0.0001**
Диабетна ретинопатия	9.5%	55.3%	**p<0.0001**
Диабетна нефропатия	1.8%	22.1%	**p<0.0001**
Диабетна макроангиопатия	0.9%	7%	**p=0.019**

III. Проспективно проучване

В проспективното проучване са сравнени резултатите на проследените пациенти изходно и 2 седмици, 1 месец, 6 месеца и 20 месеца след започване на терапия с инсулинова помпа.

Таблица 16. Параметри на гликемичния контрол изходно и 2 седмици след иницииране на терапия с инсулинова помпа:

Параметър:	**Изходно (n = 156)**	**2 седмици след начало (n = 156)**	**Δ (средната разлика за периода)**	**p**
Средна кръвна захар (mmol/l)	8.92 (±2.24)	7.41 (±1.33)	1.55 (95%CI: 1.17-1.92)	**p<0.0001**
SD	3.4 (±1.26)	2.13 (±1.2)	1.29 (95%CI: 1.01-1.57)	**p<0.0001**
CV (%)	39.1 (± 12.3)	28.0 (± 9.31)	11.1 (95%CI: 8.56-13.7)	**p<0.0001**
Базална инсулинова доза (IU)	24.24 (± 13.1)	18.7 (±8.1)	6.45 (95%CI: 4.75-8.15)	**p<0.0001**

Фигура 13. Средна кръвна захар изходно и 2 седмици след инициране на терапия с инсулинова помпа



Фигура 14. Коефициент на вариабилност изходно и 2 седмици след инициране на терапия с инсулинова помпа

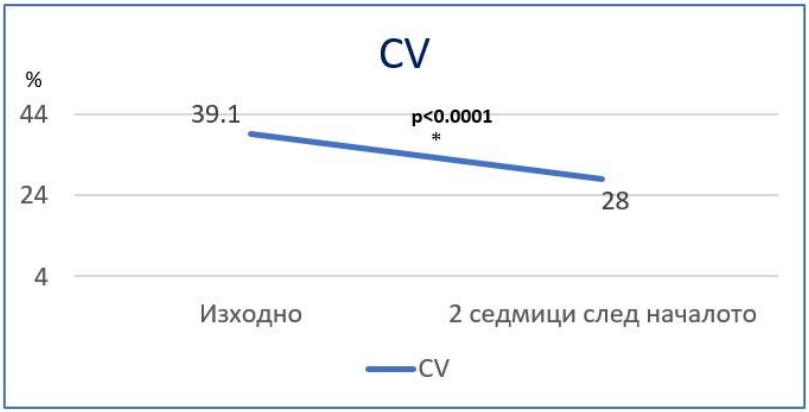


Таблица 17. Редукция на инсулиновите дози 2 седмици след инициране на терапия с инсулинова помпа

Параметър	2 седмици след поставянето
Редукция на общата инсулинова доза	11.9 E / 25.9% (±13.5)
Редукция на базалната инсулинова доза	6.45 E / 23.1% (±14.9)
Редукция на болусната инсулинова доза	7.06 E / 27.7% (± 18.5)

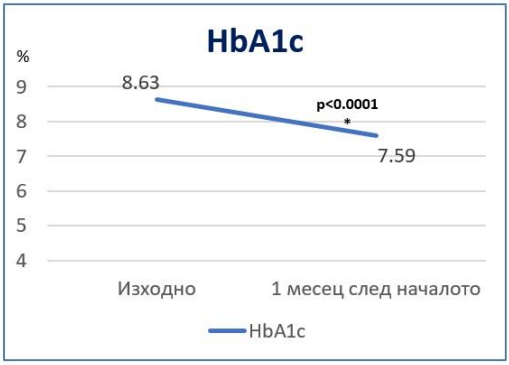
Фигура 15. Базални инсулинови дози изходно и 2 седмици след инициране на терапия с инсулинова помпа



Таблица 18. Параметри на гликемичен контрол изходно и 1 месец след инициране на терапия с инсулинова помпа.

Параметър:	Изходно (n = 46)	1 месец след начало (n = 46)	Δ (средна разлика за периода)	p
HbA1c (%)	8.63 (±1.9)	7.59 (±1.4)	1.03 (95%Cl: 0.69-1.37)	**p<0.0001**
Средна кръвна захар (mmol/l)	8.88 (±2.62)	7.72 (± 1.52)	1.16 (95%Cl: 1.3-2.21)	**p<0.0001**
SD	3.46 (± 1.38)	1.97 (±0.79)	1.49 (95%Cl:1.06-1.91)	**p<0.0001**
CV (%)	39.41 (± 11.66)	25.6 (± 9.63)	13.8 (95%Cl:9.54-18.03)	**p<0.0001**
TIR (%)	58.3 (± 21.02)	75.06 (±13.56)	-16.7(95%Cl: -24.8 - -8.68)	**p<0.0001**
TAR (%)	38.06 (±22.1)	22.56 (+/14.2)	15.5 (95%Cl:7.129-23.8)	**p<0.0001**
TBR (%)	3.19 (±2.5)	1.94 (±1.38)	1.25 (95%Cl:0.29-2.2)	**p=0.014**
Гликиран албумин (pmol/ml)	1059 (±454.1)	968.9 (±418.1)	90.6 (95%Cl: -34.3-215.5)	p=1.048
1,5-анхидроглюцитол (µg/ml)	51.36 (±44.95)	52.77(±46.23)	-1.45 (95%Cl: -6.68-3.78)	p=0.574

Фигура 16. HbA1c изходно и 1 месец след инициране на терапия с инсулинова помпа



Фигура 17. Коефициент на вариабилност изходно и 1 месец след инициране на терапия с инсулинова помпа

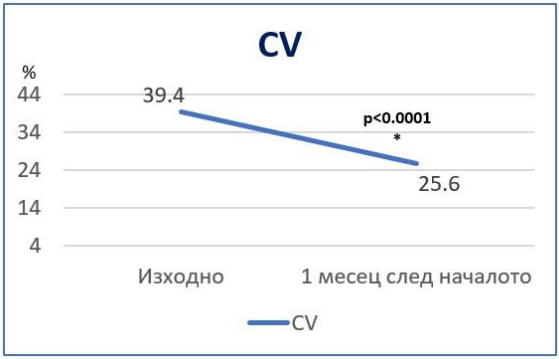
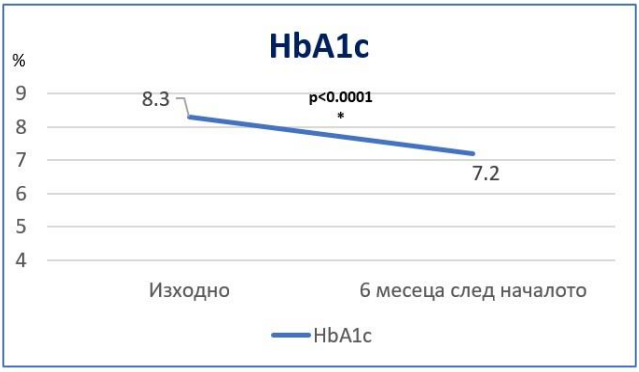


Таблица 19. Параметри на гликемичен контрол изходно и 6 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа.

Параметър:	**Изходно (n = 102)**	**6 месеца след начало (n = 102)**	**Δ (средната разлика за периода)**	**P**
HbA1c (%)	8.3 (±1.62)	7.2 (±1.19)	1.11 (95%Cl: 0.83-1.39)	**p<0.0001**
HbA1c (%) при пациенти без ПГМ	8.5 (±1.67)	7.31 (±1.21)	1.18 (95%CI:0.84-1.52)	**p<0.0001**
Средна кръвна захар (mmol/l)	9.12 (±2.17)	7.36 (± 1.13)	1.75 (95%Cl: 1.3-2.21)	**p<0.0001**
SD	3.41 (± 1.19)	1.99 (±0.77)	0.56 (95%Cl:0.45-0.66)	**p<0.0001**
CV (%)	38.1 (± 11.55)	27.06 (± 8.58)	11.07 (95%Cl:8.29-13.84)	**p<0.0001**

TIR (%)	59.49 (± 15.6)	75.5 (±14.08)	-16.0 (95%Cl: -22.2 - -9.8)	**p<0.0001**
TAR (%)	36.16 (±16.8)	20.56 (+/13.6)	15.6 (95%Cl:9.3 -21.89)	**p<0.0001**
TBR (%)	3.73 (±3.32)	3.5 (±2.68)	0.22 (95%Cl: -1.46-2.17)	p=0.609
Гликиран албумин (pmol/ml)	1136 (±426.6)	1004 (±405)	131 (95%Cl: --2.14-264)	**p= 0.054**
1,5-анхидроглюцитол (µg/ml)	19.8 (7.55-81.4)	20.6 (11.8-76.5)	-1.65 (95%Cl: -12.54-9.24)	p=0.762
AGEs	2.12 (±0.37)	2.12 (±0.46)	0.00 (95%CI: -0.09-0.11)	p=0.944

Фигура 18. HbA1c изходно и 6 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа



Фигура 19. Коефициент на вариабилност изходно и 6 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа



Фигура 20. Гликиран албумин изходно и 6 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа



Фигура 21. TIR изходно и 6 месеца след иницииране на терапия с инсулинова помпа

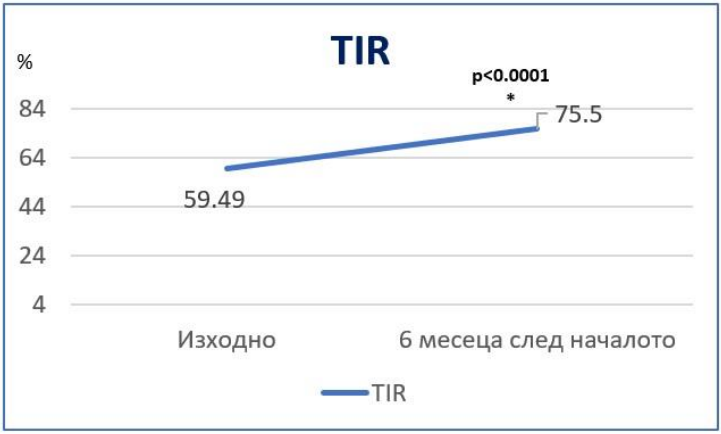


Таблица 20. Качество на живот и скала за депресия изходно и 6 месеца след иницииране на терапия с инсулинова помпа.

Параметър:	**Изходно (n = 102)**	**6 месеца след начало (n = 102)**	**Δ (средната разлика за периода)**	**p**
Качество на живот (брой точки)	60.5 (±15.9)	69.42 (±18.1)	-8.91 (95%CI: -13.88 – -3.94)	**p=0.001**
Скор за депресия (брой точки)	11.88 (±11.33)	10.5 (±8.23)	1.37 (95%CI: -0.75 – 3.50)	p=0.194

Фигура 22. Качество на живот изходно и 6 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа

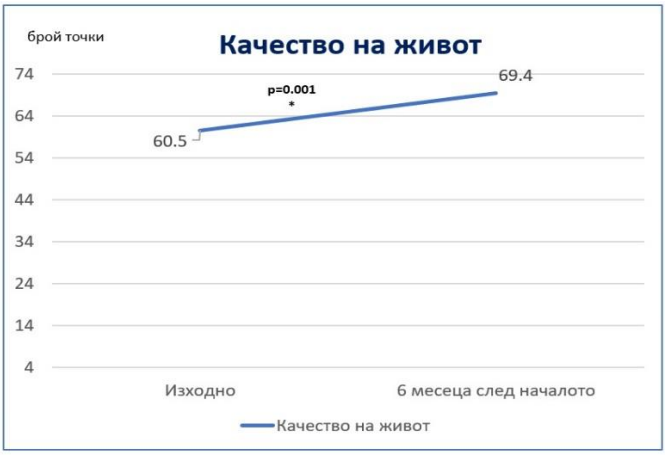


Таблица 21. Метаболитни параметри изходно и 6 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа.

Параметър:	**Изходно (n = 102)**	**6 месеца след начало (n = 102)**	**Δ (средната разлика за периода)**	**p**
Базална инсулинова доза (IU)	22.92 (±12.57)	18.62 (±7.27)	4.28 (95%CI: 2.21-6.35)	**p<0.0001**
ИТМ (кг/м^2)	22.9 (±3.66)	23.2 (±4.47)	-0.31 (95%CI: -1.05 – 0.43)	p=0.407
Талия (см)	78.2 (± 9.32)	78.6 (±9.29)	-0.44 (95%CI: -1.7 – 0.825)	p=0.483
Общ холестерол (mmol/l)	4.7 (± 0.88)	4.85 (±1.1)	-0.14 (95%Cl: -0.354-0.06)	P=0.166

HDL холестерол (mmol/l)	1.64 (±0.5)	1.75 (±0.5)	-0.11 (95%CI: -0.20- -0.03)	**P=0.009**
LDL холестерол (mmol/l)	2.8 (±0.73)	2.93 (±0.86)	-0.11 (95%CI: -0.27-0.033)	p=0.127
Триглицериди (mmol/l)	1.00 (±0.53)	0.88 (±0.5)	0.12 (95%CI: -0.00 – 0.25)	**p=0.028**
АЛАТ (U/l)	15.45 (±9.21)	14.33 (±10)	1.12 (95%CI: -1.51-3.76)	p=0.40
АСАТ (U/l)	15.17 (±5.16)	15.65 (±6.41)	-0.47 (95%CI: -1.99 – 1.04)	p=0.536
ГГТ (U/l)	15.5 (±13.5)	15.5 (±17.7)	-0.01 (95%CI: -2.47- 2.44)	p=0.991
Пикочна киселина (µmol/l)	203.4 (±73)	235.5 (±76.6)	-28.2 (95%CI: -43 - -13.4)	**p<0.0001**
CRP (mg/l)	2.18 (±2.22)	1.38 (±1.38)	0.8 (95%CI: 0.44-1.16)	**p<0.0001**
Артериална хипертония (да/не)	18 (17.6%)/ 84 (82.4%)	19 (19.4%)/ 79 (80.6%)	-0.02 (95%CI: -0.06 - 0.02)	p=0.320
Дислипидемия (да/не)	40 (39.2%)/ 62 (60.8%)	42 (42.9%)/ 56 (57.1%)	-0.05 (95%CI: -0.16 - 0.05)	p=0.321
Метаболитен синдром (да/не)	8 (8.0%)/ 92 (92.0%)	8 (8.5%) 86 (91.5%)	-11.57 (95%CI: -0.07 - 0.05)	p=0.65

Таблица 22. Остри усложнения на захарния диабет изходно спрямо 6-тия месец след иницииране на терапия с инсулинова помпа (Wilcoxon Signed Ranks Test):

Параметър	Категория	Изходно (n=102)	6 месеца след началото (n=102)	Z score	p
Кетоацидози	0	63 (61.5 %)	94 (95.6 %)	-5.245	**<0.0001**
	1	26 (25 %)	4 (3.3 %)		
	2-3	7 (6.3 %)	0 (0 %)		
	>4	7 (7.3 %)	0 (0 %)		
Хипогликемии	0	2 (2.1 %)	4 (3.3 %)	-6.323	**<0.0001**
	1-3/месец	5 (4.2 %)	18 (18.6 %)		
	1х седмично	12 (9.4 %)	29 (25.2 %)		
	2-3х седмично	12 (11.5 %)	26 (28.5 %)		
	4-5х седмично	33 (32.3 %)	11 (12.0 %)		
	Почти всеки ден	39 (40.6 %)	11 (12.0 %)		
Тежки хипогликемии	0	57 (55.2 %)	92 (92.3 %)	-5.464	**<0.0001**
	1	18 (17.7 %)	3.9 (4.4 %)		
	>2	25 (24 %)	3 (3.3 %)		
	Хипогликемична кома	3 (3.1 %)	0 (0 %)		
Усет за хипогликемии	Запазен	45 (50 %)	80 (87.8 %)	-2.828	**0.005**
	Редуциран	45 (50 %)	10 (12.2 %)		

Таблица 23. Хронични усложнения на захарния диабет изходно спрямо 6-ия месец след инициране на терапия с инсулинова помпа (Wilcoxon Signed Ranks Test):

Параметър	**Изходно (n=102)**	**6 месеца след началото (n=102)**	**Z score**	**p**
Диабетна полиневропатия	74 (71.9%)	75 (72.4%)	0.000	p=1.0
Диабетна ретинопатия	38 (37.3%)	39 (39.8%)	-1.414	p=0.157
Диабетна нефропатия	10 (9.8%)	11 (11.2%)	-1.000	p=0.317
Диабетна макроангиопатия	3 (2.9%)	3 (2.9%)	0.000	p=1.0

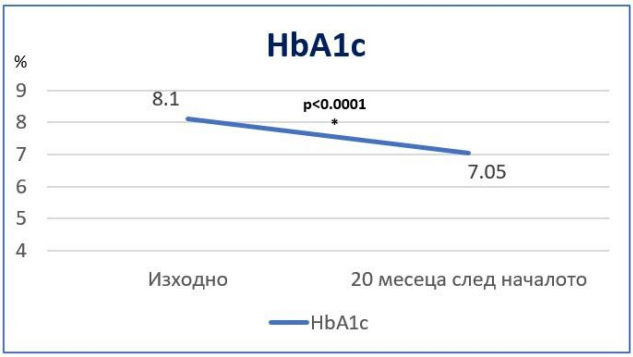
Таблица 24. Параметри на гликемичния контрол изходно и при последното проследяване след инициране на терапия с инсулинова помпа.

Параметър:	**Изходно (n = 100)**	**Последно проследяване (средно – 20 месеца) (n = 100)**	**Δ (средната разлика за периода)**	**p**
HbA1c (%)	8.1 (7.08-9.11)	7.05 (6.44-7.90)	0.92 (95%Cl: 0.66-1.19)	**p<0.0001**
HbA1c (%) при пациенти без ПГМ	8.35 (7.4-9.3)	7.35 (6.6-7.93)	1.00 (95%Cl:	**p<0.0001**

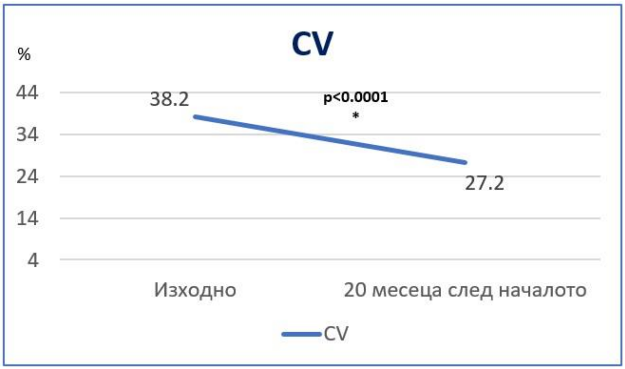
			0.70-1.29)	
Средна кръвна захар (mmol/l)	8.91 (7.51-10.15)	7.5 (6.57-8.55)	1.44 (95%Cl: 0.93-1.95)	**p<0.0001**
SD	3.2 (2.57-4.22)	2.01 (1.5-2.79)	1.30 (95%Cl: 0.98-1.63)	**p<0.0001**
CV (%)	38.29(±12.27)	27.24 (±9.15)	11.05 (95%Cl: 7.86-14.24)	**p<0.0001**
TIR (%)	61.56 (± 21.8)	74.2 (± 15.26)	-12.66 (95%Cl: -25.08 - -0.25)	**p=0.031**
TAR (%)	34.89 (23-54.3)	22.78 (11.5-41.5)	12.1 (95%Cl: 1.64-25.8)	**p<0.0001**
TBR (%)	3.0 (1-3)	2.56 (1-5)	0 (95%Cl: - 2.17 – 2.17)	p=1.0
Гликиран албумин (pmol/ml)	1189.5 (775.7-1616)	707.7 (550.4-936.9)	334 (95%Cl: 137.7-530.3)	**p= 0.002**
1,5-анхидроглюцитол (µg/ml)	13.6 (6.4-53.1)	15.95 (10.45-21.17)	8.71 (95%Cl: -6.71-24.14)	p=0.257
AGEs	2.1 (2.0-2.37)	2.1 (1.9-2.5)	-0.01 (95%Cl:	p=0.88

			-0.19 – 0.17)	

Фигура 23. HbA1c изходно и 20 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа



Фигура 24. Коефициент на вариабилност изходно и 20 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа



Фигура 25. Гликиран албумин изходно и 20 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа



Фигура 26. TIR изходно и 20 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа

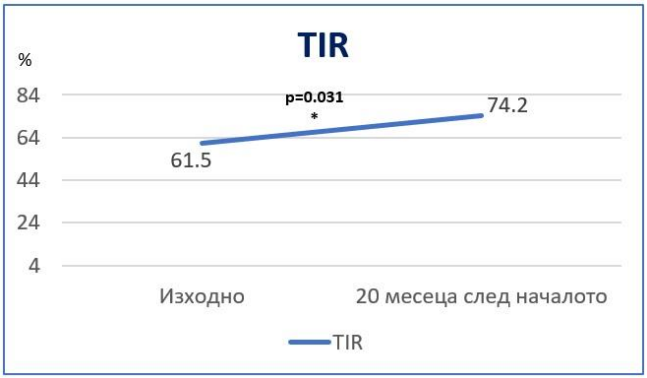


Таблица 25. Качество на живот и скала за депресия изходно и при последното проследяване след иницииране на терапия с инсулинова помпа.

Параметър:	Преди ИП терапия (n = 100)	Последно проследяване (Средно 20 месеца) (n = 100)	Δ (средната разлика за периода)	p
Качество на живот (брой точки)	58.69 (±18.23)	67.81 (±23.3)	-9.12 (95%CI: -16.9 – -1.32)	**p=0.025**
Скала за депресия (брой точки)	9.50 (±10.5)	8.90 (±7.63)	0.6 (95%CI: -2.12 - 3.32)	p=0.63

Фигура 27. Качество на живот изходно и 20 месеца след иницииране на терапия с инсулинова помпа



Таблица 26. Метаболитни параметри изходно и при последното проследяване след иницииране на терапия с инсулинова помпа.

Параметър:	**Изходно (n = 100)**	**Последно проследяване (Средно 20 месеца) (n = 100)**	**Δ (средната разлика за периода)**	**p**
Базална инсулинова доза (IU)	21.67 (±12.7)	19.6 (±8.02)	2.05 (95%CI: 0.09-4.02)	**p=0.040**
ИТМ (кг/м^2)	22.8 (±3.78)	23.8 (±4.32)	-1.03 (95%CI: -1.5 – 0.58)	**p<0.001**
Талия (см)	79.42 (± 11.3)	80.23 (±10.6)	-0.80 (95%CI: -3.41 – 1.80)	p=0.533
Общ холестерол (mmol/l)	4.72 (± 0.94)	4.75 (±0.92)	-0.029 (95%Cl: -0.2- -0.14)	p=0.733
HDL холестерол (mmol/l)	1.57 (±0.47)	1.72 (±0.44)	-0.15 (95%CI: -0.24- -0.06)	**p=0.002**
LDL холестерол (mmol/l)	2.81 (±0.77)	2.96 (±0.78)	-0.15 (95%CI: -0.28-0.00)	**p=0.045**
Триглицериди (mmol/l)	1.04 (±0.60)	0.83 (±0.43)	0.20 (95%CI: 0.06-0.34)	**p=0.004**
АЛАТ (U/l)	16.5 (±10.16)	15.7 (±7.96)	0.75 (95%CI: -2.02-3.52)	p=0.592
АСАТ (U/l)	15.7 (±5.63)	16.8 (±5.82)	-1.06 (95%CI: -	p=0.185

			2.64 – 0.52)	
ГГТ (U/l)	21.67 (±28.1)	18.59 (±17.9)	3.07 (95%CI: -2.64-8.80)	p=0.286
Пикочна киселина (µmol/l)	198.8 (±74.8)	228.6 (±73.9)	-29.7 (95%CI: -44.9 - -14.6)	**p<0.0001**
CRP (mg/l)	2.22 (±2.36)	2.82 (±4.57)	-0.60 (95%CI: -1.8-0.60)	p=0.322
Артериална хипертония (да/не)	17 (17.2%)/ 82 (82.8%)	25 (26.6%)/ 69 (73.4%)	-0.08 (95%CI: -0.14 - -0.03)	**p=0.04**
Дислипидемия (да/не)	37 (37.4%)/ 62 (62.6%)	51 (54.3%)/ 43 (45.7%)	-0.14 (95%CI: -0.24 - -0.05)	**p=0.02**
Метаболитен синдром (да/не)	8 (8.1%)/ 87 (91.6%)	12 (13.3%) 78 (86.7%)	-0.04 (95%CI: -0.11 – 0.026)	p=0.208

Таблица 27. Остри усложнения на захарния диабет изходното спрямо последното проследяване след преминаване на терапия с инсулинова помпа

Параметър	Категория	Изходно (n=100)	Последно проследяване (Средно 20 месеца) (n=100)	Z score	p
Кетоацидози	0	56 (56.6 %)	91 (96.8 %)	-5.407	**p<0.0001**
	1	24 (24.2 %)	3 (3.2) %		
	2-3	9 (9.1 %)	0 (0 %)		
	>4	10 (10.1 %)	0 (0 %)		
Хипогликемии	0	1 (1 %)	3 (3.2 %)	-7.156	**p<0.0001**
	1-3/месец	4 (4%)	25(26.6 %)		
	1х седмично	9 (9.1 %)	33 (35.1 %)		
	2-3х седмично	10 (10.1 %)	20 (21.3 %)		
	4-5х седмично	37 (37.4 %)	4.0 (4.3 %)		
	Почти всеки ден	39 (39.4 %)	9 (9.6) %		
Тежки хипогликемии	0	58 (58.6 %)	77 (81.9 %)	-3.750	**p<0.0001**
	1	20 (20.2 %)	10 (11.7 %)		
	>2	17 (17.2 %)	7 (7.8 %)		
	Хипогликемична кома	4 (4 %)	0 (0 %)		
Усет за хипогликемии	Запазен	75 (71.4 %)	82 (87.2 %)	-4.388	**p<0.0001**
	Редуциран	19 (28.6 %)	12 (12.8 %)		

Таблица 28. Хронични усложнения на захарния диабет изходното спрямо последното проследяване след преминаване на терапия с инсулинова помпа

Параметър	Изходно (n=100)	Последно проследяване (Средно – 20 месеца) (n=100)	Z score	p
Диабетна полиневропатия	73 (73.7%)	76 (80.9%)	-2.111	**p=0.035**
Диабетна ретинопатия	38 (38.4%)	40 (42.6%)	-1.134	p=0.257
Диабетна нефропатия	13 (13.3%)	13 (13.3%)	-0.447	p=0.655
Диабетна макроангиопатия	3 (3.0%)	5 (5.0%)	-1.414	p=0.157

Фигура 28. Промяна в стойността на гликирания хемоглобин след преминаване на терапия с ИП за целия изследван период.



Фигура 29. Промяна в стойността на коефициента на вариабилност след преминаване на терапия с ИП за целия изследван период.



Таблица 29. Параметри на гликемичния контрол на 6-ия месец спрямо последното проследяване след иницииране на терапия с инсулинова помпа.

Параметър:	**Проследяване на 6ти месец (n = 77)**	**Последно проследяване (средно – 20 месеца) (n = 77)**	**Δ (средната разлика за периода)**	**p**
HbA1c (%)	7.19 (±1.25)	7.22 (±1.11)	-0.02 (95%Cl: -0.21-0.17)	p=0.804
Средна кръвна захар (mmol/l)	7.37 (±1.11)	7.56 (±1.27)	-0.19 (95%Cl: -0.53-0.15)	p=0.256

SD	2.10 (±0.81)	2.07 (± 0.85)	0.03 (95%Cl: -0.2-0.26)	p=0.785
CV (%)	28.55 (± 8.87)	27.09 (±8.96)	1.46 (95%Cl: -0.97-3.90)	p=0.235
TIR (%)	73.2 (±15.11)	77.35 (±12.36)	-4.14 (95%Cl: -8.88 – 0.592)	p=0.083
TAR (%)	22.6 (±16.86)	19.65 (±12.87)	2.95 (95%Cl: -2.70-8.60)	p=0.287
TBR (%)	3.55 (±3.95)	3.14 (±2.98)	0.41 (95%Cl: - -0.84-2.67)	p=0.704
AGEs	2.28 (±0.55)	2.17 (+/0.53)	0.11 (95%Cl: -0.20-0.17)	p=0.88

Таблица 30. Качество на живот и скала за депресия на 6-тия месец спрямо последното проследяване след иницииране на терапия с инсулинова помпа.

Параметър:	**Проследяване на 6ти месец (n = 77)**	**Последно проследяване (средно – 20 месеца) (n = 77)**	**Δ (средната разлика за периода)**	**p**
Качество на живот (брой точки)	60.7 ±19.28	69.09 ±19.9	-8.39 (95%CI: -15.4 - -1.32)	**p=0.022**

Скала за депресия (брой точки)	7.78 ±6.36	8.70 ±8.43	-0.913 (95%CI: -4.28-2.45)	p=0.580

Таблица 31. Метаболитни параметри на 6-тия месец спрямо последното проследяване след иницииране на терапия с инсулинова помпа.

Параметър:	**Проследяване на 6 месеца след начало (n = 77)**	**Последно проследяване Средно 20 месеца (n = 77)**	**Δ (средната разлика за периода)**	**p**
Базална инсулинова доза (IU)	18.52 (±7.02)	19.3 (±7.63)	- 0.86 (95%CI: -1.79- -0.07)	p=0.07
ИТМ (кг/м^2)	23.54 (±5.02)	24.51 (±4.90)	-0.97 (95%CI: -1.98 – 0.04)	p=0.06
Талия (см)	77.7 (± 8.2)	80.1 (±7.9)	-2.47 (95%CI: -4.92 – -0.01)	**p=0.049**
Общ холестерол (mmol/l)	4.87 (± 1.19)	4.81 (±0.93)	-0.056 (95%Cl: -0.18-029)	p=0.633
HDL холестерол (mmol/l)	1.77 (±0.52)	1.73 (±0.43)	0.04 (95%CI: -0.05-0.13)	p=0.400
LDL холестерол (mmol/l)	2.98 (±0.90)	2.96 (±0.84)	0.01 (95%CI: -0.15-0.18)	p=0.866

Триглицериди (mmol/l)	0.85 (±0.46)	0.85 (±0.47)	-0.00 (95%CI: -0.11 – 0.11)	p=0.996
АЛАТ (U/l)	14.9 (±10.73)	16.0 (±8.26)	-1.14 (95%CI: -3.95-1.66)	p=0.419
АСАТ (U/l)	15.58 (±6.33)	16.72 (±5.68)	-1.13 (95%CI: -2.94 – 0.67)	p=0.213
ГГТ (U/l)	17.49 (±20.32)	19.05 (±17.97)	-1.55 (95%CI: -3.30-0.21)	p=0.084
Пикочна киселина (µmol/l)	223.4 (±82.3)	231.8 (±70.9)	-8.4 (95%CI: -25.7 - 8.87)	p=0.333
CRP (mg/l)	1.61 (±1.89)	2.54 (±3.5)	-0.92 (95%CI: -1.75 - - 0.09)	p=0.179
Артериална хипертония (да/не)	17 (23%)/ 57 (77%)	21 (28.8%)/ 52 (71.2%)	-0.05 (95%CI: -0.10 - - 0.00)	**p=0.044**
Дислипидемия (да/не)	33 (44.6%)/ 41 (55.4%)	41 (56.2%)/ 32 (43.8%)	-0.10 (95%CI: -0.21- - 0.00)	**p=0.044**
Метаболитен синдром (да/не)	8 (11.3%)/ 63 (88.7%)	11 (15.5%)/ 60 (84.5%)	-0.04 (95%CI: -0.12 - 0.03)	p=0.250
Сензор (да/не)	30 (40.5%)/ 44 (59.5%)	33 (44.6%) 41 (55.4%)	-0.04 (95%CI: -	p=0.470

			0.15- 0.07)	

Таблица 32. Остри усложнения на захарния диабет на 6-тия месец спрямо последното проследяване след инициране на терапия с инсулинова помпа.

Параметър	Категория	Проследяване на 6-и месец (n=77)	Последно проследяване (Средно – 20 месеца) (n=77)	Z score	p
Кетоацидози	0	72 (97.3 %)	70 (95.9 %)	-0.447	P=0.655
	1	2 (2.7 %)	3 (4.1) %		
	2-3	0 (0 %)	0 (0 %)		
	>4	0 (0 %)	0 (0 %)		
Хипогликемии	0	3 (4.1 %)	1 (1.4 %)	-1.350	p=0.177
	1-3/месец	14 (18.9%)	18 (24.7 %)		
	1х седмично	18 (24.3 %)	24 (32.9 %)		
	2-3х седмично	20 (27.0 %)	18 (24.7 %)		
	4-5х седмично	10 (13.5 %)	4 (5.5 %)		
	Почти всеки ден	9 (12.2 %)	8 (11 %)		
Тежки хипогликемии	0	67 (90.5 %)	56 (76.7 %)	-2.043	**p=0.041**
	1	4 (5.4 %)	10 (13.7 %)		
	>2	3 (4.1 %)	7 (9.6 %)		
	Хипогликемична кома	0 (0 %)	0 (0 %)		
Усет за хипогликемии	Запазен	60 (89.6 %)	61 (83.6 %)	-1.414	p=0.157
	Редуциран	7 (10.4 %)	12 (16.4 %)		

Таблица 33. Пациенти, проследени от случаен момент – първо и последно проследяване на лечение с инсулинова помпа

Параметър:	Първо проследяване (n = 43)	Последно проследяване (средно – 21 месеца) (n = 43)	Δ (средната разлика за периода)	p
HbA1c (%)	7.84 (±1.35)	7.74 (±1.35)	0.09 (95%Cl: -0.18-0.37)	p=0.475
Средна кръвна захар (mmol/l)	7.43 (±1.32)	7.73 (±1.22)	-0.3 (95%Cl: -0.93-0.31)	p=0.321
CV (%)	29.5 (±10.4)	28.9 (±9.7)	0.58 (95%Cl: -4.47-5.64)	p=0.815
TIR (%)	70 (±12.7)	68 (±16.9)	2.0 (95%Cl: -36.1 – 40.1)	p=0.626
TAR (%)	25 (±9.8)	31 (±16.9)	-6.0 (95%Cl: -69.5-57.5)	p=0.442
TBR (%)	3.5 (±3.53)	0 (0)	3.5 (95%Cl: - 28.2 – 35.2)	p=0.395
Качество на живот (брой точки)	60.0 (±20.39)	63.3 (± 26)	-3.33 (-11.4-4.81)	p=0.341
Скала за депресия (брой точки)	8 (±4.56)	6.5 (±5.5)	1.5 (-3.13-6.13)	p=0.443
Базална инсулинова доза (UI)	27.17 (±16.1)	17.04 (±6.08)	10.12 (-4.78-25.02)	p=0.141

IV. Връзка на честотата на контакт със специалист с гликемичния контрол

Таблица 34. Връзка на разликата в нивото на гликирания хемоглобин при последното проследяване с честотата на контакт с лекуващ лекар

	Честота на контакт с лекуващ лекар	
	r	p
Разлика в нивото на гликирания хемоглобин спрямо началото	0.217	**p=0.011**

Таблица 35. Разлика в стойността на гликирания хемоглобин спрямо честотата на отдалечен контакт със специалист

Честота на контакт със специалист	**Разлика в гликирания хемоглобин**	
	На 6-и месец	**На 20-и месец**
Без отдалечен контакт	1.03 ± 1.37	0.47 ± 2.69
1-2 пъти в годината	1.09 ± 1.48	1.34 ± 1.36
>5 пъти с годината	1.20 ±1.78	0.82 ±1.13
>10 пъти в годината	1.53 ±1.35	1.83 ±1.30

Обсъждане

I. Крос-секционно проучване – сравнение на лечението с ИП спрямо МИИ

1. Класически маркери за гликемичен контрол – HbA1c и средна кръвна захар

Настоящото проучване сравнява нивото на HbA1c и средна кръвна захар при възрастни пациенти със захарен диабет тип 1, лекувани с инсулинова помпа или многократни инсулинови инжекции. При анализ на всички пациенти, включени в проучването се установява, че в групата на лечение с ИП HbA1c е значимо по-нисък с 0.9% спрямо МИИ ($p<0.0001$). Средната кръвна захар, изчислена на базата на 9-кратен кръвно-захарен профил е с 1.5 mmol/l по-ниска при лечението с инсулинова помпа ($p<0.0001$). Предишни проучвания са показали противоречиви резултати по отношение на HbA1c. Докато някои от тях не установяват значими разлики в нивото на гликирания хемоглобин, други докладват между 0.2% и 0.72% по-ниски стойности при лечението с инсулинова помпа. В метаанализ на голям брой проучвания средната разлика в

стойността на гликирания хемоглобин е 0.51% (0.2-0.71%). Причината за по-изразената разлика в нивата на HbA1c в нашето проучване спрямо докладваните в литературата може отчасти да се дължи на факта, че лечението с инсулинови помпи е сравнително ново за нашата страна, бидейки достъпно и реимбурсирано от НЗОК през последните 6 години. В резултат на това пациентите на лечение с инсулинови помпи са проследявани активно в специализиран център и поддържат чест контакт с лекуващи лекари. Предвид критериите на НЗОК за подбор на пациентите, по-често е инициирано лечение при пациенти с изходен лош гликемичен контрол и висок HbA1c. Литературните данни показват, че именно тези пациенти имат най-голямо снижение в нивото на гликирания хемоглобин. Вероятно значение за това има и психологическата нагласа на пациентите, които избират това лечение, които по-често са технически ориентирани и мотивирани.

Установени са значими корелации на гликирания хемоглобин с редица показатели. Може би най-голям интерес представлява позитивната корелация на HbA1c с коефициента на вариабилност, тъй като този въпрос не е достатъчно добре проучен в литературата. Връзката между двата маркера може да се интерпретира в насока на това, че пациентите поддържащи трайно лош гликемичен контрол и високи нива на HbA1c са по-склонни и към по-лабилно протичане на заболяването. Позитивна е и корелацията с общата и базалната инсулинови дози, което насочва към извода, че пациентите, поддържащи високи гликемии закономерно се нуждаят от по-високи инсулинови дози.

2. Глюкозна вариабилност

Глюкозната вариабилност е нов таргет и компонент на гликемичния контрол, чието повлияване би позволило безопасно постигане на целите на гликемичния контрол - снижение на гликирания хемоглобин до достигане на стойности в референтни граници и намаляване на честотата на хроничните усложнения на захарния диабет. Международния консенсус за употреба на ПГМ постулира, че приемането на глюкозната вариабилност като клинично значим маркер е довело до разширяването на разбирането на гликемичния контрол отвъд гликирания хемоглобин.

По отношение на глюкозната вариабилност нашите данни сочат значимо по-нисък коефициент на вариабилност при лечението със ИП. Разликата в CV% за двете групи е 7.5% като е важно да се отбележи, че средните стойности на маркера и в двете групи са в референтни граници (<36%) (p<0.0001). Резултатите са независими от употребата на сензор за продължително глюкозно мониториране.

В клиничната практика поддържането на висока вариабилност може да се има предвид като повод за преминаване на ИП.

Натрупват се данни, показващи връзка на честите и резки флуктуации в нивата на кръвната захар с микросъдовите и сърдечно-съдовите усложнения на диабета. Въпреки това тази връзка остава дискутабилна като редица проучвания не установяват значима корелация между маркерите за вариабилност и честотата на усложненията. Получените в настоящото изследване резултати са в подкрепа на връзката на глюкозната вариабилност с хроничните усложнения и в частност с диабетната микроангиопатия. (r=0.119, p=0.034) Липсата на корелация с диабетната макроангиопатия вероятно се дължи на твърде малкия брой пациенти с това усложнение, включени в проучването. Оценката на глюкозната вариабилност в проучването е направена основно на базата на 9-кратни кръвно-захарни профили с изчисляване на коефициент на вариабилност.

Реанализ на данните от DCCT с изчисляване на времето прекарано в прицелния диапазон на базата на 7-точкови кръвно-захарни профили, доказва категорично връзката на този показател за глюкозна вариабилност с наличието на микроваскуларни усложнения - всяко намаление на времето прекарано в прицелния диапазон с 10% увеличава риска от ретинопатия с 64%, а от прогресия на албуминурията – с 40%.

3. Хипогликемии

В препоръките на NICE (National institute for clinical excellence) лечението с инсулинова помпа е препоръчано като терапевтична възможност при възрастни пациенти и деца над 12 години със ЗД тип 1, в случай, че опитите за постигане на таргетни нива на HbA1c на фона на терапия с МИИ довеждат до инвалидизиращи

хипогликемии, които са дефинирани като чести, непредвидими и свързани с тревожност и значително повлияване на качеството на живот. Следователно международните насоки извеждат на преден план като индикация за лечение с ИП честотата и тежестта на хипогликемичните епизоди.

При сравняване на честотата на хипогликемиите в двете групи, резултатите ни сочат съществено по-нисък процент пациенти с ежедневни хипогликемии при пациенти на ИП спрямо МИИ (съответно 11% спряно 27%), докато пациентите, които съобщават за пълна липса на хипогликемии са 7.6% в групата на ИП спрямо 2.7% в групата на МИИ ($p<0.0001$).

Въпреки по-ниската честота на леки хипогликемии, няма значима разлика по отношение на честотата на тежките хипогликемии ($p=0.065$) и усета към хипогликемии ($p=0.394$) в групите на ИП и МИИ. Това може да се дължи на факта, че участниците в проучването, провеждащи лечение с инсулинова помпа имат по-голяма давност на захарния диабет, която често води до по-изразена нечувствителност към хипогликемии. Наличието на загубен усет към хипогликемии увеличава 6-кратно риска от тежка хипогликемия. Нещо повече, тежките хипогликемии и загубения усет често са причини за преминаване на лечение с инсулинова помпа, което може да доведе до по-високата им честота в тази група.

4. Диабетна кетоацидоза

Диабетната кетоацидоза (ДКА) е често и потенциално живото-застрашаващо остро усложнение на захарния диабет, поради което са необходими стратегии за превенцията й. В миналото проучванията единодушно са показвали повишен риск от ДКА при пациенти, на лечение с инсулинова помпа, тъй като в инсулинова помпа е наличен единствено бързодействащ инсулин и при технически дефект доставките на инсулин се преустановяват, което може да доведе до рязко покачване на гликемиите и кетонемия в рамките на 4-6 часа.

Въпреки това, вследствие на значителни технологични подобрения и по-съществено – по-добро обучение на пациентите, ДКА в днешно

време се среща много по-рядко при пациенти, провеждащи ИП терапия.

В нашето проучване се установява по-ниска честота на диабетна кетоацидоза при пациентите на инсулинова помпа, като 94.4% от тях не съобщават за нито една кетоацидоза срещу 85.9% в групата на МИИ (p=0.014). Ограничение по отношение на тези резултати е различната продължителност на лечение със съответния метод на инсулинова доставка – пациентите, които използват инсулинови помпи са на тази терапия от средно 45 месеца, докато пациентите на МИИ се провеждали лечение с инсулинови аналози в продължение на средно 87 месеца.

5. Качество на живот и оценка за депресия

Настоящите резултати за цялата изследвана популация не показват значима разлика в качеството на живот в двете групи, но въпреки това се наблюдава тенденция, сочеща към малко по-висок числов резултат в групата на ИП (p=0.074). Поданализите в съчетаните групи също не откриват статистическа разлика в този показател, но тенденцията към по-високи числови стойности се запазва. Важно уточнение е, че и в двете групи точковия сбор от проведените анкети отговаря на високо качество на живот.

Процентът на пациентите с високи резултати от анкетата за наличие на депресия е по-голям в групата на МИИ, но резултатите отново не достигат статистическа значимост (p=0.591), поради което не може да се направи заключение дали е налице разлика в нивата на депресия в двете групи. И при двата вида терапия средните нива на точковия сбор не покрива критериите за депресия (над 16 точки). Скалата за депресия показва позитивна корелация с честотата на тежките хипогликемии (r=0.225, p=0.001), което се обяснява с големия потенциал на това остро усложнение за инвалидизация и риск за живота на пациентите. Налице са също така значими връзки с диабетната ретинопатия (r=0.144, p=0.043) и диабетната макроангиопатия (r=0.143, p=0.044).

6. Инсулинови дози

Протоколът на нашия клиничен център при поставяне на инсулинова помпа е свързан с редуциране на общата инсулинова доза с 25%. Литературните данни сочат, че често е налице дългосрочна редукция в инсулиновите дози, поради по-доброто почасово разпределение на инсулина. Резултатите, отразени в проспективната част на това изследване показват, че след иницииране на терапия с ИП се отчита съществена редукция в общата, базалната и болусната инсулинова доза, което се потвърждава и от крос-секционния анализ – средната базална доза е 18.2 Е дневно при ИП срещу 22 Е при МИИ ($p<0.001$). След първоначалното снижение в инсулиновите дози има тенденция отново към лекостепенно покачване, което не достига изходните стойности.

7. Метаболитни фактори

Изключително малко литературни данни съществуват по отношение на сравнението на различни метаболитни показатели при пациенти на терапия с инсулинова помпа в сравнение с МИИ. Няколко проучвания не откриват значима разлика в ИТМ в двете терапевтични групи, едно проучване докладва намаляване на висцералната мастна тъкан и повишаване на скелетната мускулатура при лечението с ИП. Нашите резултати не показват разлика в ИТМ и обиколка на талията в общата изследвана група или в субанализите, където е налице съответствие по възраст и давност на диабета. ($p>0.05$)

В литературата няколко проучвания коментират ползи на ИП терапията по отношение на липидния профил и нивата на CRP. От изследваните биохимични маркери значими разлики се установяват по отношение на триглицериди ($p=0.023$), АЛАТ ($p=0.001$), ГГТ ($p=0.001$) и CRP ($p=0.009$), всеки от които е значимо по-нисък в групата на лечение с инсулинова помпа. От корелационен анализ се установява, че всеки един от тези показатели е значимо свързан с нивото на гликирания хемоглобин.

На базата на тези факти може да се заключи, е причината за по-добрите им стойности в групата на ИП е подобрението в

гликемичния контрол, което води до по-малко изразено субклинично хронично възпаление и намаляване на чернодробната стеатоза. Добре проучена е връзката на гликирания хемоглобин с нивото на серумните триглицериди. Не се открива разлика в честотата на артериалната хипертония, дислипидемията и метаболитния синдром в двете групи. ($p>0.05$)

8. Индекс на омазняване на черния дроб (Fatty liver index)

Индексът на омазняване на черния дроб (FLI) се изчислява по формула на базата на талията, индекса на телесна маса, триглицериди и ГГТ. Разработен е първоначално като маркер за откриване на чернодробна стеатоза в западните държави. Редица проучвания го валидират като адекватен показател за оценка на чернодробната неалкохолна стеатозна болест. Коментира се и връзка на индекса с общата смъртност и риска от миокарден инфаркт и инсулт.

Нашите данни показват значимо по-нисък FLI в групата на лечение с инсулинова помпа, което се обяснява с по-ниските нива на ГГТ и триглицериди. ($p<0.001$) При разделяне по рискови категории се открива значимо по-висок процент на участници с нисък риск в групата на ИП – 84.7% спрямо 71.3% при МИИ. В категорията на високия риск попадат 3.6% от участниците на лечение с инсулинова помпа спрямо 15% от пациентите на интензифицирано инсулиново лечение. ($p=0.001$) Взимайки предвид и значимо по-ниските нива на АЛАТ в групата на ИП може да се приеме, че лечението с инсулинова помпа е свързано с по-нисък риск от чернодробна стеатоза. Този ефект вероятно се дължи на подобрения гликемичен контрол.

9. Хронични усложнения на захарния диабет

Изследвана е общата честота на хроничните усложнения в цялата популация от пациенти, независимо от провежданата терапия. С най-висока честота в изследваната популация е диабетната полиневропатия - 72%, като установеният процент надхвърля резултатите от литературните данните – между 11 и 54.8%. Резултатите по отношение на диабетната ретинопатия и нефропатия

показват съпоставима с литературните данни честота – съответно (35,9%) и (14,3%).

Литературните данни доказват категорична връзка на гликирания хемоглобин с всички хронични усложнения на захарния диабет и дори посочват таргетни стойности, които водят до снижаване до минимум на риска от изявата им. Получените в настоящото изследване резултати са с потвърдителен характер по отношение на ролята на гликирания хемоглобин за развитието на хронични усложнения на захарния диабет - значима корелация се установява с наличието на диабетната полиневропатия (p=0.009), ретинопатия (p=0.048) и диабетната нефропатия (p=0.036).

При разделяне на пациентите в групи спрямо стойността на гликирания хемоглобин се открива значима тенденция към покачване на честотата на диабетната полиневропатия, диабетната ретинопатия и диабетната нефропатия при по-високи стойности на HbA1c. Липсата на статистически значима корелация на HbA1c с диабетната макроангиопатия вероятно се дължи на малкия брой участници с това хронично усложнение (p>0.05). Въпреки това се отчита числово по-ниска стойност на HbA1c в групата без диабетна макроангиопатия, което може да означава, че при по-голям брой изследвани пациенти вероятно би се открила статистическа значимост.

Няма значими разлики в честотата на хроничните микро- и макроваскуларни усложнения в групите на ИП спрямо МИИ. Не се открива разлика в нивата на серумен креатинин, албуминурия и гломерулна филтрация. (p>0.05) Възможна причина за това е голямата давност на захарния диабет и в двете групи и вече налични микросъдови усложнения още преди започване на терапията с инсулинова помпа. Въпреки липсата на статистическа значимост се откриват числено по-малко пациенти с диабетна невропатия, ретинопатия и нефропатия в групата на терапия с инсулинова помпа, което очертава тенденция към по-ниска честота на усложнения на фона на лечение със ИП. Вероятно при по-голям брой пациенти тези резултати биха достигнали статистическа значимост. За допълнителен фактор, влияещ върху установените честоти може да се приеме по-честото проследяване на пациентите

с инсулинови помпи, водещо до по-ранно диагностициране на хроничните усложнения. По отношение на диабетната макроангиопатия броят пациенти с това усложнение е твърде малък, за да се приеме анализът за обективен.

10. Продължително глюкозно мониториране (ПГМ)

Системите за продължително глюкозно мониториране са другата наложила се в клиничната практика технология, променяща облика на терапията на захарен диабет тип 1. Използването на ПГМ значимо понижава риска от хипогликемии и хипергликемии, снижава глюкозната вариабилност и подобрява качеството на живот на пациенти със захарен диабет. Литературните данни показват, че употребата им може да снижи гликирания хемоглобин и средната глюкоза.

След разделяне на всички пациенти на две групи според наличието или липсата на ПГМ са сравнени всички изследвани до момента маркери. Установи се, че при пациентите, използващи сензор са значимо по-ниски гликираният хемоглобин ($p<0.0001$), средната кръвна захар ($p=0.016$), коефициентът на вариабилност ($p=0.021$), честотата на дислипидемията ($p=0.002$), триглицеридите ($p=0.020$), АЛАТ ($p=0.029$) и CRP ($p=0.017$). Предвид установената връзка на изброените маркери с гликирания хемоглобин, вероятно подобрението в гликемичния контрол води до снижението на тези метаболитни показатели. Потвърждават се литературните данни за по-ниска глюкозна вариабилност при употребата на сензор.

Няма статистически значима разлика в честотата на хроничните, както и на острите усложнения в двете групи - честотата на хипогликемии и кетоацидози е сходна, въпреки че числено по-малко пациенти, използващи сензор, съобщават за ежедневни хипогликемии. ($p>0.05$) Възможна причина за липсата на значимо влияние на сензора върху честотата на хипогликемиите е, че 60% от изследваните лица използват флаш глюкозно мониториране, тъй като в периода на събиране на данните все още не е налице регистрация и реимбурсация на ПГМ технологии в България.

II. Проспективно проучване - проследяване на пациентите, преминали на терапия с инсулинова помпа

Пациентите, преминали на терапия с инсулинова помпа са проследени на няколко точки - 2-ра седмица след поставянето, 1-и месец, 6-и месец и последно проследяване (след средно 20 месеца). Важно уточнение е, че не всеки участник в проучването е проследен на всички точки, поради което резултатите са представени в отделни таблици като са сравнени резултатите изходно и на 2-рата седмица, изходно и на 6-тия месец, изходно и последно проследяване, както и 6-ти месец спрямо последно проследяване.

Популацията от пациенти при които се започва терапия с инсулинова помпа изходно са с лош гликемичен контрол, висока глюкозна вариабилност и висока честота на хипогликемии. Това е обусловено отчасти от факта, че такива са индикациите за реимбурсация на консумативите за помпеното устройство.

1. Проследяване на 2-ра седмица след започване на терапия с инсулинова помпа

На 2-ра седмица след поставянето на инсулиновата помпа, която кореспондира с изписване от болничното заведение или контролен преглед, са проследени нивата на средна кръвна захар, SD и коефициент на вариабилност, които са изчислени на базата на 9-кратен кръвно-захарен профил. Още в рамките на болничния престой се установява значимо спадане и на трите изследвани параметъра – средната КЗ спада с 1.51 mmol/l, SD с 1.27 и CV с 11.1%. ($p<0.0001$) Коефициентът на вариабилност на проследените пациенти изходно е 39.1% и надхвърля референтната граница от 36%, докато в края на изследвания период се наблюдава нормализиране на нивото му при средна стойност – 28%.

Протоколът на нашия клиничен център при започване на лечение с инсулинова помпа включва първоначално намаляване на общата инсулинова доза с 25%, след което се извършва допълнително адаптиране на базалните инсулинови дози, индекса на инсулинова чувствителност и отношението инсулин-въглехидрати на базата на емпирично установените индивидуални нужди на пациента. В

изолирани случаи общата инсулинова доза на фона на ИП е парадоксално по-висока, отколкото на фона на интензифицираното лечение с инсулинови аналози. Нашите резултати показват, че в края на 2-седмичния период на прецизиране на настройките на инсулиновата помпа се установява финална редукция на общата инсулинова доза с 25.9%, редукция на базалната инсулинова доза с 23.1% и на болусната инсулинова доза с 27.7%. Процентно резултатите отговарят на теоретично прогнозираните. В числово измерение понижението в общата инсулинова доза се равнява на средно на 11.9 Е, базалната инсулинова доза на 6.45 Е и болусната доза на 7.06Е ($p<0.0001$). Почти универсално е приета в литературата тенденцията към съществено понижение в инсулиновите дози непосредствено след преминаване на ИП терапия.

2. Проследяване на 1-ви месец след започване на терапия с инсулинова помпа

46 от пациентите са проследени 1 месец след инициирането на лечението като са изследвани единствено маркери за гликемичен контрол. Още на този ранен етап гликираният хемоглобин се понижава с 1.03%, коефициентът на вариабилност допълнително се понижава до 25.6% (спад с 13.8%), средната кръвна захар и SD са значимо по-ниски от изходните ($p<0.0001$). При пациентите, които използват ПГМ (22 от изследваните на 1-ви месец) са изследвани също така и времената в таргетните граници, както и под и над таргет. Установява се покачване на TIR с 16.7% (75.06% на 1вия месец спрямо 58.3% изходно) ($p<0.0001$), с което се постига показател в референтни граници (>70%). Отчита се също статистически значимо спадане на TAR ($p<0.0001$) и TBR ($p=0.014$), които на 1-вия месец са в референтни граници.

Изследвани са също така два нови, все още неутвърдени в клиничната практика краткосрочни маркера за гликемичен контрол – гликиран албумин (ГА) и 1,5-анхидроглюцитол (1,5-АГ). В литературата са коментирани някои физиологични и патологични състояния, при които тези маркери биха имали предимство пред гликирания хемоглобин за оценка на гликемичния контрол. Потенциално ГА и 1,5-АГ биха могли да намерят приложение при

нужда от бърза оценка на ефекта от скорошна терапевтична интервенция. Наблюдавани са също така корелации на двата маркера с хроничните усложнения на захарния диабет и с глюкозната вариабилност

От изследването на гликиран албумин на 1-ия месец се установи числово понижение на стойността му, говорещо за налична тенденция, но без достигане на статистическа значимост (p= 1.048). Вероятна причина за това е малкият брой изследвани пациенти на тази точка. 1,5-анхидроглюцитол е минимално повишен, отново без да е постигната сигнификантна разлика (p=0.574). Наложително е изследване на по-голям брой пациенти на по-кратки интервали за изясняване ползите от двата показателя като краткосрочни маркери за оценка на гликемичния контрол. До момента в литературата не са налични данни по отношение на динамиката на ГА и 1,5-АГ при пациенти, преминали на лечение с инсулинова помпа.

3. Проследяване на 6-и месец след започване на терапия с инсулинова помпа

- **Показатели за гликемичен контрол**

При сравнение на показателите на 6-ия месец спрямо изходното ниво при 102 от изследваните лица се установява редукция на гликирания хемоглобин с 1.11%, средната кръвна захар е спаднала с 1.75 mmol/l ($p<0.0001$). Тези данни се подкрепят от литературните, като в хода на други проспективни проучвания е установявана между 0.4% и 1.2% редукция на гликирания хемоглобин на 6-ия месец от проследяването. Същата разлика от 1.18% се запазва и при изваждане от анализа на пациентите, които използват ПГМ, но при по-високи нива на HbA1c и на двете изследвани точки (8.5% изходно спрямо 7.3% на 6-тия месец). Отново се потвърждава изводът, че пациентите използващи едновременно, макар и не свързани чрез контролиращ алгоритъм инсулинова помпа и сензор, показват най-добрите резултати по отношение на гликемичния контрол.

Коефициентът на вариабилност спада от 38.1% изходно на 27.06% на 6-ия месец, снижение с 11.04%, което води до понижение на

нивото на показателя до референтни стойности ($p<0.0001$). Този резултат се подкрепя от литературните данни, сочещи редукция в глюкозната вариабилност след започване на лечение с помпа, както и коментиращи високата вариабилност като индикация за инициране на лечение с ИП. По-високата изходна глюкозна вариабилност е свързана и с по-голямо понижение при проследяване.

Времето в таргет (TIR) се покачва със 17.55% (от 57.6 на 75.1%) ($p<0.0001$), времето над таргет (TAR) спада със 15.6% ($p<0.0001$), докато времето под таргет (TBR) се понижава несигнификантно ($p=0.609$). Следва да се отбележи, че изходното време под таргет също е в референтни граници, което вероятно се дължи на предшестващата употреба на сензор. Това обяснява и липсата на статистически значима разлика в нивото на този показател на 6-и месец спрямо изходното ниво. Подобрението в гликемичния контрол при пациентите, които вече използват ПГМ е по-скоро за сметка на намаляване на хипергликемиите, отколкото на хипогликемиите.

По отношение на крайните продукти на гликирането (AGEs) не се установява значима разлика спрямо изходната стойност ($p=0.944$), което може да е обясни с факта, че AGEs са дългосрочен показател за гликемичен контрол и е малко вероятно да покажат реакция за този кратък период.

При 47 от пациентите изходно и на 6-ия месец са изследвани гликиран албумин и 1,5-анхидроглюцитол, като се установява разлика в нивото на гликирания албумин със 131 pmol/ml, която е с гранично ниво на значимост ($p=0.054$). Следователно гликираният албумин може да се разглежда като допълнителен показател за оценка на гликемичния контрол. При специфични популации той би могъл да се приеме като алтернативен на HbA1c, в случаите когато изследването на гликиран хемоглобин не е обективно, поради наличие на интерфериращ фактор, както и при нужда от ранна оценка на ефекта от промяна в терапията. Удачно е провеждането на изследването при по-голям брой пациенти.

По отношение на 1,5-АГ нашите данни не установяват значима разлика в нивото на показателя на двете изследвани точки (p=0.762), което може да означава, че този маркер няма информативна стойност като маркер за гликемичен контрол в изследваната популация при дългосрочно проследяване.

Резултатите от изследваните гликемични маркери на 6-ия месец до голяма степен са съпоставими с тези на 1-ия месец, което може да се интерпретира в насока, че ползите по отношение на гликемичния контрол се реализират много скоро след началото на терапия с инсулинова помпа, след което се наблюдава задържане или лекостепенно подобрение в рамките на следващите месеци. Следователно ефектът от лечението с инсулинова помпа се реализира и може да се оцени между 1-ия и 6-ия месец след инициирането на терапията.

- **Остри усложнения на захарния диабет**

Направен е анализ на честотата на диабетна кетоацидоза в двете точки, като се установява по-ниска честота за 6-те месеца спрямо предходния период (p<0.0001). Въпреки това тези данни не могат да бъдат интерпретирани еднозначно, тъй като диабетната кетоацидоза е сравнително рядко усложнение, което може да не се изяви в продължителни периоди от време и често зависи от провокиращ момент, докато в настоящия анализ продължителността на изследваните периоди е различна и резултатът може да е със случаен характер.

Значимо по-ниска е честотата на хипогликемии на 6-ия месец спрямо изходното ниво, като процентът участници с ежедневни хипогликемии спада от 40.6% на 12% (p<0.0001). Най-много пациенти на 6-ия месец съобщават за хипогликемии 1 път седмично или 2-3 пъти седмично, докато изходно най-големият процент участници попадат в графата с хипогликемични епизоди почти всеки ден.

Честотата на тежки хипогликемии също е понижена на 6-ия месец, като изходно 55.2% от участниците съобщават за липса на тежки хипогликемии спрямо 92.3% на 6-я месец (p<0.0001). За първите 6

месеца на лечение с инсулинова помпа няма нито един епизод на хипогликемична кома, докато преди поставянето са налице 3 епизода. Отново е налице разлика в продължителността на изследваните периоди, но вероятно за тежката хипогликемия 6 месеца са достатъчен период от време за изява на това усложнение при пациентите, които са предразположени към него. Усетът за хипогликемии също е подобрен при пациентите на 6-ия месец. Изходно 50% от пациентите покриват критериите за намален усет на базата на попълнени въпросници, докато на 6-ия месец само 12.2% са в тази категория (p=0.005). Вероятно подобреният усет е допълнителна причина за редукцията в честотата и на тежките хипогликемии.

- **Базални инсулинови дози**

В изследваната кохорта базалната инсулинова доза значимо спада с 4.28 Е на 6-ия месец спрямо изходната (p<0.0001). Причините за редукцията в дозата са свързани с по-доброто разпределение на инсулина и възможността за прецизно коригиране на дозите само в опредени часове, вследствие на което се избягва хиперинсулинизирането. Въпреки това се установява известно повишаване в базалната доза спрямо достигнатата на 2-рата седмица след началото, което ориентировъчно отговаря на периода на изписване от клиниката и финализиране на първоначалното настройване на инсулиновата помпа. Може да се приеме, че след първоначалната редукция постепенно се наблюдава частично възстановяване на инсулиновите нужди.

От анализираните до момента резултати може да се заключи, че пациенти, показани за преминаване на терапия с инсулинова помпа са тези, които не успяват да постигнат добър гликемичен контрол и поддържат високи нива на гликиран хемоглобин на фона на МИИ, както и тези с чести леки и тежки хипогликемии, загубен усет към хипогликемии и висока глюкозна вариабилност. Допълнителна индикация в някои случаи може да се считат много високите инсулинови нужди.

- **Метаболитни показатели**

На 6-ия месец се установява значимо повишение на HDL-холестерола (p=0.009), както и понижение на триглицеридите (p=0.028). Ефектите върху липидния профил вероятно се дължат на подобрението на гликемичния контрол. Подобни резултати по отношение на тези два показателя докладват редица автори. Подобрението в показателите на липидния профил биха могли да повлияят благоприятно сърдечно-съдовия риск при пациентите със ЗД тип 1 и да възпрепятстват развитието на ранни атеросклеротични промени. Няма промяна в общата честота на артериална хипертония, дислипидемия и метаболитен синдром за този период (p>0.05). Установява се също значимо понижение на С-реактивния протеин (p<0.0001). Може да се приеме, че лечението с инсулинова помпа води до намаляване на проинфламаторния отговор.

- **Качество на живот и депресия**

Качеството на живот е оценено на базата на анкета, в която пациентите дават своята самооценка по отношение на 5 критерия по скалата от 1 до 5, след което резултатът се умножава по 4, като сбор от точки над 50 съответства на високо качество на живот. В изследваната популация изходният резултат е 60.5 точки, като се отчита допълнително покачване до 69.4 точки на 6-ия месец, показващо подобрение в качеството на живот на фона на лечението с инсулинова помпа. Редица проучвания подкрепят тези данни, като се установяват също по-голяма удовлетвореност от лечението, намалена тревожност, по-голяма склонност към провеждане на допълнителни обучения. Няма значима разлика в скалата за депресия като средният резултат на пациентите – 11.8 точки изходно не покрива критерия за депресия (>16 точки) (p=0.194).

4. Проследяване на последна визита (след средно 20 месеца) спрямо изходното ниво и спрямо 6-и месец след започване на терапия с инсулинова помпа

- **Показатели за гликемичен контрол**

Проследяване на 20-тия месец е налично при 100 пациента, при които са изследвани всички маркери за гликемичен контрол. В края на проучването се установява намаление на гликирания хемоглобин с 0.92% спрямо изходния ($p<0.0001$), докато разликата между 6-ия месец и 20-ия месец е несигнификантна ($p=0.804$). Този резултат попада в рамките на диапазона, очертан от литературните данни по отношение на редукцията на гликирания хемоглобин за подобен срок.

Коефициентът на вариабилност на 20-ия месец се понижава с 11.05% спрямо изходния ($p<0.0001$) като отново между 6-ия месец и последното проследяване няма значима разлика ($p=0.235$). Постигнатия резултат по отношение на глюкозната вариабилност на 6-ия месец се задържа до края на проследяването, без допълнително подобрение.

При пациентите, използващи ПГМ, TIR се повишава с 12.66% ($p=0.031$), TAR се понижава с 12.1% ($p<0.0001$), няма значима разлика в TBR на 20-и месец ($p=1.0$). Отново се потвърждава изводът, че при участници, които вече използват ПГМ, подобрението в гликемичния контрол след преминаване на лечение с инсулинова помпа се изразява в редукция на хипергликемиите, тъй като честотата на хипогликемиите вече е редуцирана до нормални граници (<4%). Отново няма допълнително подобрение, но и без влошаване при последното проследяване спрямо 6-ия месец ($p>0.05$).

От разгледаните до момента данни може да се заключи, че подобрението в гликемичния контрол след преминаване на лечение с инсулинова помпа се реализира рано – между 1-ия и 6-ия месец, и се задържа до края на изследвания период.

Гликираният албумин на 20-ия месец е значимо редуциран спрямо изходния (p=0.002), което може да означава, че този показател би могъл да служи като допълнителен маркер за гликемичен контрол дори при дългосрочно проследяване. Въпреки сравнително краткия срок, който се отразява от ГА, при трайно добър гликемичен контрол може да се очаква стабилно ниво и на този показател.

Нивото на 1,5-АГ е повишено несигнификантно спрямо изходната стойност (p=0.257). С оглед на установената тенденция би могло да се предположи, че в по-голяма популация е възможно да се изяви статистически значима разлика. Не се установява значима връзка с хронични диабетни усложнения, нито с рисковите фактори за изявата им (p>0.05). На базата на настоящите данни може да се приеме, че 1,5-АГ не е информативен показател в нашата популация.

- **Остри усложнения на захарния диабет**

Налице се значимо по-ниска честота на леките и тежките хипогликемии спрямо изходния момент, отчита се подобрение и в усета за хипогликемии (p<0.0001). Няма значима разлика в честотата на леките хипогликемии (p=0.177) и усета за хипогликемии спрямо 6-ия месец (p=0.157). Може да се заключи, че се запазва подобрението, което е постигнато на 6-ия месец. Установява се повишение в честотата на тежките хипогликемии спрямо 6-ия месец (p=0.041), което може да се обясни с по-дългия период на проследяване, в хода на който е по-вероятно да настъпят повече епизоди на тежка хипогликемия. По същата причина, макар да е налице по-ниска честота на диабетна кетоацидоза спрямо изходния момент (p<0.0001), данните не могат да бъдат интерпретирани еднозначно.

- **Хронични усложнения на захарния диабет**

Не се установява промяна в честотата на диабетна ретинопатия (p=0.257), нефропатия (p=0.655) и макроангиопатия (p=0.157) спрямо изходната. Налице е значимо по-висока честота на диабетната полиневропатия (p=0.035), което може да се дължи на честото проследяване и засилено диагностично търсене. Срокът на

проследяване не е достатъчен за адекватна оценка на промяната в честотата на хроничните усложнения.

- **Базална инсулинова доза**

Базалната инсулинова доза е значимо редуцирана с 2.05 Е спрямо изходната (p=0.040), докато между 6-ия месец и последното проследяване се наблюдава несигнификантно повишение (p=0.07). Може да се приеме, че редукцията в инсулиновата доза се постига рано, след което е налице задържане или дори леко повишение.

- **Метаболитни показатели**

Установява се значимо повишение в индекса на телесна маса от 22.7 на 23.5 кг/м^2 , като и двата резултата са в рамките на нормалното телесно тегло (p=0.06). Този резултат може да се интерпретира и в контекста на линеарно годишно повишение на теглото в хода на изминалия период. В едно проучване е коментирано повишение на средното тегло на участниците с 0.5 кг на година, независимо от терапевтичния инсулинов режим. Някои автори са установили по-висок ИТМ при лечение с инсулинови помпи спрямо МИИ, макар повечето проучвания да установяват липса на значима разлика. Между 6-ия месец и последното проследяване се установява значимо увеличение на обиколката на талията.

Наблюдава се повишение на HDL холестерола (p=0.002) и понижение на триглицеридите (p=0.004) спрямо изходните стойности, вероятно свързани с подобрението в гликемичния контрол. Налице е лекостепенно увеличение на LDL холестерола с 0.15 mmol/l (p=0.045), както и на пикочната киселина (p<0.0001), вероятно свързани с повишението на телесното тегло.

- **Качество на живот и оценка за депресия**

Качеството на живот е значимо подобрено при последното проследяване спрямо изходното ниво при пациенти, започнали терапия с инсулинова помпа (p=0.025). Проследените пациенти още изходно демонстрират висок индекс за качество на живот на базата на резултатите от проведените анкети, но в хода на проследяването покачват резултата си с допълнителни 9.12 точки. Има числено

намаление в скалата за депресия от 9.5 на 8.9 точки, което не достига статистическа значимост (p=0.63). Отново следва да се отбележи, че пациентите още изходно показват ниски резултати по скалата за депресия, които допълнително се понижават. Получените резултати са в подкрепа на литературните данни от проучвания с дългогодишно проследяване, които откриват задържане на ефекта върху качеството на живот за целия срок на изследване. Открива се корелация между качеството на живот и честотата на леките и тежки хипогликемии, както и усета за хипогликемии, което означава, че вероятно редукцията в честотата им е един от факторите, допринасящ за подобрението в качеството на живот.

- **Значение на честотата на контакти с лекуващия лекар**

Пандемията от COVID-19 насочи вниманието на здравните специалисти и обществото към нуждата и ползата от телемедицината в условията на здравна криза, но и в нормална здравна обстановка. В литературата са коментирани ползи на телемедицината по отношение на гликемичния контрол, комплаянса и коригиране на поведенчески грешки. В настоящото проучване пациентите са разделени в 4 категории според честотата на контакт с лекуващия лекар посредством дигитални и мобилни платформи. Установява се значима положителна връзка между разликата в стойността на гликирания хемоглобин на 6-ия месец и в края на проучването спрямо изходното ниво, и честотата на контакти с лекуващиая лекар - колкото по-честа е комуникацията, толкова по-голямо е понижението на гликирания хемоглобин (p=0.011). По-отчетливо е влиянието на отдалечения контакт на 20-ия месец. Тези резултати доказват ползата по отношение на гликемичния контрол от проследяване на пациентите в специализиран център, както и че проактивното търсене на медицинска помощ води до по-добри крайни резултати.

- **Анализ на резултатите на пациенти, които са проследени от случаен момент до последно проследяване.**

В настощото проучване са проследени пациенти, при които лечението с инсулинова помпа е започнато в предходен момент и в друг център, поради което при тях не са налични данни,

предшестващи терапията с помпа. Не се наблюдават значими разлики по отношение на гликемичните показатели, глюкозната вариабилност, честотата на хипогликемии, качеството на живот и индекса на телесна маса при първото спрямо последното проследяване ($p>0.05$). Тези резултати са в подкрепа на тезата, че ползите от преминаването на лечение с инсулинова помпа се реализират в първите месеци след започване на лечението. Също така, както е обсъдено в крос-секционното проучване, в края на проследяването липсват статистически значими разлики в групите на проследените от началото спрямо проследените от случаен момент след уеднаквяване по възраст, пол и давност на заболяването, въпреки различната продължителност на терапията с инсулинова помпа ($p>0.05$). Тези данни говорят в полза на тезата, че ранно постигнатото подобрение в гликемичния контрол се задържа трайно във времето.

Основни изводи

На базата на получените в настоящото изследване резултати могат да бъдат направени следните изводи:

1. Лечението с инсулинова помпа в сравнение с МИИ е свързано с цялостно по-добър гликемичен контрол – наблюдават се значимо по-ниски стойности на гликиран хемоглобин и коефициент на вариабилност.
2. Лечението с инсулинова помпа в сравнение с МИИ е свързано със значимо по-ниска честота на леки хипогликемии.
3. При проследяване лечението с инсулинова помпа е свързано със значимо подобрение на всички основни показатели за гликемичен контрол – наблюдава се значимо понижение на гликирания хемоглобин и коефициента на вариабилност при значимо увеличаване на времето прекарано в прицелния диапазон.
4. При проследяване лечението с инсулинова помпа е свързано със значимо понижение на честотата на хипогликемии,

включително тежки, както и подобрение на усета за хипогликемия.

5. Ползите по отношение на гликемичния контрол се реализират рано - между 1-ия и 6-ия месец след иницииране на терапията с инсулинова помпа, след което се наблюдава задържане или лекостепенно незначимо подобрение в рамките на следващите месеци, поради което усилията и честия контакт със специалист следва да са концентрирани скоро след започване на лечението.
6. Лечението с инсулинова помпа в сравнение с МИИ не е свързано с повишена честота на диабетна кетоацидоза.
7. Лечението с инсулинова помпа в сравнение с МИИ не води до значимо по-добро качество на живот и оценка за депресия. Независимо от това в хода на проследяване при пациентите на лечение с инсулинова помпа се наблюдава значимо подобрение в качеството на живот, като ефекта настъпва на 6-ия месец след иницииране на лечението.
8. Лечението с инсулинова помпа в сравнение с МИИ не е свързано със значими разлики в основните метаболитни показатели, като обиколка на талия, дислипидемия, артериална хипертония, както и в честотата на метаболитен синдром. Наблюдаваните при лечението с инсулинова помпа значимо по-ниски стойности на някои метаболитни показатели, като триглицериди, АЛАТ, ГГТ и CRP може де се обясни с по-добрия гликемичен контрол.
9. Лечението с инсулинова помпа е свързано със значимо понижение в базалните инсулинови дози, което е по-изразено скоро след иницииране на терапията. Лечението с инсулинова помпа в сравнение с МИИ е свързано със значимо по-ниски базални инсулинови дози.
10. При пациенти на лечение с инсулинова помпа краткосрочният маркер за гликемичен контрол - 1,5-анхидроглюцитол вероятно няма допълнителна информативна стойност, не превъзхожда и като цяло отстъпва на утвърдените показатели за гликемичен контрол, както в краткосрочната, така в и дългосрочната оценка на ефекта от лечението с инсулинова помпа.

11. При пациенти на лечение с инсулинова помпа краткосрочният маркер за гликемичен контрол - гликиран албумин няма допълнителна информативна стойност, не превъзхожда утвърдените показатели за гликемичен контрол, не улавя краткосрочните промени в гликемичния контрол, но може да се използва в случаи, когато приложението на гликиран хемоглобин е компрометирано.
12. Глюкозната вариабилност, високите стойности на гликиран хемоглобин и крайни продукти на гликирането, голямата давност на захарния диабет, честите хипогликемии, наличието на дислипидемия, артериална хипертония и метаболитен синдром са рискови фактори за изявата на хронични усложнения на захарния диабет.
13. Употребата на продължително глюкозно мониториране води до значимо подобрение на гликемичния контрол със снижение на гликирания хемоглобин и коефициента на вариабилност, независимо от прилагания терапевтичен режим.
14. Вероятно терапията с инсулинова помпа сама по себе си води до подобрение на гликемичния контрол, независимо от мястото на поставяне на помпата и давността на заболяването, като честотата на отдалечен контакт със специалист е категорично свързана с допълнително подобрение на гликемичния контрол.

Приноси:

Приноси с научно-теоретичен характер:

- Настоящото изследване представлява първи анализ и обобщение на резултатите от лечението с инсулинови помпи спрямо МИИ при възрастна популация пациенти със захарен диабет тип 1, проведено в България.
- Направена е комплексна оценка на терапевтичния ефект от лечението с инсулинова помпа, включваща анализ на всички утвърдени показатели за гликемичен контрол, честота на остри усложнения, качество на живот и метаболитни показатели.

- Направена е оценка на ролята на краткосрочни маркери за гликемичен контрол – гликиран албумин и 1,5-анхидроглюцитол, които не са проучвани до момента при пациенти на лечение с инсулинова помпа, като резултатите не показват допълнителни ползи от приложението на 1,5-анхидроглюцитол в тази популация, докато гликираният албумин би могъл да се използва в случаите, когато приложението на гликиран хемоглобин е компрометирано.
- Направена е оценка на терапевтичния ефект на продължителното глюкозно мониториране, независимо от провеждания режим на инсулинова терапия.
- Направена е оценка на честотата и рисковите фактори за развитие на хронични усложнения на захарния диабет в българска популация възрастни пациенти със захарен диабет тип 1.

Приноси с потвърдителен характер:

- Настоящото проучване потвърждава предимствата на лечението с инсулинова помпа в сравнение с МИИ по отношение на гликемичния контрол и честотата на хипогликемия в българска популация пациенти със захарен диабет тип 1.
- Настоящото проучване потвърждава връзката на новия показател за гликемичен контрол – коефициента на вариабилност – с хроничните усложнения на захарния диабет.

Приноси с научно-приложен характер:

- Настоящото изследване дава основание при пациенти с лош гликемичен контрол, висока глюкозна вариабилност, чести хипогликемии или високи инсулинови дози да се има предвид преминаване на лечение с инсулинова помпа.
- Получените данни очертават ролята на ранния период след иницииране на терапията с инсулинова помпа като определящ за дългосрочните й резултати, което предполага

изграждането на протокол на терапевтично поведение в клиничната практика, осигуряващ интензивен контакт с инициращия център в посочения времеви интервал.

- Настоящите данни дават основание при пациенти с лош гликемичен контрол и висока глюкозна вариабилност да се има предвид иницииране на продължително глюкозно мониториране, независимо от провеждания режим на инсулинова терапия.
- Получените резултати очертават ролята на честия контакт със специалист /присъствен, дистанционен/ като важен фактор за допълнително подобрение на гликемичния контрол.

Публикации във връзка с дисертационния труд

В международни издания с импакт фактор

1. **Tsarkova, P.,** Chakarova, N., Dimova, R., Grozeva, G.G., Todorova, A., Serdarova, M.S., Salkova, M., Tankova, T. (2021). CSII is related to more stable glycemia in adults with type 1 diabetes. Endocrine, 75, 776 - 780. **IF 3.925**
2. Dimova, R., Grozeva, G.G., Chakarova, N., **Tsarkova, P.,** Tankova, T. (2020). GAD-65 autoantibody associated epilepsy. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 33, 817 - 820. **IF 1.278**

В национални издания с научно рецензиране

1. **Царкова П,** Чакърова Н, Димова Р, Танкова Цв. Предимства на лечението на захарен диабет тип 1 с постоянна подкожна инсулинова инфузия. Наука Ендокринология. 2020; 1: 19-25
2. **Царкова П,** Чакърова Н, Танкова Цв. Нови маркери за гликемичен контрол – гликиран албумин и 1.5-анхидроглюцитол. Наука Ендокринология. 2020; 2: 63-69
3. **Царкова П,** Чакърова Н, Димова Р., Танкова Цв. Оценка на честотата на хроничните усложнения на захарния диабет тип 1 и връзката им с нивото на HbA1c и коефициента на глюкозна вариабилност. Наука Ендокринология. 2021; 4

Участия в национални и международни научни форуми

1. **Tsarkova P.**, Dimova R., Chakarova N, Tankova T. **CSII is related to more stable glycemia in type 1 diabetes**. ATTD 2021, 02-05.06.2021, Virtual.
2. **Tsarkova P**, Tankova, T, Chakarova, N, Dimova R, Grozeva, G. **Assessment of the outcomes of insulin pump therapy in one specialized center in Bulgaria.** International Diabetes Federation Congress 2019, 2-6.12.2019, Busan, Korea. Oral poster presentation, Poster № P-0589
3. Ani S. Todorova, Rumyana B. Dimova, Nevena Y. Chakarova, Mina S. Serdarova, Greta G. Grozeva, **Polina V. Tsarkova**, Tsvetalina I. Tankova. **Main determinants for an increased risk for diabetic foot in an adult Bulgarian population with type 1 or type 2 diabetes**, International Diabetes Federation Virtual Congres 2021, 6-11.12.2021, Lisbon, Portugal. (oral poster presentation)

Научни проекти, свързани с дисертационния труд

Изследователски проект, конкурс „Млад изследовател - 2021“ на СМН, МУ-София, на тема „Комплексна оценка на гликемичния контрол при пациенти преминали на терапия с инсулинова помпа.», договор № Д- 122/2021 – главен изследовател на проекта.

Благодарности

Преди всичко бих искала да изкажа огромната си благодарност към моя научен ръководител проф. д-р Цветалина Танкова, дмн за пълната подкрепа и огромния научен принос за осъществяването на настоящия дисертационен труд.
Искрено благодаря на всички мои колеги и приятели за ежедневната подкрепа, мотивация и топло отношение на всяка крачка от пътя.
Не на последно място благодаря на всички пациенти, взели участие в настоящото изследване.
Изказвам огромната си благодарност и на моето семейство за безрезервната си любов и огромно търпение, благодарение на които успях да осъществя целите си.