Медицински университет – София

Катедра по Ендокринология

Комплексна оценка на лечение с продължителна подкожна инсулинова инфузия

д-р Полина Валентинова Царкова

Научен ръководител:

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

дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

София, 2023

Съдържание:

Използвани съкращения…….. 2

Въведение…… 5

Литературен обзор……. 7

Цел и задачи……..… 47

Материали и методи…… 48

Резултати……...… 59

Обсъждане…… 113

Основни изводи……...… 139

Приноси…… 141

Библиография……. 143

Публикации във връзка с дисертацията…….…….. 173

Участия в конгреси и научни конференции във връзка с дисертацията…..….. 174

Проекти във връзка с дисертацията…….. 174

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. (1)

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. (2)

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. (3)

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.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

I. Инсулинови помпи

1. Краткосрочни и дългосрочни ползи и ефекти от лечението с инсулинова помпа в хода на проследяване

Серия от проспективни проучвания доказват ефекта на лечението с инсулинова помпа върху показателите за гликемичен контрол, като основно са проследявани ниво на гликиран хемоглобин, глюкозна вариабилност (ГВ) и честота и тежест на хипогликемичните епизоди.

Проучване от King's College Hospital в Лондон, проведено през 2015г. при 327 пациенти, проследени за период от 12 години, си поставя за цел да направи оценка на ползите от лечението с инсулинова помпа в рутинната практика по отношение на нивото на гликирания хемоглобин (HbA1c), честотата на леки до средно-тежки и тежки хипогликемии и усета за хипогликемии. Резултатите сочат подобрение в гликемичния контрол в рамките на лечението с инсулинова помпа и снижение на гликирания хемоглобин с 0.7% за първата година, като този ефект е задържан до петата година. При пациенти с лош гликемичен контрол ефектът е по-изразен - HbA1c намалява с 1.1% за една година със задържане на резултата до шестата година. Процентът на пациентите с над 5 леки до средно-тежки хипогликемични епизоди спада от 29% на 12%, а честотата на епизодите на тежка хипогликемия спадат от 0.6 на 0.3 епизода на пациент на година. От 24 пациенти с нарушен усет за хипогликемии, 9 пациенти възстановяват този усет. Прави впечатление установяването на ранен ефект върху гликирания хемоглобин още на 3-и - 6-и месец и леко повишение и стабилизиране на показателя под изходната стойност на 6-и - 12-и месец, което може да бъдат поддържано в продължение на години. Понижението на HbA1c е по-изразено при високи изходни стойности, а редукцията в честотата на хипогликемиите е по-изразена при по-ниски изходни нива. (4)

Подобно проучване в Дания е в подкрепа на тези резултати. Andersen и сътр. проследяват в продължение на 6 години 856 пациенти, преминали на терапия със ИП, като за 622 от тях са налични данни от проследяване около 2 години преди включването на лечението с

инсулинова помпа. Пациентите са обучени предварително за въглехидратно броене, което е довело до редукция на HbA1c с 0.1%. За срока на лечение с инсулинова помпа отчетената редукция на гликирания хемоглобин е 0.7%, като освен това се наблюдава намаление на инсулиновите дози от 52.6 ± 24.0 Е на 38.6 ± 16.9 Е (редукция с 0.50 ± 0.17 Е/кг) една година след стартиране на терапията. Изследователите установяват трайно подобрение на гликемичния контрол за целия срок на проследяване на пациентите. Установена е позитивна корелация между постигнатия ефект от лечението и изходното ниво на HbA1c, давността на захарния диабет и индекса на телесна маса. (5)

Ретроспективно проучване на испански екип начело с Quirós C. анализира резултатите на 178 пациенти със захарен диабет тип 1, преминали на лечение с инсулинова помпа в клиничен център в Барселона и наблюдавани в продължение на 5 години. Изследователите си поставят за задача да оценят ефективността на терапията върху комбинирана крайна цел – редукция в нивото на гликиран хемоглобин и липса на тежки хипогликемии. В рамките на изследвания период повече от половината пациенти са постигнали комбинираната цел – стойност на HbA1c <7.5% и редукция на HbA1c с >0,5% без тежки хипогликемии. Проучването на ефекта от терапията с инсулинова помпа върху комбинирани цели осигурява по-голяма клинична значимост. (6)

В рамките на 7-годишно ретроспективно проучване на педиатрична популация в 3 центъра в Италия, Испания и Канада се установява значимо понижение на HbA1c на 1-вата година от проследяването, спад в честотата на тежките хипогликемии, без промяна в инсулиновите дози и в индекса на телесна маса. По-изразени са били резултатите за мъжкия пол. (7)

Редица изследвания с няколкогодишно проследяване показват трайно подобрение на всички аспекти на гликемичния контрол. Отчита се понижение на гликирания хемоглобин, много често още на шестия месец от проследяването, което се задържа до края на изследвания период. Наблюдава се също снижение на честотата на леките и тежките хипогликемии и трайно поддържане на висока удовлетвореност от лечението. Като основни индикации за лечение с инсулинова помпа са посочени високата глюкозна вариабилност, честите хипогликемии и субоптималния гликемичен контрол. (8) (9) (10) (11) (12) (13)

Проучване, проследило 200 пациента в продължение на 10 години, отчита снижение на стойността на гликирания хемоглобин от 8.7% изходно до 7.5% на 6-ия месец след

инициране на лечението с инсулинова помпа, след което в рамките на целия период стойността на HbA1c се е увеличила до 7.8-8.2%, но без да достигне или надхвърли изходната стойност. По-ниска давност на диабета преди започване на лечението със ИП, история на непридържане към насрочени прегледи, психични заболявания, както и статус на активен пушач са определени от изследователите като предиктори за поддържане на субоптимален гликемичен контрол (HbA1c над 7%). (14)

Едногодишно рандомизирано проучване с проследяване и сравняване на пациенти преминали на терапия със ИП спрямо такива, продължаващи МИИ терапия, установява на 6-ия месец понижение на HbA1c, подобрение в качеството на живот, снижение на глюкозната вариабилност, снижение на инсулиновите нужди, намаляване на честотата на тежките хипогликемии и повишение на времето, прекарано в таргетни граници, обективизирано с продължително глюкозно мониториране (ПГМ). (15)

Снижението на честотата на тежките хипогликемии без влошаване на гликемичния контрол може да бъде поддържано дългосрочно на фона на терапия с ИП. (16) Проучване, фокусирано върху инсулиновите дози, отчита понижение с 18% на тоталната инсулинова доза и базални инсулинови нива около 60% от общата доза. (17)

Краткосрочното проследяване в рамките на 14 дни до 4 месеца също води до съществено намаление в честотата на тежките хипогликемии и ДКА. (18)

Предвид бързото постигане на терапевтичен ефект след инициране на терапия с инсулинова помпа и последващата тенденцията към стациониране на гликемичния контрол без допълнително дългосрочно подобрение на показателите, особено внимание се отделя на нуждата от периодично реобучение на пациентите за използване на инсулиновата помпа и ползите от насочени програми за обучение за въглехидратно броене и разпознаване и избягване на хипогликемии. (19) (20) Опитът с програмата Input показва, че обучението дори като самостоятелна мярка води до снижение на HbA1c с 0.3% и 3.5 пъти по-малко тежки хипогликемии спрямо контролна група. (21)

Наблюдава се известна хетерогенност в докладваните резултати като са налични и изследвания докладващи трикратно увеличение на честотата на кетоацидозите след инициране на лечението с инсулинова помпа при 12-годишно проследяване (22), както и

пълна липса на ефект върху гликемичния контрол в друго проучване, продължаващо 15 години. (23)

2. **Предимства на терапията с инсулинова помпа пред лечение с многократни инсулинови инжекции**

Проучвания, сравняващи пациенти на лечение с инсулинова помпа и с интензифицирана инсулинова терапия с многократни инсулинови инжекции са установили намалена честота и тежест на хипогликемии при лечение с инсулинова помпа, подобрен усет към хипогликемии, снижение в нивото на гликирания хемоглобин (по-изразено при тези, стартиращи постоянната инсулинова инфузия при лош гликемичен контрол), по-ниска глюкозна вариабилност и по-ниска сърдечно-съдова смъртност.

- ***Ефекти на лечението с ИП върху гликиран хемоглобин и честота и тежест на хипогликемии***

В чешко проучване, проведено при 35 пациенти, лекуващи се с инсулинова помпа и контролна група от 35 пациенти на интензифицирано лечение с многократни инсулинови инжекции, проследявани в продължение на 8 години, се установява значимо по-добър гликемичен контрол, оценен чрез ниво на гликиран хемоглобин, както и по-ниска честотата на епизоди на тежка хипогликемия при пациенти на лечение с инсулинова помпа спрямо контролната група. (24)

В метаанализ на изследователи от King’s College, Лондон, обхващащ 22 рандомизирани проучвания в рамките на 10-годишен период с фокус върху редукцията на броя и тежестта на хипогликемиите след преминаване на лечение с продължителна подкожна инсулинова инфузия, се установява, че редукцията им е по-изразена при пациенти с по-голям брой тежки хипогликемии на фона на многократни инсулинови инжекции, както и при тези с по-голяма давност на захарния диабет. Допълнително се установява корелация между по-високи изходни стойности на гликиран хемоглобин и по-изразен спад в нивото му след преминаване на лечение инсулинова помпа. (25)

Друг метаанализ на 12 рандомизирани проучвания, сравняващи ИП с МИИ, също установява значимо по-добър гликемичен контрол в групата пациенти, на лечение със ИП - с 0.51% по-нисък HbA1c спрямо този в групата на МИИ, като инсулиновите дози, с които е постигнат този резултат са с 14% по-ниски. (26)

В един американски клиничен център е проведен ретроспективен анализ на данните за 16-годишен период на 69 пациенти със захарен диабет тип 1 на лечение с инсулинова помпа и 78 пациенти, провеждащи лечение с многократни инсулинови инжекции с цел оценка на честотата на хипогликемиите при двете групи. Резултатите показват с 30% по-малко хипогликемии при пациентите на продължителна подкожна инсулинова инфузия като разликата в двете групи се отчита за първи път около 1 година след започване на терапията с инсулинова помпа и персистира през целия период на проследяване. Най-съществена редукция в честотата на хипогликемиите е отчетена при пациентите с изходно по-висок риск от хипогликемии, както и при тези с по-висок индекс на телесна маса. (27)

Рандомизирано многоцентрово проучване също дава превес на лечението с инсулинова помпа – по-голямо снижение на HbA1c без повишен риск от хипогликемии. Като възможни механизми, отговорни за предимството на ИП са коментирани възможността за по-прецизно дозиране на нощните и сутрешните базални дози, по-добро неутрализиране на „феномена на зората“ и понижени постпрандиални пикове. Подобрението на гликемичния контрол в групата на инсулиновите помпи не се дължи на повишаване на инсулиновите дози, дори се отчита леко понижение, както и понижение в честотата на нощните хипогликемии. (28)

Гръцко проучване докладва за редукция на HbA1c от 8.6% на 6.85% след преминаване на лечение с инсулинова помпа, редукция на инсулиновите дози, спад в честотата на тежките хипогликемии, подобрение в качеството на живот при ниска честота на диабетна кетоацидоза (ДКА). (29)

В проучване с 5-годишно проследяване се открива, че в групата на ИП HbA1c е по-нисък в хода на целия проследяван период в сравнение с МИИ (изходно 7.3% спрямо 7.9%; 1-ва година – 7.0% за ИП; 5-та година - 7.9% спрямо 8.6%) на фона на значимо по-ниски инсулинови дози. (30) Анализ на голям брой пациенти, лекувани с ИП показва, че понижението в базалната инсулинова доза е самостоятелен фактор водещ до спад в нивото на HbA1c с 0.22%. (31)

През 2019г. е публикуван метаанализ на всички проведени до момента рандомизирани клинични проучвания, сравняващи ИП и МИИ при пациенти със ЗД тип 1, с продължителност поне 12 седмици. Анализът заключва, че терапията с ИП е свързана със

значимо понижение в нивото на HbA1c в сравнение с МИИ, независимо от вида на използваните инсулини, не се открива значима редукция на риска от тежки хипогликемии, докато рискът от диабетна кетоацидоза е незначимо повишен. Две проучвания проследяват ефекта на двете терапевтични модалности при инсулино-наивни пациенти и откриват лек превес в гликемичните показатели в групата на ИП. (32)
По-нисък гликиран хемоглобин в групата на лекуващите се с инсулинови помпи се отчитат и от редица други изследвания. (33) (34) (35) (36) Понижение в честотата на тежките хипогликемии е друг често наблюдаван резултат. (37)

При пациенти, осъществяващи продължителна двигателна активност, лекуващи се с инсулинова помпа се наблюдава по-ниска честота на предизвикана от движение и спорт хипогликемия. (38) (39)

Изследвания с фокус върху безтръбни (tubeless) помпи, все повече навлизащи в клиничната практика през последните години, също потвърждават отчетените тенденции към значимо по-нисък гликиран хемоглобин, спад в честотата на тежките хипогликемии при запазена ниска честота на диабетната кетоацидоза. (40) (41)

При достатъчно обучение и медицинска подкрепа лечението със ИП не води до повишен риск от диабетна кетоацидоза. (42)

- ***Ефекти на лечението с ИП върху глюкозната вариабилност***

През последните години една от водещите области на интерес и интензивни проучвания в диабетологията е глюкозната вариабилност, методите за измерването й и връзката й с хроничните усложнения на захарния диабет. Натрупват се все повече данни, валидиращи показателите за глюкозна вариабилност като важни параметри за интегралната оценка на гликемичния контрол. Редица проучвания посочват големите и чести глюкозни флуктуации като независим рисков фактор, допринасящ за свързани със захарния диабет усложнения. Постпрандиалните покачвания на кръвната захар, както и честите хипогликемии, са свързани с повишена честота на сърдечно-съдови събития. Би могло да се очаква, че намаляването на глюкозната вариабилност би довело до спад и на сърдечно-съдовите усложнения, но все още няма достатъчно доказателства в тази насока. Данни за такава връзка има по отношение на микроваскуларните усложнения. С оглед на все още

натрупващите се данни по отношение на значението на глюкозната вариабилност за изявата на усложненията на захарния диабет, установяването на връзката на вариабилността с честотата им и съпоставката спрямо корелацията с гликирания хемоглобин, би била от полза в клиничната практика с цел по-точно определяне на високо-рисковите популации. (43) (44)

Редукцията в броя на ендотелните прогениторни клетки е смятана за свързана с различни сърдечно-съдови рискови фактори, включително с хипергликемията. Налице са данни за понижение на броя на тези клетки при повишена глюкозна вариабилност, което от своя страна може да доведе до прогресия на диабетните съдови усложнения. (45)

Италиански изследователи, начало с Maiorino M., в проучване проследяващо пациенти в продължение на две години, установяват, че лечението с продължителна подкожна инсулинова инфузия е свързано с по-ниска глюкозна вариабилност, по-ниски стойности на кръвна захар на гладно и по-малко епизоди на хипогликемия. (44) Подобни резултати са получени и от друго проучване като разликата е отчетена още на 6-ия месец след започване на лечението. (46)

Италиански автори докладват по-ниска глюкозна вариабилност, по-малко хипергликемични епизоди, по-ниски инсулинови дози и по-голяма удовлетвореност от лечението при пациентите на лечение с инсулинова помпа спрямо МИИ. (47)

Изследвана е глюкозната вариабилност при специфични популации и е отчетена съществена редукция на коефициента на вариабилност (CV%) и по-малко хипогликемии в сравнение с МИИ при бременни жени в 1-и триместър (48), както и в педиатрична популация. (49) При пациенти на терапия с ИП е налице по-ниска глюкозна вариабилност след средна до тежка физическа активност и ограничаване на пост-тренировъчната хипергликемия. (50)

Отчита се също така по-ниска дългосрочна вариабилност, изразяваща се в по-малки флуктуации в нивото на гликирания хемоглобин. (51)

Отново е налице известна хетерогенност в научните доклади по темата, тъй като няколко проучвания не откриват значима връзка на глюкозната вариабилност с микроваскуларните

усложнения и диабетната полиневропатия. (52) (53) Белгийско изследване не открива корелация на глюкозната вариабилност с макросъдовите усложнения. (54)

Малко проучване на американски екип със само 16 участника, всички използващи системи за продължително глюкозно мониториране, открива по-ниска глюкозна вариабилност в групата на МИИ. (55)

Други автори коментират съществено намаляване на глюкозната вариабилност на фона на лечение със ИП, но без ефект върху резултатите от въпросници за качество на живот. (56)

Глюкозната вариабилност, връзката й с хроничните усложнения на захарния диабет и повлияването й от лечението с инсулинова помпа остават недостатъчно добре проучени и са необходими допълнителни анализи с оглед на нуждата от взимане на по-индивидуализирани терапевтични решения при пациентите със захарен диабет тип 1.

- ***Влияние на лечението с инсулинова помпа върху хроничните усложнения на захарния диабет***

Диабетната микроангиопатия е специфично за захарния диабет усложнение, при което настъпват увреждания на малките кръвоносни съдове – артериоли, венули и капиляри. С микросъдова генеза са диабетната ретинопатия и диабетната нефропатия. Към макросъдовите усложнения се отнасят исхемичната болест на сърцето, мозъчно-съдовата болест и периферната съдова болест. Самостоятелно хронично усложнение е диабетната невропатия, която може да засегне и периферната и автономната нервна система. Захарният диабет е водеща причина за слепота при възрастни, нетравматични ампутации на долни крайници и терминален стадий на хронично бъбречно заболяване, водещо до хрониодиализа и бъбречна трансплантация. (57)

Патогенезата на микроваскуларните усложнения при пациенти с въглехидратни нарушения не е напълно изяснена. Извън генетичната предиспозиция, някои от вероятните механизми са свързани с промени в полиоловия път, протеин киназа С, повишение на крайните продукти на гликирането (AGEs), оксидативен стрес и хемореологични нарушения. Клиничният опит показва, че при различните хора праговите нива на гликемия, които отключват тези патологични пътища варират. (58)

Има недвусмислени данни за връзката между контрола на кръвната захар и късните усложнения на захарния диабет. Проучванията DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и EDIC (The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) показват по-ниска честота на микроваскуларните усложнения при по-добър гликемичен контрол, устойчив ефект от интензифицираното лечение и дългосрочна редукция на сърдечно-съдовата заболеваемост. (59) Предлагани са различни стойности на гликиран хемоглобин, като свързани с повишен риск от микро- и макроваскуларни усложнения. (60) (61)

Друг важен предиктор за изявата на хроничните усложнения е давността на захарния диабет, която е свързана позитивно с честотата на микроваскуларните усложнения, както и диабетната полиневропатия. (62) (63) Връзката между макроваскуларните усложнения и давността на заболяването е добре проучена при захарен диабет тип 2 (64) По отношение на пациентите със захарен диабет тип 1 съществуват противоречиви данни, посочващи както наличие, така и липса на корелация между давността на заболяването и сърдечно-съдовата болестност и смъртност. (65) (66) (67)

- *ефект върху сърдечно-съдовите усложнения*

Съществува изразена връзка между захарния диабет и сърдечно-съдовите заболявания, които са най-честата причина за заболеваемост и смъртност сред пациентите със захарен диабет – както със захарен диабет тип 2, така и със захарен диабет тип 1. Сърдечно-съдовите рискови фактори като затлъстяване, артериална хипертония и дислипидемия се срещат често при пациентите с диабет – основно при пациентите със захарен диабет тип 2, но трябва да се има предвид, че лошият гликемичен контрол и високата глюкозна вариабилност са независими фактори, влошаващи сърдечно-съдовия статус. (68)

В шведско проучване при 18168 пациенти със захарен диабет тип 1, проследени в продължение на 6.8 години, 2441 от които на лечение с инсулинова помпа и 15727 пациенти на лечение с многократни инсулинови инжекции, е посочена по-ниска сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност при пациентите, лекуващи се с инсулинова помпа. (69)

В хода на 8-годишно проследяване Derosa и екип установяват по-малко сърдечно-съдови събития на фона на лечение с инсулинова помпа в сравнение с МИИ – по-ниска е честотата на случаите на предсърдно мъждене, екстрасистолни аритмии, остри коронарни инциденти,

ангина пекторис, сърдечна недостатъчност и периферна съдова исхемия. Няма разлика в честотата на исхемичните мозъчни инфаркти. (70)

Изследване на Rosenlund S и екип от Steno Diabetes Center установява, че лечението с инсулинова помпа е свързано с по-малка артериална ригидност, независимо от нивото на HbA1c и други рискови фактори. Въпреки, че глюкозната вариабилност не е оценена в това проучване, резултатите предполагат връзка със съдовата ригидност. Необходими са проспективни проучвания, които допълнително да изяснят корелацията на тези фактори. (71)

В педиатрична популация са проведени изследвания, обективизиращи по-малка дебелина на интима-медия на каротидните артерии и по-голяма способност за дилатация на брахиалната артерия (72), както и подобрение на ендотелната дисфункция и глобално по-добра функция на миокарда при лекуващи се с ИП спрямо МИИ. (73)

Редукцията на броя на циркулиращите ендотелни прогениторни клетки (ЕПК), отговарящи за поправяне на стената на съдовете, е идентифицирана като рисков фактор за сърдечно-съдови усложнения и смърт. В рамките на 2-годишно проследяване на млади пациенти е установено по-голямо повишение на циркулиращите ендотелни прогениторни клетки при пациентите на лечение с ИП като е налице значима връзка с подобрената глюкозна вариабилност. (74) Maiorino et al презентират сходни резултати, като заключват, че вероятно намалението на ЕПК е един от механизмите, по който глюкозната вариабилност увреждa съдовете. (75)

- *ефект върху албуминурията*

Диабетната нефропатия е най-честата причина за терминално бъбречно-заболяване в повечето страни. При нелекуван захарен диабет тип 1, при около 80% от пациентите с трайна микроалбуминурия албуминовата секреция нараства с 10-20% на година до развитие на макроалбуминурия, което обичайно става за около 10-15 години. След развитие на нефропатия, гломерулната филтрация намалява с 2-20 мл/мин на година и терминално бъбречно заболяване се развива при 50% от пациентите в рамките на 10 години и при 75% в рамките на 20 години. (76)

Резултати от 4-годишно изследване на Rosenlund S. от Диабетния център Стено в Дания посочват връзка на лечението с инсулинова помпа не само с редукция на гликирания хемоглобин, но и със съществено намаление на албуминурията спрямо контролната група на интензифицирано лечение с многократни дневни инсулинови инжекции. Авторите коментират връзка на подобрението в бъбречната функция с редукция в глюкозната вариабилност. (77)

- *Ефект върху диабетната ретинопатия*

Еднопосочни са резултатите по отношение на диабетната ретинопатия като се установява, че лечение със ИП е свързано с намален риск от прогресия на усложнението. (78) Също така е отчетена и тенденция към повишаване на парафовеоларната съдова гъстота още преди изявата на диабетната ретинопатия, което говори за възможност за превенцията й. Прави впечатление, че ефектите не са зависими от нивото на гликирания хемоглобин и отново е допусната връзка с глюкозната вариабилност. (79) (80)

Едно 10-годишно обсервационно проучване обобщава снижена честота на всички микросъдови усложнения на фона на терапия с инсулинова помпа, независимо от гликемичния контрол. (81)

- *Ефект върху диабетната периферна и автономна невропатия*

Проучванията установяват по-голяма честота на нарушение на вибро-тактилния усет при пациенти на лечение с МИИ спрямо ИП (82), както и цялостно по-ниска честота на периферната диабетна невропатия при ползвателите на инсулинови помпи. (83) Също така са наблюдавани по-рядко наличие на когнитивни нарушения и по-добро общо емоционално състояние в групата на ИП. (84) Аксоналната функция се запазва по-дълго ненарушена на фона на ИП в сравнение с пациентите на МИИ (85), като дори се наблюдава обратимост на вече изявена аксонална дисфункция при започване на лечение с инсулинова помпа, вероятно вследствие на редукцията на глюкозната вариабилност и възстановяване на калиево-натриевите йодни транспортери и трансаксоналния мембранен потенциал. (86) Тези данни повдигат въпроса дали може да се говори за невропротективен потенциал на ИП терапията.

Значимо по-малко пациенти на лечение с ИП са с изява на сърдечно-съдова автономна невропатия, диагностицирана на базата на пробите на Ewing. (87) Честотата на еректилната дисфункция остава еднаква независимо от метода на доставка на инсулин и е значимо повишена при пациентите със захарен диабет тип 1 спрямо здрави контроли. (88)

Съществуват ограничен брой проучвания върху костното здраве в детска възраст при захарен диабет тип 1 и влиянието на модалността на инсулинотерапията. Установени са понижени нива на DKK-1 протеин и склеростин и повишени нива на иризин, свързани с подобрение в гликемичния контрол при лечение с инсулинова помпа. (89) (90)

- ***Метаболитни ефекти на лечението с ИП***

Въпреки подобрението на гликемичния контрол и редукцията на инсулиновите дози, не се открива значима разлика в телесното тегло и индекса на телесна маса (ИТМ) на изследваните лица спрямо типа на инсулинотерапия. (91) (92) (93)

Едно проучване открива връзка на лечението с инсулинова помпа с повишаване на скелетната мускулатура и намаляване на висцералната мастна тъкан, по-изразено за мъжкия пол. Тези промени са корелирали също така с физическата активност и глюкозната вариабилност. (94)

В рандомизирано проучване на италиански автори се открива значимо снижение в нивата на LDL-холестерола и триглицериди, както и повишаване на HDL- холестерола в групата на ИП и липса на промяна в групата на МИИ при 1-годишно проследяване. (95)

Друго изследване установява по-рядко използване на липидо-понижаващи медикаменти, по-висок HDL-холестерол и по-ниски триглицериди в групата на ИП. (96)

Анализ на липидните фракции показва, че дори минимално подобрение в гликемичния контрол след преминаване на лечение с инсулинова помпа води до съществено покачване в нивата на HDL-холестерол. (97)

При проследяване при възрастни пациенти със захарен диабет тип 1 се установява ранно спадане на нивото на триглицеридите, което се запазва за 8-месечния срок на проучването. (98) Според едно изследване всяко подобрение в гликемичния контрол, независимо от терапията е свързано с понижение в триглицеридите, но е необходим изключително добър

гликемичен контрол, който е постигнат в групата на ИП, за да се повлияят нивата на общ холестерол и LDL-холестерол. (99)

Проучвания при деца също установяват по-ниска честота на дислипидемията при лечението с инсулинова помпа. (100) (101) В друго проучване при педиатрична популация не се открива разлика в артериалното налягане и липидния профил при пациенти на лечение с инсулинова помпа спрямо МИИ. (102)

Коментирана е липса на разлика в нивата на CRP в двете групи. (103) Единствено в едно проучване при критично болни възрастни пациенти, проследени в продължение на 7 дни и рандомизирани по отношение на ИП/МИИ терапия са установени по-ниски нива на CRP, IL-6 и TNF-alfa в групата на ИП. 28-дневната смъртност също така е била по-ниска в групата на пациентите, лекуващи се с инсулинова помпа. (104)

- ***Лечение с ИП по време на бременност***

Популация, при която поддържането на добър гликемичен контрол и редукция в честотата и тежестта на хипогликемиите е от особена важност, са бременните жени със захарен диабет. Субоптималният гликемичен контрол по време на бременност може да доведе до рискове за бременната жена и за плода, включващи спонтанен аборт, преeклампсия, еклампсия, както и перинатални и постнатални усложнения, свързани с макрозомен плод (раменна дистокия), вродени аномалии на плода или ранни постнатални адаптационни нарушения (хипогликемия). Би могло да се наблюдава рязко влошаване на диабетната ретинопатия и нефропатия по време на бременност. (105)

Полски автори си поставят за цел да докажат предимствата на лечението със ИП спрямо МИИ за достигане на успешен изход на бременността и добро състояние на новороденото. Изследването включва 297 новородени на майки със захарен диабет тип 1 - 175 от бременните жени са били на лечение с МИИ, а 122 жени са провеждали терапия с ИП. Резултатите сочат значимо по-ниска честота на неонатални усложнения при родените от майки, лекувани с инсулинови помпи. Изследването не открива разлики между двата вида терапия по отношение на майчиния статус. (106)

Установена е връзка между глюкозната вариабилност и честотата на прееклампсия. Посредством редуциране на вариабилността, инсулиновите помпи са свързани с понижен риск от прееклампсия. (107)

Редица проучвания установяват подобрение на гликемичния контрол и метаболитни фактори през първия триместър на бременността при пациенти на ИП, с тенденция към отслабване на тези ефекти в следващите триместри. (108) (109)

Освен по-добър гликемичен контрол, са отчетени и по-ниски инсулинови дози при пациентките с инсулинови помпи. (110)

Въпреки това, ефективността на лечението с инсулинова помпа по време на бременност остава дискутабилна. Няколко рандомизирани проучвания показват липса на разлики в гликемичния контрол на бременните или изхода от бременността. (111) Тези проучвания имат редица ограничения като малкия размер, липсата на анализ на честотата на акушерските и неонаталите усложнения, проведени са през 80-те години на 20-ти век с по-остаряло оборудване. По-скорошни кохортни проучвания откриват противоречиви резултати като не всички отбелязват разлики в гликемичния контрол. (112)

Анализ на рандомизираното обсервационно проучване CONCEPTT показва, че при сходен гликемичен контрол на старта на бременността, пациентките провеждащи лечение с МИИ са имали по-съществено понижение на стойността на гликирания хемоглобин, повече пациенти от групата на МИИ са достигнали таргетни стойности на HbA1c под <6.5%. Пациентките на лечение с инсулинови помпи са прекарали по-малко време в хипогликемичния диапазон. Същевременно ползвателите на помпи са имали по-висока честота на гестационна хипертония, а техните деца са имали повече неонатални хипогликемии и повече хоспитализации в неонатални интензивни отделения. Не са установени разлики в неонаталния изход. (113) Друго проучване открива по-голямо за гестационната възраст тегло на плодовете при лечение със ИП. (114)

- ***Лечение с инсулинова помпа при деца, подрастващи и млади възрастни***

С оглед на особеностите в протичането на захарния диабет при деца и подрастващи, както и нуждата от стриктен контрол в младата възраст с цел превенция на хронични усложнения

на заболяването, е проведено голямо кохортно проучване в рамките на 5 години, в 446 диабетни центъра в Германия, Австрия и Люксембург. Включени са пациенти под 20-годишна възраст с давност на захарния диабет над 1 година. От 30 579 участници на средна възраст 14,1 години, 14 119 лица провеждат лечение с продължителна подкожна инсулинова инфузия, а 1640 лица са на терапия с многократни инсулинови инжекции. Първичната цел на проучването е да определи, дали при лекуваните с инсулинова помпа деца и подрастващи е по-ниска честотата на тежки хипогликемии и диабетни кетоацидози. Вторичните цели включват стойностите на гликирания хемоглобин, инсулиновите дози и индекса на телесна маса. Анализът на резултатите показва значимо по-ниска честота на тежките хипогликемии и кетоацидози при младите пациенти на терапия с ИП, както и значимо по-ниски инсулинови дози и значимо по-ниска средна стойност на HbA1c в групата на ИП – 8,04% спрямо 8.22% при лечение с МИИ. Няма значима разлика в индекса на телесна маса между двете групи. Може да се приеме, че има доказателства за по-добър клиничен резултат от лечението с инсулинова помпа спрямо МИИ при деца, подрастващи и млади възрастни със захарен диабет тип 1. (115)

Испанско проучване потвърждава тези резултати и показва дългосрочно и безопасно постигане на таргета за гликемичен контрол, редукция на инсулиновите дози и на тежките хипогликемии без увеличение в честотата на ДКА. (116) Подобни резултати докладва китайски екип като е проведен и анализ за рентабилност. Въпреки по-високата цена на лечението с инсулинова помпа, прогнозираното увеличение на годините, прекарани с високо качество на живот отговаря на повече от двукратно по-високи приходи за обществото. (117)

Мултинационалното проучване SWEET установява значимо понижение на гликирания хемоглобин след преминаване на лечение с инсулинова помпа, независимо от употребата на продължително глюкозно мониториране, но и увеличение на процента на телесните мазнини. (118) При деца на терапия с ИП е установен по-висок ръст. (119)

Както и при възрастната популация, при деца и подрастващи са получавани разнопосочни резултати като са налице проучвания сочещи липса на клинично значим ефект на ИП по

отношение на гликемичния контрол, който остава субоптимален и в двете изследвани групи и липса на рентабилност на лечението с ИП. (120) (121)

- ***Лечение с инсулинова помпа при лица в напреднала възраст***

Малък брой проучвания при по-възрастни пациенти откриват подобни резултати като при по-младата популация. Отчетена е редукция в нивото на гликирания хемоглобин, общата дневна инсулинова доза, намаление на честотата на хипогликемии и кетоацидози, както и на микроалбимурията. Заключено е, че напредналата възраст не бива да бъде изключващ критерий за лечение с инсулинова помпа. Препоръчан е обаче внимателен подбор на подходящи за по-високо технологичната терапия лица. (122) (123)

- ***Влияение на лечението с инсулинова помпа върху качество на живот***

Важни аспекти, на които някои изследователи също обръщат внимание са персоналното отношение на пациентите към вида терапия, оценката за качество на живот и степента на удовлетвореност от лечението.

Екип от Дюселдорф, Германия сравнява гликемичния контрол, честотата на остри усложнения и качеството на живот при 103 пациенти преди и след започване на терапия с инсулинова помпа. За 58% от участниците мотив за започване на лечение с ИП са оптимизация на гликемичния контрол и повече гъвкавост в ежедневието, докато за 43% от пациентите целта е била намаление на честотата на тежките хипогликемии. Изследователите отчитат значима редукция на честотата на тежките хипогликемии, налагащи чужда помощ (от 1.23 на 0.29 случая на пациент на година), случаите на тежки хипогликемии с приложение на глюкоза i.v. или глюкагон също са спаднали значимо (от 0,7 на 0,06 случая на пациент на година). Наблюдавано е значимо понижение на HbA1c от 7,7+/-1,1% на 7,2+/-1%. Честотата на абсцеси, свързани с инфузионните места е 0,11, а на кетоацидози 0,01 случая на пациент на година. Качеството на живот е значимо подобрено по време на лечението с ИП. (124)

Почти еднозначни са литературните данни при деца и възрастни относно качеството на живот при пациенти, лекуващи се с инсулинова помпа спрямо многократни инсулинови инжекции. На базата на интервюта и въпросници са открити много психосоциални ползи,

значимо повишено качество на живот, понижени скорове за депресия и цялостно удовлетворение от лечението. (125) (126) (127) (128) (129)

В едно от проучванията е установена повишена склонност на ползвателите на ИП да провеждат допълнителни обучения по въглехидратно броене и срещи с диетолози. (130) Някои от проучванията са коментирали по-добро физическо, емоционално и социално функциониране при по-ниска свързана с диабета тревожност, както и липса на зависимост на качеството на живот от гликемичните показатели. (131)

Някои автори наблюдават по-добро качество на живот, но при леко повишена тревожност. (132) Открива се намаление на чувството за тежест и трудност за справяне със заболяването. (133)

По-изразен е ефектът при пациенти с изначално по-ниски скорове за качество на живот. (134) Позитивните ефекти се установяват още на 6-и месец след иницииране на лечението и се задържат до края на проследения период. (135) Допълнителен фактор в насока повишение на качеството на живот и подобрение на гликемичния контрол е наблюдението, че пациентите, лекуващи се с инсулинова помпа са по-добре обучени за въглехидратно броене (136) и с по-висок коефициент на интелигентност. (137)

Няколко проучвания докладват липса на разлика в качеството на живот, въпреки подобрените гликемични показатели (138), както и липса на разлика в диабетния дистрес. (139) Едно изследване установява по-лошо общо качество на живот на фона на ИП, еднакво диабет-свързано качество на живот, но по-високо удовлетворение от лечението. (140)

- ***Лечение с инсулинова помпа при пациенти със захарен диабет тип 2***

Има данни, че при пациентите със захарен диабет тип 2 също може да се очаква значим ефект върху гликемичните показатели. (141) (142)

- ***Рентабилност на лечението с инсулинова помпа***

Предвид високата цена на медицинското изделие инсулинова помпа и прилежащите към нея консумативи, многократно са проведени анализи за икономическа рентабилност.

Учени от университетска болница в Барселона изчисляват увеличението на разходите за един пациент, преминал на лечение с инсулинова помпа за 4-годишен период на 9,509 евро, докато редукцията в разходите за лечението на тежки хипогликемии се равнява на 19,330 евро. Според техните прогнози това отговаря на общо спестени 9,821 евро на пациент в рамките на посочения срок. (143)

Германски екип е извършил симулация на финансовите разходи, които биха били направени в рамките на 4-годишен период, ако 20% от пациентите със захарен диабет тип 1 в Германия преминат на терапия с ИП. Преценено е, че това би довело до около 50000 по-малко тежки хипогликемии и 5500 по-малко събития, свързани с диабетните усложнения, които резултират в големи финансови загуби за здравната система. Редуцирането на разходи за лечение на острите и хроничните усложнения на заболяването в голяма степен компенсира по-голямата цена на терапия. (144)

От своя страна лечение с инсулинова помпа в хибриден затворен режим е по-икономическо оправдано, отколкото употребата на инсулинова помпа сама по себе си, както и в случая на комбиниране на МИИ или помпа с флаш-глюкозно мониториране. (145) (146)

Едно американско проучване посочва, че включването на лечение с ИП при вече започнала употреба на сензор за продължително глюкозно мониториране води до повишено време в прицелни граници (time in range – TIR), но и до повишени разходи, повишен гликиран хемоглобин и влошено качество на живот. (147)

- ***Лечение с ИП при хоспитализирани пациенти***

Този проблем, въпреки голямата си клинична значимост, не е проучен в детайли. Екип от щата Ню Йорк, САЩ оценяват 216 хоспитализирани пациенти с инсулинови помпи спрямо същия брой контроли на МИИ терапия. При пациентите на ИП не се направени промени в настройките на инсулиновата помпа в рамките на първите 24 часа от хоспитализацията. Резултатите показват значимо по-ниска честота на хипо- и хипергликемии, както и тенденция към по-малко тежки хипогликемии в групата на терапия с инсулинова помпа. Данните демонстрират сигурност и ефективност на лечението с ИП без специфична промяна в настройките на устройството в рамките на престой в болница. (148)

- ***Лечение с ИП в контекста на Ковид-19 пандемия***

В контекста на Ковид-19 пандемията, която повлия всички аспекти на медицинската сфера, както за лекари, така и за пациенти, са проведени проучвания за оценка на ефекта й върху пациентите със ЗД тип 1 на лечение с инсулинови помпи. Garofolo et al откриват, че при добре контролиран ЗД тип 1 по време на локдаун не се установява влошаване на гликемичните показатели, дори се отчита известно подобрение. (149) Подобни резултати са получени и в изследване върху деца и подрастващи. Коментирани са по-малката вариабилност в ежедневието и възможността за по-спокойно и концентрирано боравене с инсулиновата помпа в изцяло домашна обстановка. (150) Thomas Danne и екипът му в рамките на проучването SWEET откриват липса на промяна в гликемичния контрол, но значимо по-висока честота на кетоацидози в държавите с най-висока смъртност по време на първата Ковид-вълна. (151) Едно проучване установява влошаване на гликемичния контрол, спадане на TIR, покачване на времето над прицелни граници (time above range - TAR), средната кръвна захар и стандартното отклонение (SD) в хода на инфекция с Ковид-19. (152) Авторите наблягат върху голямото значение на телемедицината, както в условията на здравна криза, така и в нормална здравна обстановка. (153) Отчита се повишение в стойността на TIR след провеждане на виртуални срещи, по-отчетливо за пациентите с по-лош гликемичен контрол. Пациентите използващи някоя от двете технологии – ИП или системи за продължително глюкозно мониториране са показали по-добро придържане към виртуалните визити. (154)

Проучване при подрастващи докладва позитивни ефекти на ежемесечни виртуални прегледи и телемониторинг за подобряване на комплайънса на пациентите към терапията. Извън корекциите в инсулиновите дози, визитите са дали възможност за коригиране на поведенчески грешки. (155)

- ***Кой има полза от ИП?***

Допълнителни анализи са направени по отношение на специфичните популации, които биха имали най-голяма полза от преминаване на лечение със ИП и се установява, че това най-често са по-млади пациенти и деца, с по-ранна изява на заболяването и трайно лош гликемичен контрол на фона на МИИ. (156)(157) Терапията с инсулинова помпа с особено

полезна при тези пациенти, които не могат да постигнат добър гликемичен контрол без изява на тежки и инвалидизиращи хипогликемии. (158)

При многофакторен анализ се установява, че по-ниския гликиран хемоглобин в началото на лечението с инсулинова помпа, големия опит на диабетния център, кратката давност на захарния диабет, честото измерване на кръвната захар, по-голямата честота на болусиране и по-ниският процентен дял на базалния инсулин в инсулиновата помпа са свързани с по-ниско ниво на HbA1c. (159)

Експертно становище на Hovorka R u Thabit H от университета в Кеймбридж гласи, че гликемичният контрол и качеството на живот могат да бъдат подобрени при пациенти използващи ИП спрямо МИИ в зависимост от изходния HbA1c и честотата на хипогликемии. Учените наблягат на структурираното обучение като крайъгълен камък за реализирането на положителните ефекти на лечението, както и на комбинирането на ИП и сензори за продължително глюкозно монтиране с цел постигане на най-голям ефект при рисковите за чести хипогликемии пациенти. (160)

- ***Контрааргументи***

Въпреки горе-изложените анализи, насочващи към предимствата на лечението с инсулинова помпа съществуват и немалък брой проучвания, които не откриват значими разлики в гликемичния контрол в сравнение с групата на МИИ.

Мета-анализ на проучвания върху пациенти на ИП или МИИ в комбинация със сензор не показва статистически значима разлика в нивата на HbA1c, TIR, инсулиновите дози и теглото на пациентите в двете групи. Установява се понижено качество на живот на фона на повишена цена на фона на терапия със ИП. (161)

Рандомизирано проучване при деца и млади възрастни не открива клинично превъзходство на лечението с ИП спрямо МИИ като разликата в нито един маркер за гликемичен контрол не достига статистическа значимост. Авторите заключват, че лечението с инсулинова помпа не е икономически оправдано. (162) Подобни резултати при възрастни пациенти със ЗД тип 1 докладват австрийски учени. Не са открити значими разлики по отношение на хроничните усложнения на захарния диабет, сърдечно-съдовите рискови фактори, установява се повишен ИТМ в групата на ИП. (163)

Няколко проучвания дори установяват повишена честотата на леки хипогликемии, както и на диабетна кетоацидоза. (164)(165)(166) Възстановяване на загубен усет към хипогликемии може да бъде постигнато и с двете терапевтични модалности. (167)

3. Минало и настояще на инсулиновите помпи в България

От 2016г. националната здравно-осигурителна каса (НЗОК) реимбурсира почти изцяло разходите за лечението с инсулинова помпа. Регистрирани са четири фирми производители на инсулинови помпи като от 2022г. сред тях е и първата безтръбна (tubeless) или патч помпа, предоставяща допълнителни удобства на потребителите. От месец април 2022г. вече на българския пазар са регистрирани и напълно реимбурсирани няколко системи за продължително глюкозно мониториране. Все още не е налична регистрация на сензор за флаш-глюкозно мониториране. Три специализирани центъра в страната, сред които и нашият са сертифицирани за провеждане на обучение и поставяне на инсулинови помпи при възрастни пациенти, както и за изписване на протоколи към НЗОК за реимбурсация на консумативите им. По отношение на сензорите за продължително глюкозно мониториране отпускането и изписването им се осъществява в два центъра, сред които отново е нашият.

4. Българският опит в лечението с инсулинова помпа

До момента в България са провеждани единствено проучвания върху педиатрични популации. Първите системни опити за лечение с инсулинова помпа в България са стартирали през 2007г при 14 деца със захарен диабет тип 1 на средна възраст 9 години в Клиника по Ендокринология на Катедрата по Педиатрия на МФ, МУ-София от екипа на доц. Маринова и д-р Мая Константинова. Изследваният изходен HbA1c е бил 9.01%±2 като в края на проследяването е отчетена редукция в стойността му до 7.77% ±1.69. Съобщава се за 4 преходни състояния на кетонемия вследствие на изваждане на канюлата от инфузионното място като при 2 от децата се е наложило инфузионно инсулиново лечение преди възобновяване на терапията с инсулинова помпа. Изследователите поставят акцент върху значението на обучението на пациента, честото изследване на глюкозните нива и коректното изчисление на въглехидратния внос като крайъгълни камъни на постигането на добър гликемичен контрол. Посочени са 3 условия за максимално добър ефект от лечението с инсулинова помпа: добре подготвен екип от специалисти, добър комплайънс и психическа стабилност от страна на пациента и правилен подбор на подходящите пациенти. (168)

Същият екип след 2007г проследява още 29 пациента на възраст между 2 и 22 години, преминали на лечение с инсулинова помпа. Гликираният хемоглобин на пациентите показва редукция от 8.8% ±1.75 на 7.03% ±1.07 като резултатът не достига статистическа значимост, но е коментиран като клинично значим. Установена е закономерност, свързваща изходния лош гликемичен контрол с липсата на редукция в инсулиновата доза след иницииране на лечение с ИП. Същевременно най-голямата редукция в гликирания хемоглобин е отчетена при пациентите с изходни високи стойности на показателя. Не са отчетени тежки хипогликемии в хода на проследяването, 3 епизода на кетонемия са предизвикани от технически проблеми с инфузионния сет. Доброто обучение и мотивация на пациента са решаващи за реализиране на всички предимства, които инсулиновата помпа предлага на пациента. (169)

През 2015г. проф. Мая Константинова и екипа й провеждат изследване върху 12 пациента от най-младата възрастова група – възраст между 3 и 6 години със средна давност на захарния диабет между 3 месеца и 3.9 години. Всички участници са посещавали специализирана група за деца със захарен диабет тип 1 в детска градина в София, където е осигурено присъствие на медицинска сестра, обучена за лечение с инсулинови помпи. Пациентите са проследени в продължение на 3 години като изходното ниво на гликирания хемоглобин е 8.46%, наблюдава се несигнификантна редукция до 7.66% на 6-ия месец и статистически значима редукция до 7.3% на 3-тата година. Отчетена е също редукция на общата дневна инсулинова доза с 12%. За целия период не е имало епизоди на тежка хипогликемия и е документиран само един епизод на ДКА поради запушване на инфузионния сет. Екипът заключва, че лечението с инсулинова помпа е безопасно и надеждно и довежда до трайно добър гликемичен контрол като отново е поставен акцент върху непрекъснатата адаптация на индивидуалните параметри на лечение и обучението на пациентите. (170)

Екипът провежда и икономически анализ за рентабилност на лечението с инсулинова помпа в България още преди да е наличен лесен достъп до помпените устройства и реимбурсация на консумативите им в страната ни. Заключението е, че използването на инсулинова помпа в България е икономически оправдано, тъй като редукцията в разходите, свързани с лошия

гликемичен контрол и острите и хронични усложнения на захарния диабет надвишава по-високата цена на помпата и консумативите й. (171)

Два български педиатрични центъра в София и Варна са членове на голямата международна инициатива SWEET, чиято цел е да редуцира неравенството в нивото и достъпа до специализирана и мултидисциплинарна грижа за деца със захарен диабет. (172)

Проучвания в сферата на лечението на захарен диабет тип 1 при деца са проведени от изследователи от катедрата по Педиатрия на МУ-Варна. В едно 18-месечно проучване през 2015г са получени първоначални резултати от провеждане на терапия с инсулинова помпа при деца и юноши в условия на пълна липса на реимбурсация. Проследени са 34 деца със ЗД тип 1 на помпена терапия със средна възраст 8 години и средна давност на диабета 3.6г. Установява се сигнификантно подобрение по отношение на гликирания хемоглобин – редукция от 9.5 ±2% на 7.3±1.4% като най-отчетлив е ефектът при деца под 6-годишна възраст, при които изходният HbA1c 10.1% спада на 6.9% при последното измерване. Установява се значима разлика в нивата на гликирания хемоглобин спрямо честотата на контакт със специализирания център като по-често комуникиращите постигат по-добър гликемичен контрол. (173)

Проведено е и динамично проследяване на лица, употребяващи сензори за продължително глюкозно мониториране в рамките на 2 години, където са поканени да участват всички болнични структури и амбулаторни практики, занимаващи се с диспансеризация и контрол на деца и юноши с диабет. Установен е значимо по-добър гликемичен контрол при пациентите, употребяващи сензорни системи, спрямо тези, които никога не са използвали (7.11% спрямо 7.95%). Не се установява значима разлика в нивото на гликирания хемоглобин спрямо метода на инсулинова доставка. Посочена е и честотата на употреба на сензори в българската популация въз основа на националните проучвания. (174) В друг проект, включващ 48 деца, при които се стартира проследяване чрез сензори се потвърждават данните за подобрение в гликирания хемоглобин и увеличение на дела на участниците, които постигат международния таргет за HbA1c – под 7% от 40 на 60%. Коефициентът на вариабилност показва тенденция към понижение, която не достига статистическа значимост. Глюкозната вариабилност показва тенденция към по-ниски нива,

както и честотата на хипогликемии е по-ниска при тези от участниците, които използват инсулинови помпи.

В подпроучване е установено, че при деца със ЗД тип 1 на сензор-усилена помпена терапия е налице е силна зависимост между калкулирания от сензорната система и рутинно изследвания гликиран хемоглобин, както и е с времето в таргет. (175) Анализирани са „do-it-yourself" затворените системи сред деца и юноши, при които се отчита по-висок TIR спрямо тези, които използват инсулинова помпа и сензор поотделно. (176) Оценено е качеството на живот на пациенти със ЗД тип 1 със и без сензор, където не се открива сигнификантна разлика. (175)

II. Продължително глюкозно мониториране (ПГМ)

Технологиите, включени в лечението на захарния диабет, дават съществен принос за намаляване на бремето от усилията за справяне с хроничното заболяване и правят възможна още една стъпка към постигане на оптимален гликемичен контрол. Продължителното глюкозно мониториране е съществена част от съвременната терапевтична парадигма, включващо глюкозно мониториране в реално време (real-time CGM – rtCGM) - автоматично трансмитиране през определен интервал на информация за нивото на глюкозата в интерстициума, или интермитентно или flash-глюкозно мониториранен (intermittently-scanned continuous glucose monitoring - isCGM), при което данните за глюкозната концентрация се получават при доближаване на определено устройство (четец или мобилен телефон) до комуникиращия с подкожната тъкан сензор. Употребата на ПГМ технологии позволи въвеждане на нов показател за контрол на захарния диабет – време, прекарано в таргетни граници на глюкозната концентрация (time in range -TIR) (измерва се съответно и време под и над таргет), както и изведе на преден план и направи възможно по-точното определяне на глюкозната вариабилност. Съществуват и редица дигитални платформи, приложения и облак-технологии, които опосредстват достъпа на потребителите до записаната от сензорите информация и статистика. (177) През последните години се отчита съществен ръст в използването на сензори за продължително глюкозно мониториране. По-

честата им употреба се дължи на подобрената им точност, удобствата, които предоставят на потребителя и реимбурсацията им в много държави. Редица проучвания демонстрират значими клинични ползи от употребата на ПГМ, независимо от метода на доставка на инсулина.

Недвусмислена е връзката на честотата на измерване на кръвната захар с гликемичния контрол при захарен диабет тип 1. Честота под 3.5 измервания на ден е значимо свързана с поддържане на лош гликемичен контрол и HbA1c над 8%. (178)

Сензорите за продължителното глюкозно мониториране са се доказали в клиничната практика като значимо понижаващи риска от хипогликемии и хипергликемии, снижаващи глюкозната вариабилност и подобряващи качеството на живот на пациенти със захарен диабет от всички субпопулации. Употребата им може да снижи гликирания хемоглобин и средната глюкоза. (179)

За разлика от гликирания хемоглобин, който отразява осреднените стойности на кръвната захар за предходния 3-месечен период, данните, получавани от продължителното глюкозно мониториране позволяват директно наблюдение на ежедневните гликемични екскурзии, което може да помогне на клиницист във взимането на навременни терапевтични решения. ПГМ също така предоставя възможност за оценка на дългосрочната глюкозна вариабилност и откриване на трайни тенденции за хипо- и хипергликемии. (177)

1. **Време в прицелни граници (TIR)**

През 2019г е публикуван консенсусен доклад за употребата на ПГМ, който идентифицира TIR като маркер за гликемичен контрол, който предоставя насоки за клинични действия, отвъд информацията получавана от нивото на HbA1c. Определени са процентни съотношения за време, прекарано в различни нива на глюкозната концентрация като са предвидени адаптации на референтните стойности за специфичните популации на пациенти със захарен диабет (бременност, висок риск), които да позволят безопасно достигане на индивидуалните цели за гликемичен контрол. Ключовите метрики, получени от ПГМ докладите са: време от деня, прекарано в таргетния диапазон, време под и време над таргетните граници и коефициент на вариабилност. Първична цел за ефективно и безопасно достигане на добър гликемичен контрол според консенсуса е увеличаване на времето в

таргет (TIR) и намаляване на времето под таргет (TBR). Особена полза от минимизиране на TBR биха имали пациентите със загубен усет за хипогликемии. Времето в таргетни граници (3.9-10 mmol/l за общата популация, 3.5-7.8 mmol/l за бременни жени) може да се изрази като процент от измерванията, средна стойност на часовете и минутите, прекарани в съответния диапазон или комбинация от двете. Съществува пряка корелация между TIR и HbA1c като е установено, че TIR 70% и 50% отговарят съответно на HbA1c 7% и 8% . Увеличение на TIR с 10% кореспондира на намаление на HbA1c с 0.5%. За популацията пациенти със ЗД тип 1, които не влизат в категориите с висок риск или бременност е препоръчано таргетно ниво на TIR над 70%. Допълнителна терапевтична цел е постигане TBR (3.0-3.9 mmol/l) под 4% и TBR (<3.0 mmol/l) под 1%. (180)

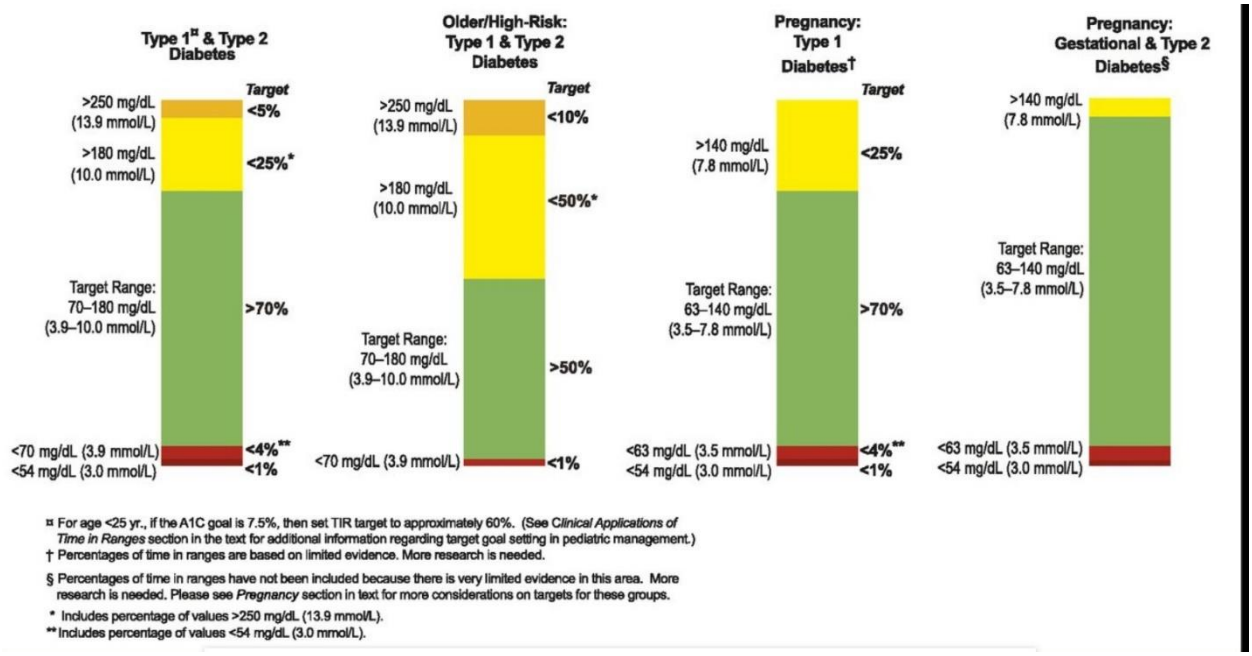
2. **TIR и хроничните усложнения на захарния диабет**

Съществуват данни за корелация на TIR с микроваскуларните усложнения на захарния диабет. Връзка между TIR и прогресията на диабетната ретинопатия и развитието на микроалбуминурия са докладвани от Бек и сътрудници, които си поставят за цел да валидират TIR като крайна цел за клинични изпитвания в областта на диабета. Техният анализ показва, че рискът за прогресия на диабетната ретинопатия се увеличава с 64%, а рискът за развитие на микроалбуминурия се увеличава с 40% за всеки 10 % редукция на TIR. (181)

Подобна асоциация между диабетната ретинопатия и TIR е съобщена и в изследване с пациенти със ЗД тип 2, откъдето се установява, че лица с по-напреднала ретинопатия прекарват значимо по-малко време в таргетните нива и че ретинопатията намалява с увеличението на TIR. (182)

Белгийско проучване също установява корелация на TIR с изявата на микросъдови усложнения, както и с честотата на хоспитализации по повод тежки хипогликемии и кетоацидози. (183)

Фигура 1. Прицелни стойности на TIR, TAR и TBR при различните популации пациенти със захарен диабет. (180)



Фигура 2. Насоки за прицелните стойности на TIR, TAR и TBR при възрастни пациенти със захарен диабет тип 1 и тип 2 и при по-възрастни и високорискови лица. (180)

Table 3—Guidance on targets for assessment of glycemic control for adults with type 1 or type 2 diabetes and older/high-risk individuals

	TIR		TBR		TAR	
Diabetes group	% of readings; time per day	Target range	% of readings; time per day	Below target level	% of readings; time per day	Above target level
Type 1*/type 2	>70%; >16 h, 48 min	70–180 mg/dL (3.9–10.0 mmol/L)	<4%; <1 h <1%; <15 min	<70 mg/dL (<3.9 mmol/L) <54 mg/dL (<3.0 mmol/L)	<25%; <6 h <5%; <1 h, 12 min	>180 mg/dL (>10.0 mmol/L) >250 mg/dL (>13.9 mmol/L)
Older/high-risk# type 1/type 2	>50%; >12 h	70–180 mg/dL (3.9–10 mmol/L)	<1%; <15 min	<70 mg/dL (<3.9 mmol/L)	<10%; <2 h, 24 min	>250 mg/dL (>13.9 mmol/L)

Each incremental 5% increase in TIR is associated with clinically significant benefits for individuals with type 1 or type 2 diabetes (26,27). *For age <25 years, if the A1C goal is 7.5%, set TIR target to approximately 60%. See the section CLINICAL APPLICATION OF TIME IN RANGES for additional information regarding target goal setting in pediatric management. #See the section OLDER AND/OR HIGH-RISK INDIVIDUALS WITH DIABETES for additional information regarding target goal setting.

В данни от клиничната практика се установява, че продължителното глюкозно мониториране в реално време е свързано с по-голям процент TIR и по-стабилен гликемичен контрол от флаш глюкозното мониториране. (184)

3. Противопоставяне или обединяване на двете технологии?

Редица проучвания си поставят за задача да отговорят на въпроса коя от новите технологии в лечението на захарния диабет - сензора за продължително глюкозно мониториране или

инсулиновата помпа - е от първостепенно значение и следва да бъде първата стъпка в терапевтичния подход. Голям мета-анализ, обхващащ данни от над 20 години заключва, че ПГМ и лечението с ИП поотделно значимо подобряват гликемичния контрол в сравнение с МИИ и самостоятелното проследяване на кръвната захар с глюкомер (Self Monitoring Blood Glucose – SMBG), но ПГМ има по-силен ефект върху глюкозната вариабилност от инсулиновите помпи. Друг мета-анализ установява и по-силен ефект на ПГМ за предотвратяване на острите усложнения на захарния диабет – тежките хипогликемии и диабетната кетоацидоза. (185)

Според голямо ретроспективно проучване употребата на продължително глюкозно мониториране осигурява значимо подобрение в нивото на HbA1c и понижава нуждата от хоспитализации в сравнение с SMBG, независимо от метода на приложение на инсулин. Авторите заключват също, че използването на сензори в комбинация с МИИ предлага подобни или по-големи терапевтични ползи без допълнителните икономически разходи, свързани с лечението с ИП. (186)

Становището за по-голямата значимост на ПГМ в сравнение с ИП се подкрепя и от други автори, като отново се посочва еквивалентност в групите ПГМ+ИП и ПГМ+МИИ и се извежда на преден план по-високата цена на лечението с инсулинова помпа. (187)

Независимо от сравненията на двете технологии, най-добри резултати по отношение на гликемичния контрол се установяват при наличие на адитивния им ефект и последователна оптимизация в метода на измерване на гликемията и на приложението на инсулин. Проучване върху дългосрочните ефекти от въвеждането на технологиите посочва спадане на HbA1c от 8.8% на 8% след започване на лечение с инсулинова помпа и допълнително понижение до 7.6% след добавяне на ПГМ, при проследяване в рамките на 9 години. Подобрението в гликемичния контрол е придружено от спадане в честотата на тежките хипогликемии. (188)

При анализ на нивото на HbA1c, честотата на тежките хипогликемии в комбинация с голям спектър от вторични крайни цели като TIR, качество на живот и удовлетвореност от лечението, проучванията еднозначно дават превес на комбинацията от инсулинова помпа и сензор за продължително глюкозно мониториране. (189) (190)

Скорошно ретроспективно проучване установява по-ниско ниво на гликирания хемоглобин, свързано с употребата на ПГМ и липса на разлика в нивото на HbA1c спрямо метода на доставка на инсулин при липса на ПГМ. Същевременно комбинацията от ПГМ и ИП в сравнение с МИИ+SMBG предоставя по-добри резултати по-отношение на гликемичния контрол. (191) (192)

Съществен е прогресът в областта на продължителната подкожна инсулинова инфузия по отношение на глюкозо-зависимите инсулинови доставки на базата на данните от сензор. В клиничната практика вече са налични инсулинови помпи, свързани с real-time CGM технология, което опосредства функция за преустановяване на инсулиновите доставки при хипогликемия (помпи тип low suspend) или дори още при предикция за рязко понижаване на нивото на кръвна захар (помпи тип predicted low suspend). От 2016г е налична и първата хибридна инсулинова затворена („closed-loop") система, при която контролен алгоритъм модулира доставката на инсулин на базата на нивото на глюкозната концентрация, измерена от сензора, посредством корекции в базалните дози, подаване на микроболуси или преустановяване на инсулиновото доставяне. На пациента е оставена задачата да изчислява въглехидратното съдържание на храната и да подава прандиалните болуси. Проучвания показват допълнително подобрение в гликемичния контрол, редукция в честотата на хипогликемиите и намаляване на глюкозната вариабилност при употреба на затворена система от инсулинова помпа свързана със сензор за продължително глюкозно мониториране и управляващ алгоритъм. (193) Вследствие на това на пациентите се осигурява по-добро качество на живот при намалени разходи за здравната система за лечение на острите и хроничните усложнения на захарния диабет. (194) Към момента вече са стартирани проекти за създаване на затворени хибридни системи с комбинирано хормонално подаване (инсулин и глюкагон; инсулин и амилин). (195)

При пациенти, които до момента не се използвали нито една от технологичните опции, в рандомизирано проучване стартирането на лечение с инсулинова помпа в хибриден затворен режим е довело до покачване на TIR от 69.3% на 85% при липса на промяна в контролната група на МИИ+SMBG. Същевременно времето под таргетни граници спада от

8.7% на 2.1%. Подобрения са отчетени също в нивото на HbA1c (спад с 0.6%) и в качеството на живот на пациентите. (196)

Проучване върху бременни жени, лекуващи се с инсулинови помпи отчита най-ниски нива на HbA1c без риск от хипогликемии при пациентките използващи помпи в затворен режим и с функцията за прекратяване на инсулиновите доставки при ниска захар или предиктивно. (197)

Еволюцията на технологичните системи и прогресивното автоматизиране на доставките на инсулин, достигайки до първите затворени системи, променят начина, по който се контролира захарен диабет тип 1 в днешно време.

III. Нови маркери за гликемичен контрол

До настоящия момент гликираният хемоглобин е класическият показател и „златен стандарт“ за оценка на гликемичния контрол при пациенти със захарен диабет с доказана пряка корелация с честотата и тежестта на хроничните усложнения на заболяването. Въпреки това той има известни ограничения и редица източници го посочват като ненадежден показател при пациенти с нарушения в червения кръвен ред (анемия, железен дефицит, хемоглобинопатия, хемолитични състояния), при пациенти с напреднало хронично бъбречно заболяване, както и при наличие на някои физиологични състояния като бременност. Друг съществен недостатък е, че той не отразява резки промени в ежедневния гликемичен контрол и не предоставя насоки за коригиране на терапевтичния режим. (177)
Тези недостатъци на гликирания хемоглобин (HbA1c) могат да се преодолеят с използването на някои нови маркери като гликиран албумин (ГА) и 1,5-анхидроглюцитол (1,5-АГ), които да се използват като допълнение към гликирания хемоглобин за цялостна оценка на гликемичния контрол или като приоритетни маркери при някои субпопулации пациенти. И двата маркера притежават предимства пред гликирания хемоглобин в посочените популации, при които гликираният хемоглобин е ненадеждан показател, тъй като нивата им не се повлияват от изброените патологични и физиологични състояния. Също така проучванията сочат, че ГА и 1,5-АГ като краткосрочни маркери за гликемичен

контрол са по-надеждни показатели за оценка на глюкозната вариабилност и по-точно отразяват постпрандиалните глюкозни нива. Рутинното изследване на гликиран албумин и 1,5-анхидроглюцитол би позволило да направим по-точна оценка на гликемичния контрол при пациентите със захарен диабет и по-коректно да съобразим необходимите терапевтични мерки. Също така провеждането на тези изследвания би дефинирало допълнителна рискова група по отношение на сърдечно-съдови и микроваскуларни усложнения, въпреки нивото на гликиран хемоглобин в референтни граници. (198) До момента не е налична информация в литературата по отношение на изследване на ГА и 1,5-АГ при пациенти на лечение с инсулинови помпи.

1. Гликиран хемоглобин - ограниченията в клиничната практика

Гликираният хемоглобин е стандартното изследване за оценка на гликемичния контрол при пациентите със захарен диабет като стойностите му корелират силно с микро- и макроваскуларните усложнения на захарния диабет.

Според международния консенсус за приложение на продължително глюкозно мониториране, ограниченията в интерпретирането на резултата на HbA1c са свързани с факта, че той отразява само средните нива на серумната глюкоза за последните 2-3 месеца, не отчита ежедневните хипер- и хипогликемии, ненадежден показател е при пациенти с нарушения в червения кръвен ред, както и по време на бременност. Също така не отразява резки промени в ежедневния гликемичен контрол и при повишени стойности не предоставя насоки за коригиране на терапевтичния режим. Употребата на HbA1c не се препоръчва при следните групи пациенти - пациенти с анемия, железен дефицит, хемоглобинопатии, хемолитични състояния, пациенти с напреднало хронично бъбречно заболяване и при бременни. Повишения алкохолен прием също интеферира с резултата за гликиран хемоглобин. (177)

Освен ненадежността при посочените групи пациенти, другият съществен недостатък на гликирания хемоглобин е, че той отразява средната глюкозна концентрация и не дава информация за глюкозните екскурзии - за хипо- и хипергликемиите, т.е за глюкозната вариабилност, която вече се разпознава като важен компонент и критерий за цялостния гликемичния контрол на пациентите със захарен диабет. (199)

Отново международният консенсус за употреба на ПГМ препоръчва при разлика между реалния HbA1c и изчисления на базата на средната глюкоза от продължителното глюкозно мониториране, да се използват и други методи за оценка на контрола като фруктозамин, гликиран албумин, както и приложението на сензори. Особено полезни се оказват тези допълнителни маркери при пациенти с резки промени в глюкозната хомеостаза, големи гликемични екскурзии, нарушения в червения кръвен ред и хронично бъбречно заболяване. (177)

2. Гликираният албумин като краткосрочен маркер за гликемичен контрол и предимства пред гликирания хемоглобин

Гликираният албумин е краткосрочен маркер за гликемичен контрол и е оценяван като алтернативен на гликирания хемоглобин показател за оценка на нивата на гликемиите. Притежава някои съществени предимства пред гликирания хемоглобин – нивата му не се влияят от анемичен синдром или хемолитични състояния, дава възможност за оценка и на глюкозната вариабилност. (199)

За разлика от гликирания хемоглобин, който се формира за около 120 дни, колкото е средният живот на еритроцита, гликираният албумин се формира за около 2 до 4 седмици. Този факт увеличава сензитивността му към бързи промени в глюкозните нива, които не могат адекватно да бъдат идентифицирани с изолирани измервания на кръвната захар. Тези характеристики правят гликирания албумин по-подходящ за отчитане на ефекта от стартиране на терапия при диабет, както и за контрол на дозата на прилаганите медикаменти или за промяна на лечението. (198) Нивото на гликирания албумин на четвърта седмица след терапевтична промяна корелира с нивото на гликиран хемоглобин на 12-тата седмица. (200)

Ензимната методика за анализ на показателя е лесна за изпълнение, с висока аналитична стойност и добра стандартизация. Гликираният албумин може да даде надежден резултат при клинични ситуации, които интерферират с нивата на гликирания хемоглобин, но нещо повече - физиологията на формиране на тези гликирани протеини осигурява приемущество за гликирания албумин за оценка на гликемичния контрол дори при отсъствие на интерфериращи фактори. (199)

Гликираният албумин притежава предимства и пред друг маркер - фруктозамин, тъй като последният отразява тоталната концентрация на гликирани серумни протеини, която може да флуктуира при различни системни заболявания. Същевременно гликираният албумин може да бъде представен като съотношение на гликиран към тотален албумин като така намалява интерференцията вследствие на промени в нивото на албумин. (201)

- ***Гликиран албумин и глюкозна вариабилност***

Данните от много източници потвърждават възможните ползи от измерването на гликиран албумин като маркер за глюкозна вариабилност. Екип, начело с Kazutomi Yoshiuchi провежда изследване, в което взимат участие 93 пациента със захарен диабет тип 1 и 75 пациента със захарен диабет тип 2. Те откриват по-добра корелация на гликирания албумин с честотата и обема на глюкозните екскурзии и постпрандиалните нива на кръвна захар в сравнение с гликирания хемоглобин. (202) Един анализ на Kunihiko Hashimoto и екип установява, че гликиран албумин корелира със средната плазмена глюкоза в по-голямата степен когато стойността й се покачва, отколкото непосредствено след спадане. (203)

- ***Гликиран албумин при пациенти с нарушения в червения кръвен ред***

Гликираният албумин може да бъде полезен маркер при пациенти с нарушения в червения кръвен ред. Изследване на японски екип проследява нивата на гликиран хемоглобин, гликиран албумин, 1,5-анхидроглюцитол и хемолитични маркери при 43 лица без установен захарен диабет, 28 от които с данни за хемолитичен процес и 15 човека, при които не се отчита хемолиза. Изследователите откриват силна корелация на HbA1c с хемолитичните маркери и снижение в нивото му спрямо субектите без хемолиза, поради което е заключено, че този показател няма клинична значимост при пациенти с хемолитични състояния, докато ГА и 1,5-АГ не са показали такава корелация и могат да служат за адекватна оценка на гликемичния контрол в тази популация. (204)

- ***Гликиран албумин при пациенти с напреднало ХБЗ***

Поради промяна в живота на еритроцитите и провеждането на терапия с еритропоетин гликираният хемоглобин не е обективен маркер за проследяване на гликемичния контрол при пациенти с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Проучване на екипа на Фредерик Е Вос използва продължително глюкозно мониториране, за да отчете обективността на

гликирания хемоглобин, ГА и фруктозамин при 25 пациента с диабетна нефропатия и ХБЗ IV и V степен (GFR <30 ml/min), сравнени с 25 пациента със захарен диабет без данни за ХБЗ. Резултатите сочат значимо понижени нива на гликирания хемоглобин при пациенти с ХБЗ в сравнение с контролната група при едни и същи средни нива на кръвна захар. Авторите установяват, че при напреднал стадий на хронично бъбречно заболяване гликирания албумин по-точно отразява гликемичния контрол в сравнение с фруктозамин и гликиран хемоглобин и би следвало да бъде маркер на избор при тези пациенти. (205)

Gan T и съавтори обобщават данни от 24 проучвания с общо 3928 пациента със захарен диабет и ХБЗ I-V степен, от които отново се потвърждава превъзходството на ГА пред HbA1c при пациенти с напреднало хронично бъбречно заболяване (IV-V степен). (206)

- ***Гликиран албумин и бременност***

По време на бременност, гликираният хемоглобин претърпява бифазни промени, като се отчитат снижени нива през I-ви и II-ри триместър и покачване през III-ти триместър. Обяснението на тези особености се крие в по-ниските нива на кръвна захар в началото на бременността, последвани от относителен железен дефицит. За разлика от гликирания хемоглобин, гликираният албумин не се влияе от железния дефицит, поради което в по-голяма степен отразява средните нива на гликемиите по време на бременност. (207) В кроссекционно проучване Pan et al проследяват нивата на гликиран хемоглобин и ГА при 713 бременни жени с отклонения в ОГТТ и откриват корелация между стойността на ГА и нивата на кръвна захар на гладно и на 120 минута в хода на теста. (208)

Работна група на Japanese Society of Diabetes and Pregnancy отчита корелация между неонаталните усложнения (неонатална хипогликемия, полицитемия и ARDS), както и честотата на макрозомия с нивата на гликиран албумин в края на бременността. Такава връзка не се открива със стойността на гликирания хемоглобин за същия период. Въз основа на това организацията препоръчва измерване на нивото на ГА с цел превенция на перинатални усложнения за майки и новородени. (209)

Във връзка с нуждата от адекватна оценка на гликемичните екскурзии по време на бременност е проведено проучване в Diabetes Care Center в Индия, където са проследявани 30 пациентки с гестационен диабет и 30 бременни жени с нормален глюкозен толеранс като

са измервани нивата на кръвна захар на гладно, постпрандиално, както и стойностите на феритин, гликиран албумин и гликиран хемоглобин на всеки 2 седмици до 37 г.с. При непостигане на таргетни за срока на бременността нива на кръвна захар е инициирана терапия с инсулин. Установено е, че гликираният албумин реагира по-рано от HbA1c и е по-добър индикатор за гликемичен контрол при бременни с гестационен диабет. (210)

- ***Гликиран албумин и усложнения на захарния диабет***

Много проучвания сочат, че гликираният албумин има добра диагностична точност и силно корелира с микроваскуларни усложнения на захарния диабет. (199)

Selvin и съавтори анализират данните на 1600 лица, фигуриращи в американско проучване за изучаване на рисковите фактори за атеросклероза и откриват корелация между нивата на гликиран албумин и фруктозамин при пациенти с диабет и наличието на албуминурия, ХБЗ и ретинопатия. (211) Същият екип обобщава резултатите на 12 306 лица от същото проучвване, проследявани в продължение на 20 години и открива сходна степен на значимост на гликирания албумин и фруктоазмин с гликирания хемоглобин за предикция на появата на ретинопатия и ХБЗ при пациенти със ЗД. (212) Такава корелация е демонстрирана между ГА и гликиран хемоглобин и по отношение на коронарна болест на сърцето, мозъчно-съдова болест, сърдечна недостатъчност и смърт. (213)

Екипът на Nathan от университета в Харвард използва данни от проучванията DCCT и EDIC, за да оценят връзката между нивото на гликирания албумин и хроничните усложнения при захарен диабет тип 1. Установена е силна корелация на ГА и HbA1c с изявата на ретинопатия и нефропатия след проследяване в продължение на 6.5 години. Не се установява корелация между гликирания албумин и сърдечно-съдови заболявания. (214) В по-малко проучване, включващо 154 души, проследявани в продължение на 2.8 години, прогресията към нефропатия корелира само с нивото ГА, но не и със стойността на HbA1c. (215) Китайски екип установява по-силна връзка на гликирания албумин с диабетната полиневропатия, отколкото с гликирания хемоглобин. (216)

- ***Гликиран албумин и сърдечно-съдово заболяване при лица без захарен диабет***

Проучване на китайски екип, начело с Xiaojing Ma върху 272 лица, на които е проведена коронарография, изследва връзката на гликирания хемоглобин, гликирания албумин и 1,5-

АГ с наличието и степента на развитие на коронарна болест на сърцето. Въпреки, че при пациенти с налични коронарни стенози и трите показателя са демонстрирали значима корелация – повишени стойности на HbA1c и ГА и понижена стойност на 1,5-АГ, резултатите посочват гликирания албумин като най-силно свързан с изявата на коронарна болест на сърцето. Нещо повече – измерването на нивото на ГА в популация с висок риск от атеросклероза е определено като полезно за ранно диагностициране на сърдечно-съдови заболявания и е коментирано като независим рисков фактор за развитието им. (217)

Като обобщение, гликираният албумин може да бъде използван като маркер за средна гликемия и също така за оценка на глюкозната вариабилност и постпрандиалните глюкозни нива с по-голяма надеждност и точност от гликирания хемоглобин.

3. 1,5-анхидроглюцитол – показател за бърза и надеждна оценка на глюкозната вариабилност

Различните биохимични маркери за оценка се различават по това за какъв период от време получените резултати отразяват глюкозната концентрация. Случайни глюкозни измервания показват „застинал кадър“ на нивото на кръвна захар, но не отразяват стабилността на гликемичния контрол или гликемичните екскурзии. Гликираният хемоглобин и измерванията на фруктозамин отразяват осреднени стойности на гликемията през последните 2-3 месеца или 2-3 седмици респективно. Поради по-бавната скорост на реакция на тези показатели към промени в глюкозната хомеостаза, може да се стигне до закъснения в промяна на терапията. Поради това при контрола на захарния диабет е необходим маркер, който да отговаря бързо и значимо на промени в глюкозната концентрация, който е метаболитно стабилен и демонстрира слаба биологична вариабилност. На тези изисквания отговаря монозахаридът 1,5-анхидроглюцитол (1,5-АГ), който се намира в почти всички храни, резорбира се от храната през интестиналната лигавица и се доставя до всички органи и тъкани. След филтрацията си в гломерулите на бъбрека, 99.9% от филтрирания 1,5-АГ се реабсорбира в проксималния тубул на бъбрека. Реабсорбцията му се блокира напълно от глюкозурията, която е следствие от повишени нива на кръвна захар, поради което концентрацията му в кръвта намалява при състояние на хипергликемия (над 10 ммол/л) и се нормализира в рамките на две седмици при отсъствие на хипергликемия. Поради това

серумните концентрации на 1,5 АГ са редуцирани при пациенти с хипергликемия спрямо еугликемични пациенти (218).

Също така се отчита постепенно нормализиране на нивата на 1,5-АГ при пациенти инициращи антидиабетна терапия като изследвания показват, че измерването на 1,5-АГ отразява гликемичния статус за период от 48 часа до 2 седмици. (219)

Проведено е изследване на японски екип, начело с Yamanouchi и съавтори, при което 56 пациента със захарен диабет се проследяват за срок от 4 седмици след инициация на антидиабетна терапия, като след края на четирите седмици половината от участниците продължават терапията, а другата половина преустановяват приема. Резултатите показват бързо покачване на нивата на 1,5-АГ и сигнификантна разлика с изходните стойности след 2 седмици проследяване. След прекратяване на приема на медикаментите стойностите на 1,5-АГ рязко се снижават и резултатите на шеста седмица от проследяването сигнификантно се различават от показателите на тези, които продължават терапията. Резултати от изследване на фруктозамин и гликиран хемоглобин демонстрират по-слаба реакция в нивата им вследствие на лечението през първите 4 седмици. Нивата на фруктозамин показват реакция след преустановяване~~то~~ на лечението между 4-та и 6-та седмица, докато стойността на гликирания хемоглобин е без сигнификантна промяна. Изследването демонстрира бърз и значим отговор на 1,5-АГ след започване на прием на антихипергликемични медикаменти. Въз основа на точното и бързо определяне на малки промени в нивата на гликемиите е заключено, че показателят е подходящ за проследяване с цел подобряване на гликемичния контрол. (220)

Проучване на McGill и съавтори проследява 77 пациенти с изходен субоптимален контрол, дефиниран като HbA1c >7%. Всеки от пациентите е получил модификация в терапията си, включваща допълнително обучение, промяна в дозата на медикамент или добавяне на нов медикамент, с цел понижаване на HbA1c с над 1%. Изходно, 2, 4 и 8 седмици след старта на терапията са изследвани 1,5-АГ, HbA1c и фруктозамин, както и са провеждани случайни измервания на кръвна захар. Резултатите подкрепят японските проучвания, сочейки подобрение в нивата на 1,5-АГ, фруктозамин и серумни нива на глюкоза на втората седмица от проследяването, докато HbA1c не показва сигнификантна промяна до 4-та

седмица. Отчита се също добра корелация на 1,5-АГ с нивата на гликирания хемоглобин, с обема на глюкозните екскурзии и по-конкретно с постпрандиалните хипергликемии. (221)

Данните за връзка на 1,5-АГ с краткосрочната глюкозна вариабилност се подкрепят и от други изследвания като се установени корелации със SD, средната амплитуда на глюкозната екскурзия (MAGE) и постпрандиалната хипергликемия. (222)

Проучване на Dungan си поставя за цел изследване на връзката между 1,5-АГ и постпрандиалната хипергликемия, използвайки сензори за продължително глюкозно мониториране при пациенти със субоптимален контрол на захарния диабет. В проучването са взели участие пациенти с тип 1 и тип 2 ЗД и HbA1c между 6.5 и 8%. Изследвани са нивата на средна глюкоза, средна постпрандиална глюкоза съотнесени към 1,5-АГ, фруктозамин и HbA1c изходно, на 4-ти и 7-ми ден. Резултатите сочат, че 1,5-АГ отразява постпрандиалните глюкозни екскурзии с по-голяма чувствителност от HbA1c или фруктозамин и може да бъде полезен маркер в комбинация с HbA1c за гликемичен контрол при пациенти със субоптимален гликемичен контрол. Като насоки за клиничната практика са предложени комбинирани изследвания на HbA1c – за оценка на цялостния гликемичен контрол и 1,5-АГ за определяне на постпрандиалния контрол. В случай на висок HbA1c и стойност на 1,5-АГ в референтни граници е удачно с терапията да се таргетират препрандиалните гликемии и респективно при нисък 1,5-АГ - да се наблегне на постпрандиалния контрол. (223)

- ***1,5-анхидроглюцитол и сърдечно-съдов риск***

Постпрандиалната хипергликемия е доказан рисков фактор в развитието на коронарната съдова болест и на сърдечно-съдови инциденти. Серумния 1,5-анхидроглюцитол е маркер за краткосрочните постпрандиални глюкозни екскурзии. Ниските серумни нива на 1,5-АГ са свързани с развитието на коронарна съдова болест. Нещо повече, пациенти с руптурирала коронарна плака имат по-ниски нива на 1,5-АГ, по-дълга давност на захарния диабет, по-висок гликиран хемоглобин и средна кръвна захар. В многофакторен анализ 1,5-АГ е идентифициран като самостоятелен предиктор и рисков фактор за остър коронарен синдром, вероятно поради връзката на постпрандиалните глюкозни екскурзии с патогенезата на руптурата на съдовата плака. (224)

Друго проучване върху 388 пациенти с гликиран хемоглобин под 7%, преживяли остър коронарен синдром открива значимо по-ниски нива на 1,5-АГ при пациентите с летален изход в рамките на 4-годишен период след инцидента спрямо групата на оцелелите. Изследователите заключват, че 1,5-АГ се явява предиктор за дългосрочна сърдечно-съдова смъртност дори при постигнато таргетно ниво на гликирания хемоглобин. (225)

Shiga и екип от Япония откриват в 1,5-АГ потенциал като маркер за риск от исхемичен мозъчен инсулт и транзиторни исхемични атаки, но единствено при добре контролиран захарен диабет. (226)

- ***1,5-АГ и диабетна нефропатия***

Въпреки липсата на достатъчно проучвания, има някои първоначални данни за връзка на ниските нива на 1,5-АГ като маркер за гликемичен контрол с развитието на терминална бъбречна недостатъчност. (227)

4. **Крайни продукти на гликирането (AGEs)**

В рамките на 4-годишен период е изследвана също прогресията на автофлоуересценцията (sAF) като маркер за отлагането на крайни продукти на гликирането (AGEs) в кожата - друг дългосрочен маркер за гликемичен контрол. Установява се, че ИП се явява протективен фактор, забавящ процеса на отлагане на крайните продукти, докато снижената гломерулна филтрация е значимо свързана с по-бързото им натрупване. Счита се, че покачването на sAF и AGEs в кожата е свързано с развитието на диабетна нефропатия. (228)

5. **Микро-РНКи**

През последното десетилетия, микро-РНКите получават особено внимание като потенциален участник в патогенезата на диабетните микросъдови усложнения. Натрупват се данни за участието им в ключови патогенетични процеси като фиброза, апоптоза, възпаление и ангиогенеза. Нещо повече - клинични изпитвания изучават микро-РНКи като потенциални неинвазивни маркери за микросъдови усложнения. (229) Едно проучване установява, че 11 микро-РНКи, свързани с диабетните съдови усложнения са с понижена експресия при пациенти на лечение с инсулинова помпа в сравнение с МИИ. Авторите отчитат също редукция в глюкозната вариабилност. (230)

IV. Бъдеще на технологиите за лечение на захарен диабет тип 1

В допълнение към алгоритмите за глюкозо-зависимо подаване на инсулин се работи и върху биологичен подход, свързан с инкапсулирани панкреасни островни клетки, чийто капсули пропускат единствено малки молекули като инсулин и глюкоза, но не допускат преминаване на имунни клетки и антитела, поради което не би се налагало имуносупресивно лечение за пациентите, на които са имплантирани. Друг биологичен експеримент е свързан с инкапсулиран инсулин в глюкозо-зависими полимерни везикули или в хидрогелове в импланти или трансдермални лепенки. Тези полимери са компактни по време на хипо- и нормогликемия, но при хипергликемия в тях настъпват структурни промени и стават пропускливи за инсулина. Провеждат се експерименти с цел молекулярна модификация на инсулина, включваща въвеждане на глюкозо-зависима компонента към молекулата му. Друга посока за повлияване на инсулиновото действие се търси в опита да се подава инсулин подкожно или в кръвообращението под формата на неактивни комплекси, чието освобождаване и активиране се стимулира от хипергликемия. (231) Налице е и първият бързодействащ инхалаторен инсулин. (232)

Обобщение

При пациенти, преминали на лечение с инсулинова помпа, освен подобрение в нивото на гликирания хемоглобин спрямо стойността му на фона на терапия с многократни инсулинови инжекции, е наблюдавано и намаление на глюкозната вариабилност, която се посочва като независим рисков фактор за развитие на сърдечно-съдови и микросъдови усложнения на захарния диабет. Установено е и съществено намаление на честотата и тежестта на хипогликемиите, както и подобрение на качеството на живот на пациентите. Най-големите предимства на лечението с инсулинови помпи са наблюдавани при определени популации – бременни жени и деца, както и пациенти с по-висок изходен гликиран хемоглобин и по-голяма честота на хипогликемии. Налице са и някои изследвания, които не са откриили значими ползи от лечението с инсулинови помпи, дори

е отчетено повишение на леките хипогликемии, случаите на ДКА, и влошено качество на живот при повишени икономически разходи за пациента и здравната система. Въпреки това може да се заключи, че навлезлите в диабетологията технологии съществено подобряват и улесняват контрола на заболяването на много хора със захарен диабет тип 1, и подпомагат медицинските специалисти в оценката на гликемичния контрол и вземането на терапевтични решения.

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,

отношение албумин/креатинин (ACR), гломерулна филтрация (eGFR), 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

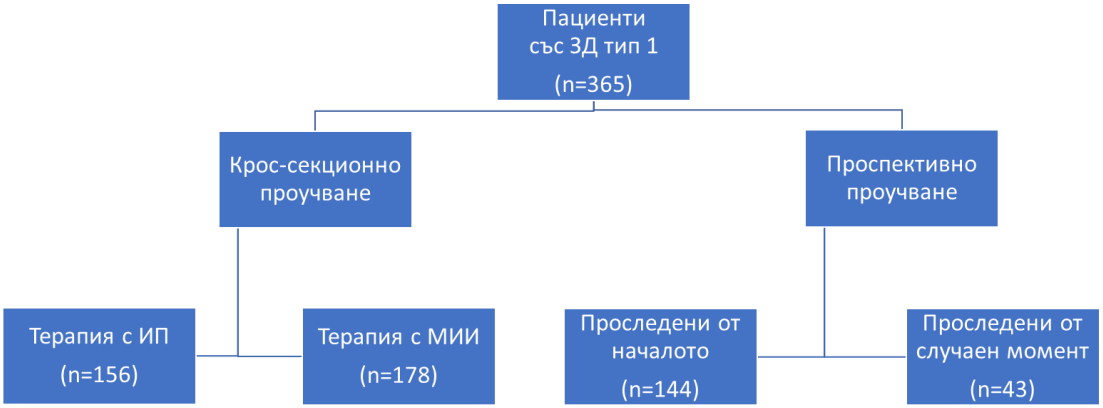
МАТЕРИАЛ

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 провеждата инсулинова терапия и момента, от който са проследени е представено на фигури 3 и 4.

Фигура 3. Разпределение на пациентите, включени в проучванията спрямо вида на провеждата терапия



Фигура 4. 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**

С цел по-прецизно сравнение са проведени анализи след уеднаквяване на групите по отношение на брой, пол, възраст и давност на захарния диабет. Проведени са 3 поданализа: 1. Сравнение на пациентите, започнали лечението си с инсулинова помпа в нашия център спрямо пациентите на многократни инсулинови инжекции 2. Сравнение на пациенти, проследени от случаен момент на лечение с ИП спрямо МИИ 3. Сравнение на данните от последното проследяване на пациенти, започнали терапия с инсулинова помпа в нашия център спрямо тези, които се проследяват в нашия център от по-късен момент. Основните характеристики на участниците от посочените анализи са представени на таблици 2, 3, 4.

Таблица 2. Основни характеристики на пациентите проследени от началото спрямо МИИ

Параметър:	**Лечение с ИП – проследени от поставянето (n=43)**	**МИИ (n=43)**	**p**
Възраст (години)	32.67 ±10.6	32.8 ±11.8	p=0.954
Пол (мъжки/женски)	11/32	11/32	p=1.0
Давност на захарния диабет (години)	17.9 ±7.99	17.23 ±9.02	p=0.715
Давност на терапията (месеци)	31 (22-40)	108 (72-144)	**p<0.0001**

Таблица 3. Основни характеристики на пациентите проследени от случаен момент спрямо МИИ

Параметър:	**Лечение с ИП – проследени от случаен момент (n=43)**	**МИИ (n=43)**	**p**
Възраст (години)	32.12 (±11.6)	32.8 (±11.8)	p=0.783
Пол (мъжки/женски)	11/32	11/32	p=1.0
Давност на захарния диабет (години)	17.9 (±8.09)	17.23 (±9.02)	p=0.688
Давност на терапията (месеци)	74 (59-108)	108 (72-144)	**p=0.017**

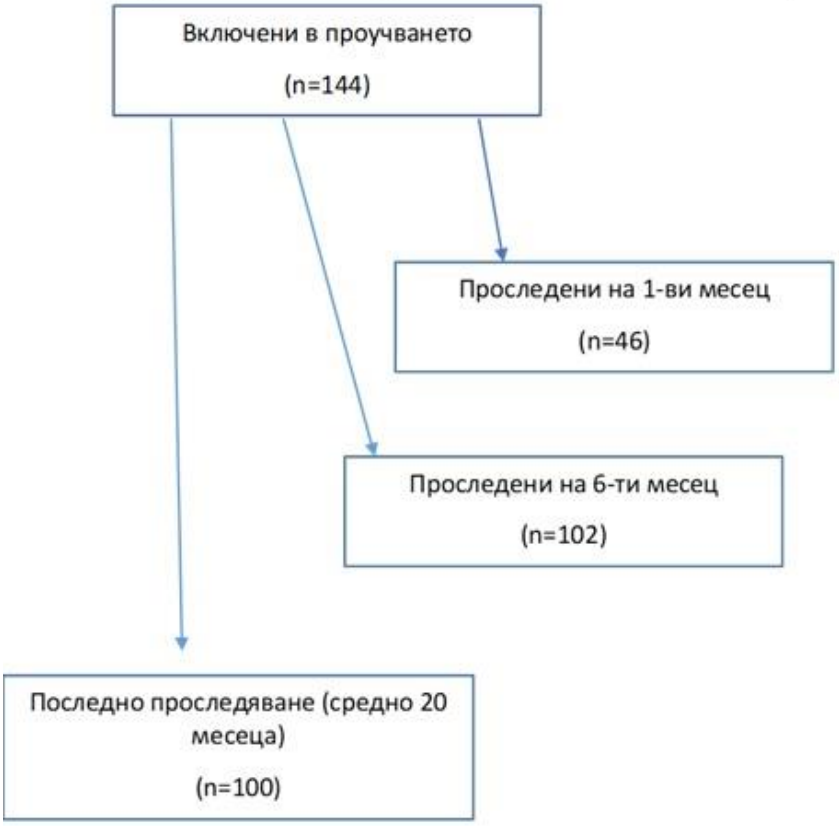
Таблица 4. Основни характеристики на пациентите, започнали терапия с инсулинова помпа в нашия център спрямо тези, които се проследени от случаен момент

Параметър:	**Лечение с ИП – проследени от поставянето (n=43)**	**Лечение с ИП – проследени от случаен момент (n=43)**	**p**
Възраст (години)	32.6 (±10.7)	32.1 (±11.6)	p=0.817
Пол (мъжки/женски)	11/32	11/32	p=1.000
Давност на захарния диабет (години)	17.90 (±7.9)	17.98 (±8.09)	p=0.968
Давност на терапията (месеци)	24 (18-35)	74 (59-108)	**p<0.0001**

II. 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 терапита 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-ра седмица, 1-ви месец, 6-и месец и при последната визита (средно 20 месеца). Групите на проследените участници на различните интервали са онагледени на Фигура 5. 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 6. Резултатите на двете групи са анализирани поотделно. Основните характеристики на участниците в проспективния анализ са показани на таблици 5 и 6.

Фигура 5. Участници проследени от поставянето на инсулиновата помпа.



Фигура. 6 Проследяване на всички участници с инсулинова помпа, включени в проучването

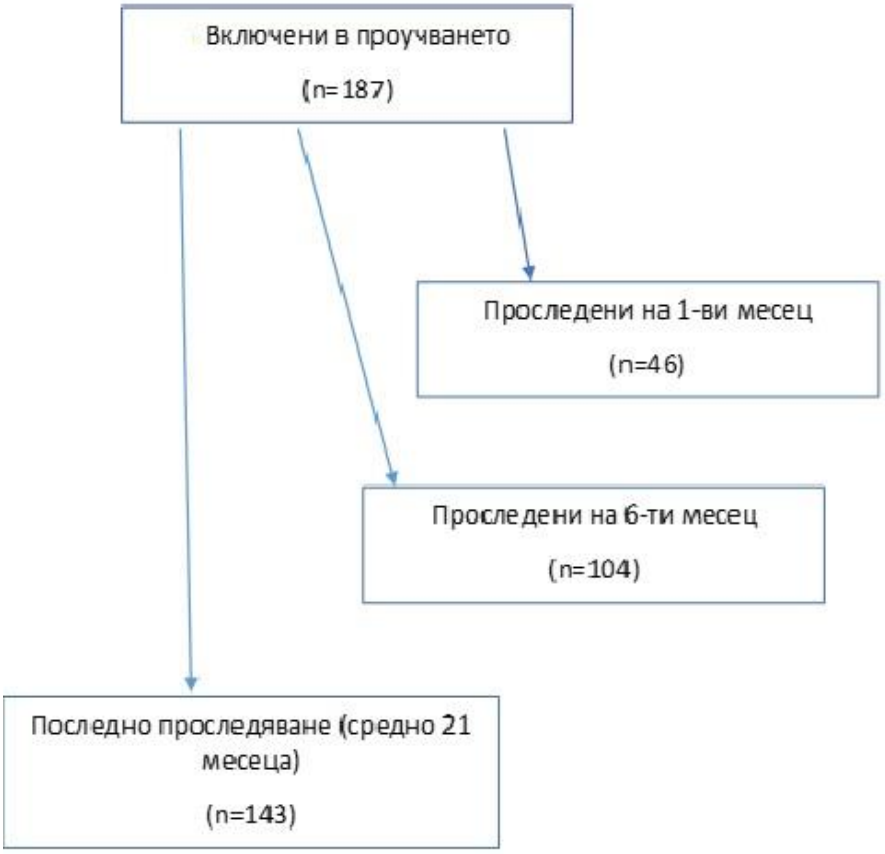


Таблица 5. Основни характеристики на пациентите, проследени от началото на лечението с инсулинова помпа

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

Таблица 6. 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. Въпросникът се състои от 8 въпроса, оценяващи честотата и субективните усещания на пациента по време на хипогликемичен епизод. Изчислява се

резултат от 0 до 7 точки на базата на отговорите на въпросите. Резултат ≥4т. предполага нарушен усет 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 – един от най-разпространените въпросници за оценка на субективното психологическо здраве за клинични и изследователски цели в ендокринологията, разработен в хода на голямо европейско проучване в сферата на захарния диабет. С висока клинична значимост, използва се за оценка на желани и нежелани ефекти от провеждано лечение като някои проучвания сочат 93% чувствителност и 83% специфичност за откриване на депресия. Въпросникът се състои от 5 въпроса в сферите – настроение, виталност и проява на интереси. Оценките са по 6-степенна Ликертова скала като по-високият резултат означава по-добро качество на живот. Резултатът от отговорите на анкетираните е в интервала между 0 и 25 точки, това число се умножава по 4 за изчисляване на финалния резултат – от 0 до 100 точки. Резултат от 0 до 28 точки отговаря на ниско качество на живот, от 28 до 50 точки – средно високо, над 50 точки – високо качество 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 - създаден от Radloff през 1977, състои се от 20 въпроса, базира се на собствената оценка на анкетираните за наличието на депресивни усещания. Въпросите се класифицират в 8 сфери: дисфория, анхедония, загуба на апетит, нарушения в съня, нарушения в когницията/концентрацията, чувство на вина, чувство на умора, ажитираност. Оценяването се извършва като се калкулира 1 точка за отговор във втората колона на въпросника, 2 точки за третата колона, 3 точки за четвъртата колона. За някои от въпросите оценяването е обърнато предвид позитивния им характер. Възможният резултат е в интервала между 0 и 60 точки като по-големият резултат индицира наличието на повече симптоматика. Резултат ≥16 точки означава наличие на депресивна симптоматика.

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) – измерването е направено в хоризонталната равнина, намираща се по средата между долния ръб на 12-то ребро и горния ръб на илиачните гребени
- измерване на артериалното налягане при стандартни условия - двукратно в седнало положение с ръчен сфингоманометър с 5-минутен интервал между отделните измервания
- неврологичен статус – инспекция на кожата на стъпалата за наличие на суха кожа, фисури, хиперкератозни участъци, язви, деформации; изследване на усет за допир и натиск с 10г монофиламент; усет за болка с тест с убождане; вибрационен усет с камертон по Rydel-Seiffer 128Hz, термочувствителност; перонеална мускулна слабост с екстензия на пръстите на долните крайници; и сухожилно надкостни рефлекси (коленен и ахилов).

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), с обхват на теста 0-40 mmol/l (след допълнително разреждане 0-400 mmol/l) и аналитична чувствителност 0.03 mmol/l.
- 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) с холестерол естераза, холестерол оксидаза и 4-аминотриптамин, с обхват на теста 0-18.1 mmol/l (след допълнително

разреждане 0-181 mmol/l) (Roche Diagnostics). 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), с обхват на теста 0-10 mmol/l (след допълнително разреждане 0-100 mmol/l) и аналитична чувствителност 0.04 mmol/l.

- hsCRP – измерен е високочувствителен С-реактивен протеин по имунотурбидиметричен усилен от частици метод (CRP-Latex) (Roche Diagnostics), с коефициенти на вариация intra-assay
- 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 без пиридоксал-фосфат, с обхват на теста 2-700 U/l (след допълнително разреждане 2-7000 U/l), ГГТ - по ензимен колориметричен метод с обхват на теста 3-1200 U/l (след допълнително разреждане 3-13200 U/l), алкална фосфатаза - по ензимен колориметричен метод, с обхват на теста 2-1200 U/l (след допълнително разреждане 2-6000 U/l)
- Креатинин - определен е по колориметричен кинетичен ензимен метод по Jaffe, с обхват на теста 5-2700 umol/L.
- Отношение албумин:креатинин (ACR) – измерено е в средна порция първа сутрешна урина по имунотурбидиметричен метод (Roche Diagnostics). Пробата е взета сутрин преди 9.00 ч. и участниците не са извършвали тежки физически упражнения 24 часа преди изследването.
- Гликиран албумин - ELISA метод
- 1,5-анхидроглюцитол – ELISA метод

4. **Индиректно изчислени показатели**
   - Средна кръвна захар, SD, коефициент на вариабилност (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

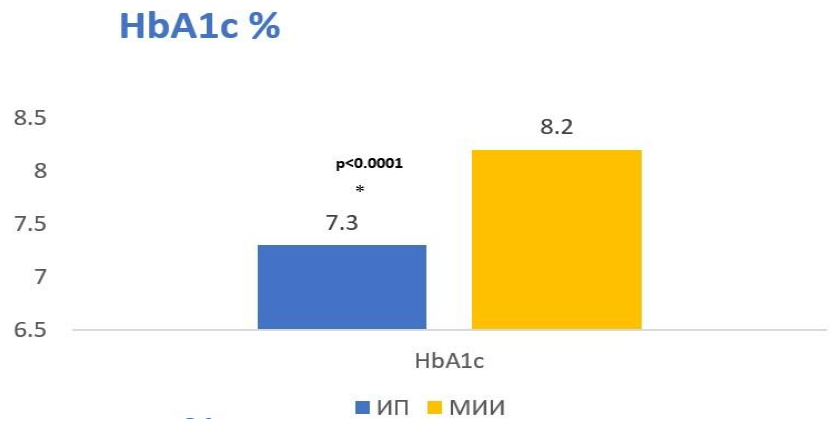
I. Крос-секционно проучване

1. Резултатите от сравнението между пациентите на лечение с инсулинова помпа спрямо МИИ са представени в таблици 7, 8, 9, 10, 11, 12.

Таблица 7. 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 7. Сравнение на стойностите на HbA1c при пациентите на лечение с ИП спрямо МИИ.



Фигура 8. Сравнение на стойностите на CV% при пациентите на лечение с ИП спрямо МИИ.



Таблица 8. Сравнение на маркерите за гликемичен контрол при пациентите, които не използват сензори за продължително глюкозно мониториране на лечение с ИП спрямо МИИ

Параметър:	**Лечение с ИП без ПГМ (n=81)**	**МИИ без ПГМ (n=168)**	**p**
HbA1c (%)	7.7 (6.6-8.5)	8.6 (7.4-9.6)	**p<0.0001**
CV (%)	26 (±9.5)	35 (±11.5)	**p<0.0001**
Хипогликемии **Честота (% от пациентите)** - **Няма** - **1-3 в месеца** - **Една в седмицата** - **2-3 на седмица** - **4-5 на седмица** - **Почти всеки ден**	 5 (5%) 23 (27.8%) 20 (25%) 18 (22.5%) 7 (8.8%) 8 (10%)	 13 (7.7%) 42 (25%) 27 (16.1%) 17 (10.1%) 25 (14.9%) 44 (26.2%)	**p=0.036**

Таблица 9. 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 **Честота (% от пациентите)** - **Няма** - **1-3 в месеца** - **Една в седмицата** - **2-3 на седмица** - **4-5 на седмица** - **Почти всеки ден**	 4 (2.7%) 35 (24.8%) 39 (26.7%) 38 (26%) 7.5 (7.7%) 11 (11.2%)	 13 (7.6%) 42 (24.7%) 27 (15.9%) 16 (9.4%) 26 (15.3%) 46 (27.1%)	**p<0.0001**
Тежки хипогликемии (% от пациентите) - **Няма** - **Една** - **Повече от две** - **Хипогликемична кома**	 109 (76.2%) 18 (12.6%) 16 (11.2%) 0 (0%)	 129 (75.9%) 15 (8.8%) 21 (12.4%) 5 (2.9%)	p=0.065
Усет към хипогликемии (запазен/редуциран % от пациентите)	120 (87.6%)/ 17 (12.4%)	87 (91.3%)/ 8 (8.4%)	p=0.394
Кетоацидози - **Няма** - **Една** - **2-3** - **Над 4**	 134 (94.4%) 7 (4.9%) 1 (0.7%) 0 (0%)	 146 (85.9%) 12 (7.1%) 2 (5.9%) 2 (1.2%)	**p=0.014**

Таблица 10. 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 11. 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 (U)	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 12. 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 на лечение с инсулинова помпа, които са проследени от началото на терапията спрямо МИИ са представени в таблици 13, 14, 15, 16, 17 Групите са уеднаквени по пол, възраст и давност на захарния диабет.

Таблица 13. Сравнение на маркерите за гликемичен контрол при пациентите на лечение с ИП, проследени от началото спрямо МИИ

Параметър:	**Лечение с ИП (n=43)**	**МИИ (n=43)**	**p**
HbA1c (%)	7.3 (6.6-7.9)	8.1 (7.5-10)	**p<0.0001**
Средна кръвна захар (mmol/l)	7.3 (6.6-8.5)	9.3 (8.3-10.6)	**p<0.0001**
SD	1.66 (1.31-2.10)	3.27 (2.51-3.94)	**p<0.0001**

CV (%)	25.7 (±9.4)	35.3 (±10.0)	**p<0.0001**
AGEs	2.01 (±0.36)	2.35 (±0.51)	**p=0.007**

Таблица 14. Сравнение на честотата на острите усложнения на захарния при пациентите на лечение с ИП, проследени от началото спрямо МИИ

Параметър:	**Лечение с ИП (n=43)**	**МИИ (n=43)**	**p**
Хипогликемии			**p=0.012**
Честота (% от пациентите)			
- **Няма**	2 (4.7%)	4 (9.3%)	
- **1-3 в месеца**	8 (18.6%)	11 (25.6%)	
- **Една в седмицата**	17 (39.5%)	5 (11.6%)	
- **2-3 на седмица**	10 (23.3%)	6 (14.0%)	
- **4-5 на седмица**	2 (4.7%)	7 (16.3%)	
- **Почти всеки ден**	4 (9.3%)	10 (23.3%)	
Тежки хипогликемии (% от пациентите)			**p=0.019**
- **Няма**	38 (88.4%)	29 (67.4%)	
- **Една**	4 (9.3%)	4 (9.3%)	
- **Повече от две**	1 (2.3%)	9 (20.9%)	
Хипогликемична кома	0 (0%)	1 (2.3%)	
Усет към хипогликемии (запазен/редуциран % от пациентите)	38 (88.4%)/ 5 (11.6%)	25 (92.6%)/ 2 (7.4%)	p=0.699
Кетоацидози			p=0.467
- **Няма**	41 (95.3%)	38 (88.4%)	
- **Една**	1 (2.3%)	1 (2.3%)	
- **2-3**	1 (2.3%)		

- **Над 4**	0 (0%)	3 (7%) 1 (2.3%)	

Таблица 15. Сравнение на качеството на живот и скалата за депресия при пациенти на лечение с ИП, проследени от началото спрямо МИИ

Параметър:	**Лечение с ИП (n=43)**	**МИИ (n=43)**	**p**
Качество на живот (брой точки)	68.33 (±19.9)	64.7 (±16.9)	p=0.428
Скала за депресия (брой точки)	9.54 (±8.4)	8.72 (±4.03)	p=0.844

Таблица 16. Сравнение на метаболитни показатели при пациенти на лечение с ИП, проследени от началото спрямо МИИ

Параметър:	**Лечение с ИП (n=43)**	**МИИ (n=43)**	**p**
Базална инсулинова доза (U)	19 (15.0-23.8)	24 (15-28)	p=0.194
ИТМ (кг/м^2)	23.3 (21.1-26.8)	22.1 (20.4-24.9)	p=0.394
Талия (см)	77.5 (70.0-89.0)	79.0 (72.0-89.0)	p=0.705
Общ холестерол (mmol/l)	4.54 (±0.97)	4.90 (±0.99)	p=0.092
HDL холестерол (mmol/l)	1.57 (1.29-1.85)	1.44 (1.30-1.78)	p=0.140
LDL холестерол (mmol/l)	2.75 (±0.75)	2.99 (±0.88)	p=0.194
Триглицериди (mmol/l)	0.7 (0.57-0.96)	0.95 (0.70-1.60)	**p=0.023**
АЛАТ (U/l)	12 (10.1-18.0)	20 (14.0-26.0)	**p=0.001**
АСАТ (U/l)	15 (13-18)	15 (11-18)	p=0.676
ГГТ (U/l)	11 (8.4-14.0)	17 (13-23)	**p=0.001**

Пикочна киселина (µmol/l)	233 (165-270)	211 (163-243)	p=0.299
CRP (mg/l)	0.93 (0.33-1.85)	2.60 (1.49-3.57)	**p=0.009**
Креатинин (µmol/l)	65 (55-76)	60 (52-78)	p=0.400
ACR (mg/mmol)	0.6 (0.4-0.94)	0.73 (0.5-2.6)	p=0.231
eGFR (ml/min/1.73m^2)	113 (98-124)	115 (99-123)	p=0.527
Артериална хипертония (да/не)	9 (20.9%)/ 34 (79.1%)	8 (18.6%)/ 35 (81.4%)	p=1.000
Дислипидемия (да/не)	21 (48.8%) 22 (51.2%)	24 (55.8%) 19 (44.2%)	p=0.666
Метаболитен синдром (да/не)	4 (9.3%) 39 (90.7%)	5 (11.6%) 38 (88.4%)	p=1.000
Сензор (да/не)	19 (45.2%) 23 (54.8%)	2 (4.7%) 41 (95.3%)	**p<0.001**

Таблица 17. Сравнение на честотата на хроничните усложнения на захарния диабет при пациенти на лечение с ИП, проследени от началото спрямо МИИ

Параметър:	**Лечение с ИП (n=43)**	**МИИ (n=43)**	**p**
Диабетна полиневропатия	33 (76.7%)	30 (69.8%)	p=0.627
Диабетна ретинопатия	20 (46.5%)	15 (35.7%)	p=0.380
Диабетна нефропатия	5 (11.6%)	8 (18.6%)	p=0.549
Диабетна макроангиопатия	3 (7.0%)	2 (4.7%)	p=0.100

3. Резултатите от сравнението между пациентите на лечение с инсулинова помпа, които са проследени от случаен момент спрямо МИИ са представени в таблици 18, 19, 20, 21, 22. Групите са уеднаквени по пол, възраст и давност на захарния диабет.

Таблица 18. Сравнение на маркерите за гликемичен контрол при пациентите на ИП терапия, проследени от случаен момент спрямо МИИ

Параметър:	**Лечение с ИП (n=43)**	**МИИ (n=43)**	**p**
HbA1c (%)	7.5 (6.9-8.3)	8.1 (7.5-10)	**p=0.002**
Средна кръвна захар (mmol/l)	7.8 (±1.32)	9.52 (±2.02)	**p<0.0001**
SD	2.17 (1.43-2.55)	3.27 (2.51-3.94)	**p<0.0001**
CV (%)	26.8 (±9.4)	35.3 (±10.0)	**p<0.0001**
AGEs	2.15 (±0.62)	2.35 (±0.51)	p=0.232

Таблица 19. Сравнение на честотата на острите усложнения на захарния при пациентите на лечение с ИП, проследени от случаен момент спрямо МИИ

Параметър:	**Лечение с ИП (n=43)**	**МИИ (n=43)**	**p**
Хипогликемии **Честота (% от пациентите)**			**p=0.038**
- **Няма**	1 (2.3%)	4 (9.3%)	
- **1-3 в месеца**	11 (25.6%)	11 (25.6%)	
- **Една в седмицата**	13 (30.2%)	5 (11.6%)	
- **2-3 на седмица**	11 (25.6%)	6 (14.0%)	
- **4-5 на седмица**	2 (4.7%)	7 (16.3%)	
- **Почти всеки ден**	5 (11.6%)	10 (23.3%)	

Тежки хипогликемии (% от пациентите) - **Няма** - **Една** - **Повече от две** **- Хипогликемична кома**	 32 (74.4%) 6 (14.0%) 5 (11.6%) 0 (0%)	 29 (67.4%) 4 (9.3%) 9 (20.9%) 1 (2.3%)	p=0.377
Усет към хипогликемии (запазен/редуциран % от пациентите)	36 (90.0%)/ 4 (10.0%)	25 (92.6%)/ 2 (7.4%)	p=1.000
Кетоацидози - **Няма** - **Една** - **2-3** - **Над 4**	 43 (93.0%) 3 (7%) 0 (0%) 0 (0%)	 38 (88.4%) 1 (2.3%) 3 (7%) 1 (2.3%)	p=0.084

Таблица 20. Сравнение на качеството на живот и скалата за депресия при пациенти на лечение с ИП, проследени от случаен момент спрямо МИИ

Параметър:	**Лечение с ИП (n=43)**	**МИИ (n=43)**	**p**
Качество на живот (брой точки)	68.33 (±19.9)	64.7 (±16.9)	p=0.457
Скала за депресия (брой точки)	9.54 (±8.4)	8.72 (±4.03)	p=0.975

Таблица 21. Сравнение на метаболитни показатели при пациенти на лечение с ИП, проследени от случаен момент спрямо МИИ

Параметър:	**Лечение с ИП (n=43)**	**МИИ (n=43)**	**p**

Базална инсулинова доза (U)	19 (15.0-23.8)	24 (15-28)	p=0.194
ИТМ (кг/м^2)	23.3 (21.1-26.8)	22.1 (20.4-24.9)	p=0.394
Талия (см)	77.5 (70.0-89.0)	79.0 (72.0-89.0)	p=0.705
Общ холестерол (mmol/l)	4.54 (±0.97)	4.90 (±0.99)	p=0.092
HDL холестерол (mmol/l)	1.57 (1.29-1.85)	1.44 (1.30-1.78)	p=0.140
LDL холестерол (mmol/l)	2.75 (±0.75)	2.99 (±0.88)	p=0.194
Триглицериди (mmol/l)	0.7 (0.57-0.96)	0.95 (0.70-1.60)	**p=0.023**
АЛАТ (U/l)	12 (10.1-18.0)	20 (14.0-26.0)	**p=0.001**
АСАТ (U/l)	15 (13-18)	15 (11-18)	p=0.676
ГГТ (U/l)	11 (8.4-14.0)	17 (13-23)	**p=0.001**
Пикочна киселина (µmol/l)	233 (165-270)	211 (163-243)	p=0.299
CRP (mg/l)	0.93 (0.33-1.85)	2.60 (1.49-3.57)	**p=0.009**
Креатинин (µmol/l)	65 (55-76)	60 (52-78)	p=0.400
ACR (mg/mmol)	0.6 (0.4-0.94)	0.73 (0.5-2.6)	p=0.231
eGFR (ml/min/1.73m^2)	113 (98-124)	115 (99-123)	p=0.527
Артериална хипертония (да/не)	9 (20.9%)/ 34 (79.1%)	8 (18.6%)/ 35 (81.4%)	p=1.000
Дислипидемия (да/не)	21 (48.8%) 22 (51.2%)	24 (55.8%) 19 (44.2%)	p=0.666
Метаболитен синдром (да/не)	4 (9.3%) 39 (90.7%)	5 (11.6%) 38 (88.4%)	p=1.000
Сензор (да/не)	19 (45.2%) 23 (54.8%)	2 (4.7%) 41 (95.3%)	**p<0.001**

Таблица 22. Сравнение на честотата на хроничните усложнения на захарния диабет при пациенти на лечение с ИП, проследени от случаен момент спрямо МИИ

Параметър:	**Лечение с ИП (n=43)**	**МИИ (n=43)**	**p**
Диабетна полиневропатия	33 (76.7%)	30 (69.8%)	p=0.627
Диабетна ретинопатия	20 (46.5%)	15 (35.7%)	p=0.380
Диабетна нефропатия	5 (11.6%)	8 (18.6%)	p=0.549
Диабетна макроангиопатия	3 (7.0%)	2 (4.7%)	p=0.100

4. Резултатите от сравнението между пациентите на лечение с инсулинова помпа, които са проследени от началото спрямо проследените от случаен момент са представени в таблици 23, 24, 25, 26, 27 . Групите са уеднаквени по пол, възраст и давност на захарния диабет.

Таблица 23. Сравнение на маркерите за гликемичен контрол при пациентите на лечение с ИП, проследени от началото спрямо проследените от случаен момент

Параметър:	**Лечение с ИП (проследени от начало) (n=43)**	**Лечение с ИП (проследени от случаен момент) (n=43)**	**p**
HbA1c (%)	7.29 (6.6-7.9)	7.5 (6.9-8.3)	p=0.318
Средна кръвна захар (mmol/l)	7.38 (±1.25)	7.80 (±1.32)	p=0.140

SD	1.66 (1.31-2.10)	2.17 (1.43-2.55)	p=0.433
CV (%)	25.6 (±9.42)	26.8 (±9.42)	p=0.557
AGEs	2.10 (1.8-2.2)	2.10 (1.8-2.4)	p=0.467
TIR (%)	72 (±14.1)	65.8 (±17.3)	p=0.240
TAR (%)	23.06 (±14.44)	28.43 (±19.2)	p=0.337
TBR (%)	3 (1-5.25)	2 (0-6.5)	p=0.396

Таблица 24. Сравнение на честотата на острите усложнения на захарния при пациентите на лечение с ИП, проследени от началото спрямо проследените от случаен момент.

Параметър:	**Лечение с ИП (проследени от начало) (n=43)**	**Лечение с ИП (проследени от случаен момент) (n=43)**	**p**
Хипогликемии Честота (% от пациентите)			p=0.912
- **Няма**	2 (4.7%)	1 (2.3%)	
- **1-3 в месеца**	8 (18.6%)	11 (25.6%)	
- **Една в седмицата**	17 (39.5%)	13 (30.2%)	
- **2-3 на седмица**	10 (23.3%)	11 (25.6%)	
- **4-5 на седмица**	2 (4.7%)	2 (4.7%)	
- **Почти всеки ден**	4 (9.3%)	5 (11.6%)	
Тежки хипогликемии (% от пациентите)			p=0.147
- **Няма**	38 (88.4%)	32 (74.4%)	
- **Една**	4 (9.3%)	6 (14%)	
- **Повече от две**	1 (2.3%)	5 (11.6%)	
- **Хипогликемична кома**	0 (0%)	0 (0%)	

Усет към хипогликемии (запазен/редуциран % от пациентите)	38 (88.4%)/ 5 (11.6%)	36 (90%)/ 4 (10%)	p=1.000
Кетоацидози - **Няма** - **Една** - **2-3** - **Над 4**	 41 (95.3%) 1 (2.3%) 1 (2.3%) 0 (0%)	 40 (93%) 3 (7%) 0 (0%) 0 (0%)	p=0.294

Таблица 25. Сравнение на качеството на живот и скалата за депресия при пациенти на лечение с ИП, проследени от началото спрямо проследените от случаен момент

Параметър:	**Лечение с ИП (проследени от начало) (n=43)**	**Лечение с ИП (проследени от случаен момент) (n=43)**	**p**
Качество на живот (брой точки)	72 (56-84)	74 (52-87)	p=0.996
Скала за депресия (брой точки)	8 (4-12)	9 (2.25-14.25)	p=0.869

Таблица 26. Сравнение на метаболитни показатели при пациенти на лечение с ИП, проследени от началото спрямо проследените от случаен момент.

Параметър:	**Лечение с ИП (проследени от начало) (n=43)**	**Лечение с ИП (проследени от случаен момент) (n=43)**	**p**
Базална инсулинова доза (U)	19 (15.0-23.8)	20.5 (17.1-25.5)	p=0.168
ИТМ (кг/м^2)	23.3 (21.1-26.8)	22.6 (20.7-25.3)	p=0.180

Талия (см)	77.5 (70.0-89.0)	77.0 (70.0-87.0)	p=0.610
Общ холестерол (mmol/l)	4.54 (±0.97)	4.96 (±1.19)	p=0.076
HDL холестерол (mmol/l)	1.57 (1.29-1.85)	1.61 (1.34-1.83)	p=0.854
LDL холестерол (mmol/l)	2.75 (±0.75)	3.15 (±1.02)	**p=0.049**
Триглицериди (mmol/l)	0.7 (0.57-0.96)	0.74 (0.57-1.04)	p=0.854
АЛАТ (U/l)	12 (10.1-18.0)	13 (9-15.8)	p=0.825
АСАТ (U/l)	15 (13-18)	16 (12.1-18.3)	p=0.712
ГГТ (U/l)	11 (8.4-14.0)	13.3 (8.78-17.95)	p=0.401
Пикочна киселина (µmol/l)	228.5 (±73.1)	243 (59.7)	p=0.332
CRP (mg/l)	0.93 (0.33-1.85)	0.97 (0.54-2.37)	p=0.758
Креатинин (µmol/l)	65 (55-76)	65 (57-70)	p=0.636
ACR (mg/mmol)	0.6 (0.4-0.94)	0.4 (0.31-0.65)	p=0.122
eGFR (ml/min/1.73m^2)	113 (98-124)	111 (97-126)	p=0.499
Артериална хипертония (да/не)	9 (20.9%)/ 34 (79.1%)	3 (7%)/ 40 (93%)	p=0.117
Дислипидемия (да/не)	21 (48.8%) 22 (51.2%)	23 (53.5%) 20 (46.5%)	p=0.829
Метаболитен синдром (да/не)	4 (9.3%) 39 (90.7%)	1 (2.4%) 40 (97.6%)	p=0.360
Сензор (да/не)	19 (45.2%) 23 (54.8%)	48.8 (22%) 51.2 (21%)	p=0.829

Таблица 27. Сравнение на честотата на хроничните усложнения на захарния диабет при пациенти на лечение с ИП, проследени от началото спрямо проследените от случаен момент.

Параметър:	Лечение с ИП (проследени от начало) (n=43)	Лечение с ИП (проследени от случаен момент) (n=43)	p
Диабетна полиневропатия	33 (76.7%)	24 (55.8%)	p=0.067
Диабетна ретинопатия	20 (46.5%)	11 (25.6%)	p=0.072
Диабетна нефропатия	5 (11.6%)	3 (7.1%)	p=0.713
Диабетна макроангиопатия	3 (7.0%)	2 (4.7%)	p=1.000

5. Резултатите от сравнението между пациентите използващи ПГМ спрямо тези, които не използват са представени в таблици 28, 29, 30, 31, 32, 33.

Таблица 28. 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 9. Сравнение на стойностите на HbA1c при пациентите използващи сензори за продължително глюкозно мониториране спрямо тези, които не използват.



Фигура 10. Сравнение на стойностите на CV% при пациентите използващи сензори за продължително глюкозно мониториране спрямо тези, които не използват.

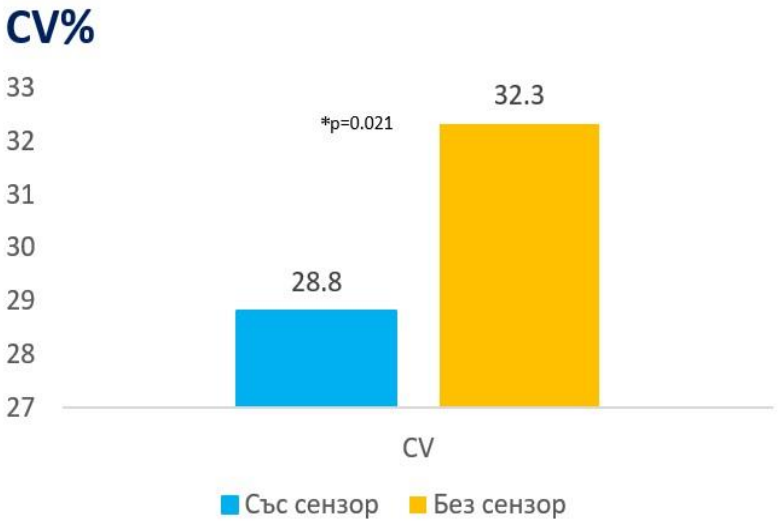


Таблица 29. Сравнение на честотата на острите усложнения на захарния диабет при пациенти използващи сензори за продължително глюкозно мониториране спрямо тези, които не използват.

Параметър	Със сензор (n=72)	Без сензор (n=275)	p

Хипогликемии **Честота (% от пациентите)** - **Няма** - **1-3 в месеца** - **Една в седмицата** - **2-3 на седмица** - **4-5 на седмица** - **Почти всеки ден**	 2 (2.8%) 13 (18.1%) 22 (30.6%) 21 (29.2%) 5 (6.9%) 9 (12.5%)	 16 (6.5%) 65 (26.5%) 45 (18.4%) 35 (14.3%) 32 (13.1%) 52 (21.2%)	p=0.720
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 30. **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

Таблица 31. Сравнение на метаболитни показатели при пациенти използващи сензори за продължително глюкозно мониториране спрямо тези, които не използват.

Параметър	Със сензор (n=72)	Без сензор (n=275)	p
Базална инсулинова доза (U)	18.58 (14.75-26.3)	20.1 (14.0-27.7)	p=0.962
ИТМ (кг/м^2)	23.3 (21.1-26.2)	23.2 (20.8-26)	p=0.856
Талия (см)	77.5 (70-90)	80 (72-90)	p=0.289
Общ холестерол (mmol/l)	4.6 (3.9-5.4)	4.84 (4.22-5.46)	p=0.804
HDL холестерол (mmol/l)	1.65 (1.33-2.01)	1.6 (1.36-1.96)	p=0.570
LDL холестерол (mmol/l)	2.74 (2.3-3.6)	2.99 (2.47-3.4)	p=0.893
Триглицериди (mmol/l)	0.66 (0.56-1.08)	0.9 (0.66-1.31)	**p=0.020**
АЛАТ (U/l)	15.3 (10.3-21.2)	19 (12-25.5)	**p=0.029**
АСАТ (U/l)	17 (13-19)	16 (13-20)	p=0.445

ГГТ (U/l)	13 (8.55-19.95)	17 (12-25)	p=0.302
Пикочна киселина (µmol/l)	242 (203-281)	210 (166-258)	**p=0.001**
CRP (mg/l)	1.01 (0.45-3.32)	2.59 (1.06-4.03)	**p=0.017**
Креатинин (µmol/l)	65 (57-75.2)	63 (55-73.5)	p=0.397
ACR (mg/mmol)	0.66 (0.34-1.48)	2.2 (1.9-2.7)	p=0.594
eGFR (ml/min/1.73m^2)	111.5 (96.7-121)	111 (97-119.75)	p=0.578
Артериална хипертония (да/не)	13 (18.1%) / 59 (81.9%)	59 (24.1%) 186 (75.9%)	p=0.285
Дислипидемия (да/не)	31 (43.1%) 41 (56.9%)	155 (63.3%) 90 (36.7%)	**p=0.002**
Метаболитен синдром (да/не)	7 (10) 63 (90)	41 (17%) 200 (83%)	p=0.154
FLI (брой точки)	8 (3.75-20.5)	12 (5-27)	p=0.123

Таблица 32. Сравнение на честотата хроничните 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**
Диабетна полиневропатия	50 (69.4%)	180 (73.5%)	p=0.503
Диабетна ретинопатия	31 (43.1%)	83 (34%)	p=0.161
Диабетна нефропатия	11 (15.3%)	35 (14.3%)	p=0.844
Диабетна макроангиопатия	4 (5.6%)	11 (4.5%)	p=0.709

Таблица 33. Вид на използваните сензори

Вид на сензор	
Freestyle libre 1	40 (56%)
Dexcom G5/G6	31 (43.1%)
Guardian	1 (1.4%)

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 34, 35, 36, 37.

Таблица 34. 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 11. Честота на диабетната полиневропатия в българска популация пациенти със захарен диабет тип 1



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



Фигура 13. Честота на диабетната нефропатия в българска популация пациенти със захарен диабет тип 1



Фигура 14. Честота на диабетната макроангиопатия в българска популация пациенти със захарен диабет тип 1



Таблица 35. 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 36. 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 37. 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 38. 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%Cl: 1.17-1.92)	**p<0.0001**
SD	3.4 (±1.26)	2.13 (±1.2)	1.29 (95%Cl: 1.01-1.57)	**p<0.0001**

CV (%)	39.1 (± 12.3)	28.0 (± 9.31)	11.1 (95%Cl: 8.56-13.7)	**p<0.0001**
Базална инсулинова доза (U)	24.24 (± 13.1)	18.7 (±8.1)	6.45 (95%CI: 4.75-8.15)	**p<0.0001**

Фигура 15. Средна кръвна захар изходно и 2 седмици след инициране на терапия с инсулинова помпа



Фигура 16. Коефициент на вариабилност изходно и 2 седмици след инициране на терапия с инсулинова помпа

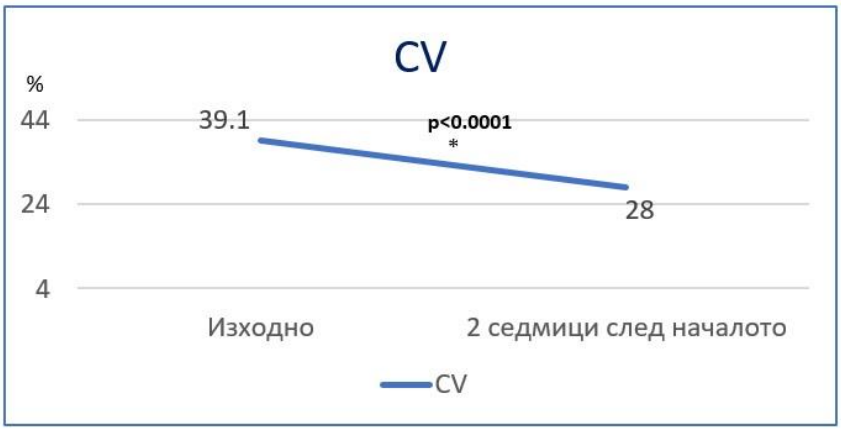


Таблица 39. Редукция на инсулиновите дози 2 седмици след инициране на терапия с инсулинова помпа

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

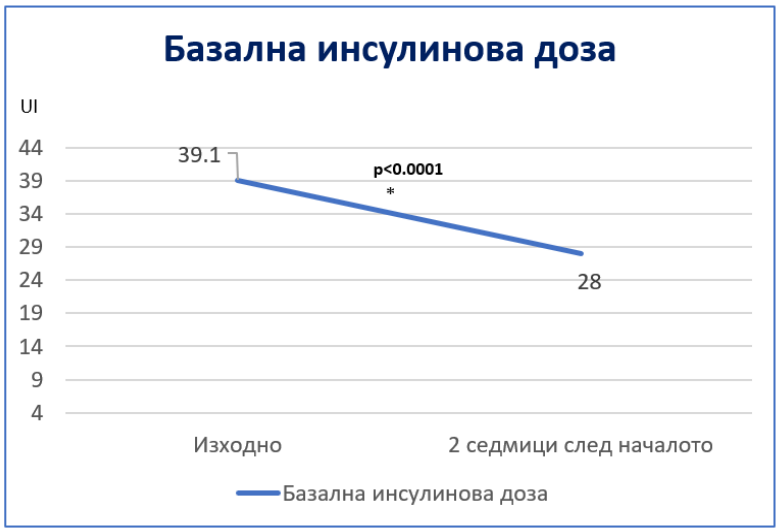
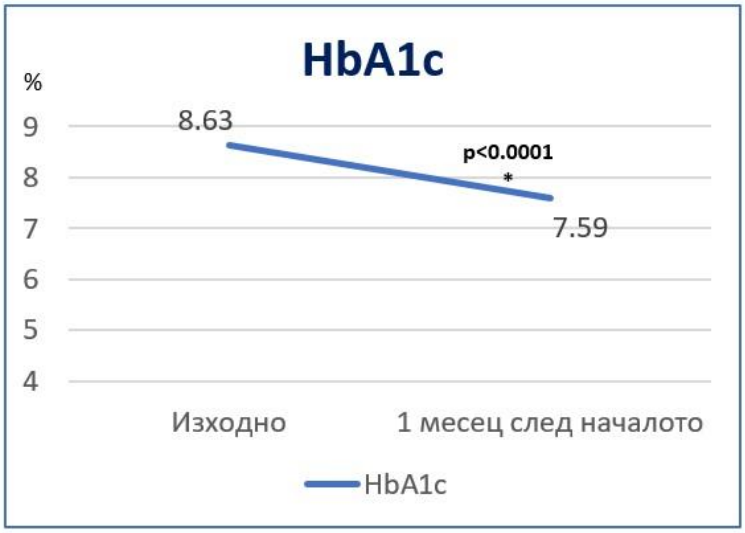


Таблица 40. Параметри на гликемичен контрол изходно и 1 месец след инициране на терапия с инсулинова помпа.

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



Фигура 19. Коефициент на вариабилност изходно и 1 месец след инициране на терапия с инсулинова помпа

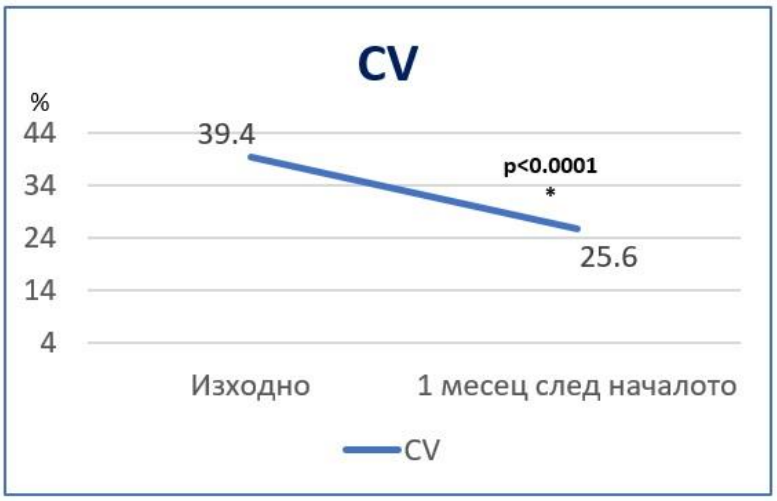
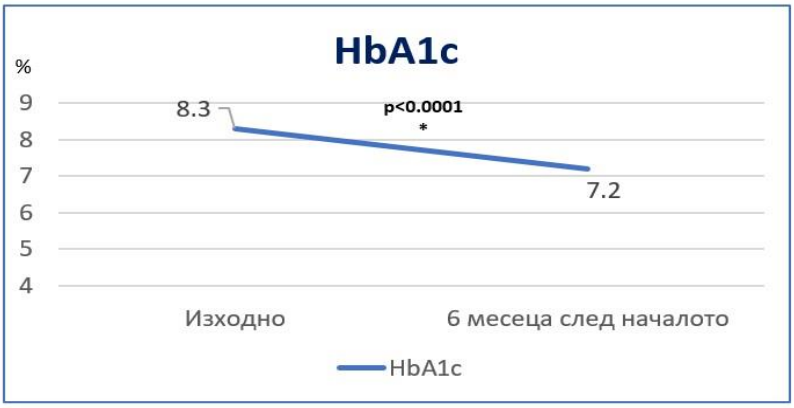


Таблица 41. Параметри на гликемичен контрол изходно и 6 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа.

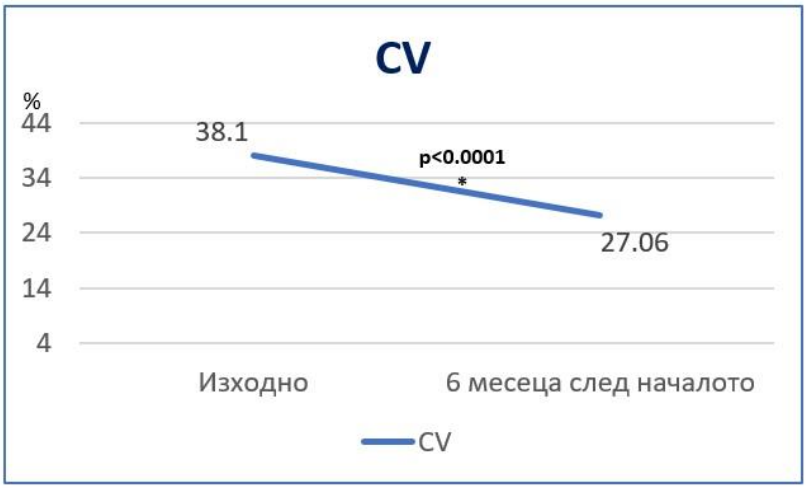
Параметър:	**Изходно (n = 102)**	**6 месеца след начало (n = 102)**	**Δ (средната разлика за периода)**	**P**
HbA1c (%)	8.3 (±1.62)	7.2 (±1.19)	1.11 (95%Cl: 0.83-1.39)	**p<0.0001**
HbA1c (%) при пациенти без сензор	8.5 (±1.67)	7.31 (±1.21)	1.18 (95%CI:0.84-1.52)	**p<0.0001**
Средна кръвна захар (mmol/l)	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 20. HbA1c изходно и 6 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа.



Фигура 21. Коефициент на вариабилност изходно и 6 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа.



Фигура 22. Гликиран албумин изходно и 6 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа.



Фигура 23. TIR изходно и 6 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа.

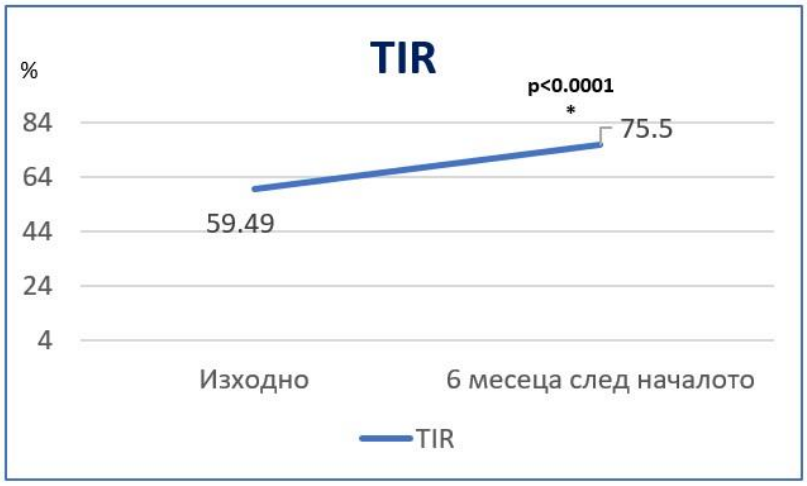


Таблица 42. Качество на живот и скала за депресия изходно и 6 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа.

Параметър:	**Изходно (n = 102)**	**6 месеца след начало (n = 102)**	**Δ (средната разлика за периода)**	**p**
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 24. Качество на живот изходно и 6 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа



Таблица 43. 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 (U)	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**
Креатинин (µmol/l)	60.82 (±14.9)	64.54 (±16.8)	-3.72 (95%CI: -5.55 - -1.90)	**p<0.0001**
Креатинин при пациенти с диабетна нефропатия (µmol/l)	77.0 (+/22.5)	84.78 (±25.5)	-7.77 (95%CI: -17.9-2.44)	p=0.117
Креатинин при пациенти без ДН (µmol/l)	58.7 (±12.2)	60.8 (+- 11.0)	-2.18 (95%CI: -3.82 - - 0.54)	p=0.296
ACR (mg/mmol)	7.92 (±32.7)	3.28 (±8.09)	4.64 (95%CI: -3.14 – 12.42)	p=0.236
eGFR (ml/min/1.73m^2)	114.3 (± 17.5)	109.4 (±19)	4.94 (95%CI: 2.86 – 7.02)	**p<0.0001**
eGFR при пациенти с диабетна нефропатия (ml/min/1.73m^2)	94.6 (±23.2)	85.7 (±26.6)	8.94 (95%CI: 0.49-17.4)	**p=0.040**
eGFR при пациенти без ДН (ml/min/1.73m^2)	116.72 (±15.6)	113.1 (±14.9)	3.62 (95%CI: 1.59-5.66)	p=0.065
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 44. 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 45. Хронични усложнения на захарния диабет изходно спрямо 6-ия месец след иницииране на терапия с инсулинова помпа (Wilcoxon Signed Ranks Test):

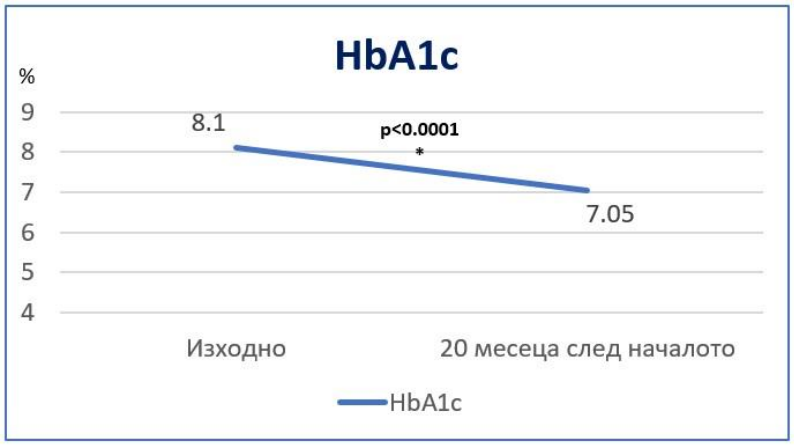
Параметър	**Изходно (n=102)**	**6 месеца след началото (n=102)**	**Z score**	**p**
Диабетна полиневропатия	74 (71.9%)	75 (72.4%)	0.000	p=1.0
Диабетна ретинопатия	38 (37.3%)	39 (39.8%)	-1.414	p=0.157
Диабетна нефропатия	10 (9.8%)	11 (11.2%)	-1.000	p=0.317
Диабетна макроангиопатия	3 (2.9%)	3 (2.9%)	0.000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

Таблица 46. Параметри на гликемичния контрол изходно и при последното проследяване след иницииране на терапия с инсулинова помпа.

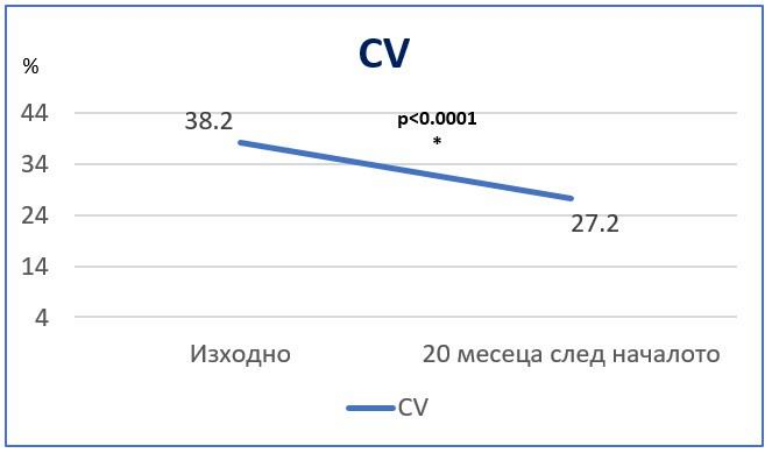
Параметър:	**Изходно (n = 100)**	**Последно проследяване (средно – 20 месеца) (n = 100)**	**Δ (средната разлика за периода)**	**p**

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 сензор	8.35 (7.4-9.3)	7.35 (6.6-7.93)	1.00 (95%Cl: 0.70-1.29)	**p<0.0001**
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: -0.19 – 0.17)	p=0.88

Фигура 25. HbA1c изходно и 20 месеца след иницииране на терапия с инсулинова помпа



Фигура 26. Коефициент на вариабилност изходно и 20 месеца след иницииране на терапия с инсулинова помпа



Фигура 27. Гликиран албумин изходно и 20 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа



Фигура 28. TIR изходно и 20 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа

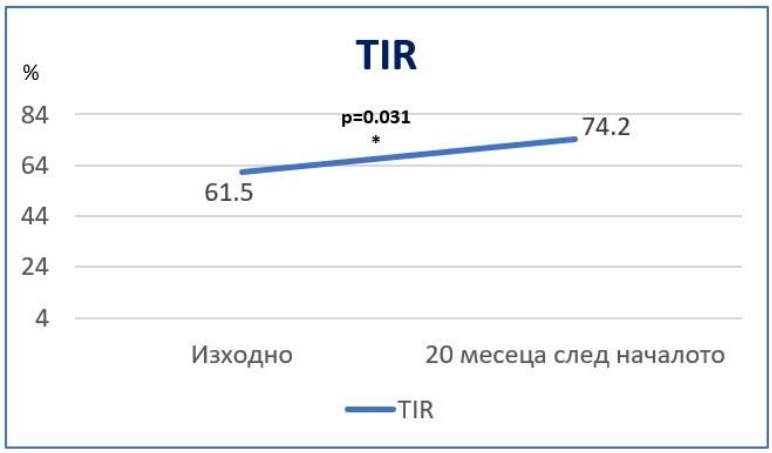


Таблица 47. Качество на живот и скала за депресия изходно и при последното проследяване след инициране на терапия с инсулинова помпа.

Параметър:	Изходно (n = 100)	Последно проследяване (Средно 20 месеца) (n = 100)	Δ (средната разлика за периода)	p
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 29. Качество на живот изходно и 20 месеца след инициране на терапия с инсулинова помпа



Таблица 48. Метаболитни параметри 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
Базална инсулинова доза (U)	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: -2.64 – 0.52)	p=0.185
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
Креатинин (µmol/l)	58.79 (±13.9)	62.32 (± 14.2)	-3.53 (95%CI: -5.99- -1.07)	**p=0.005**
Креатинин при пациенти с диабетна нефропатия (µmol/l)	68 (±19.2)	76.2 (±20.3)	-8.29 (95%CI: -17.1 – 0.54)	p=0.064
Креатинин при пациенти без ДН (µmol/l)	57.15 (±11.98)	59.4 (±10.9)	-2.25 (95%CI: -4.67-0.17)	p=0.159
ACR (mg/mmol)	12.17 (±45.14)	8.52 (±34.4)	3.65 (95%CI: -5.25 – 12.55)	p=0.414
eGFR (ml/min/1.73m^2)	114.5 (± 18.2)	108.7 (±17.5)	5.88 (95%CI: 2.95 – 8.83)	**p=0.005**
eGFR при пациенти с диабетна нефропатия (ml/min/1.73m^2)	103.5 (± 25.4)	93.07 (±25.4)	10.43 (95%CI: (-1.17-22.04)	p=0.074
eGFR при пациенти без ДН (ml/min/1.73m^2)	112.32 (±15.88)	109.77 (±14.4)	2.55 (95%CI: -0.65-5.75)	p=0.116

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

Параметър	**Изходно (n=100)**	**Последно проследяване**	**Z score**	**p**

		(Средно – 20 месеца) (n=100)		
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 30. Промяна в стойността на гликирания хемоглобин след преминаване на терапия с ИП за целия изследван период.



Фигура 31. Промяна в стойността на коефициента на вариабилност след преминаване на терапия с ИП за целия изследван период.

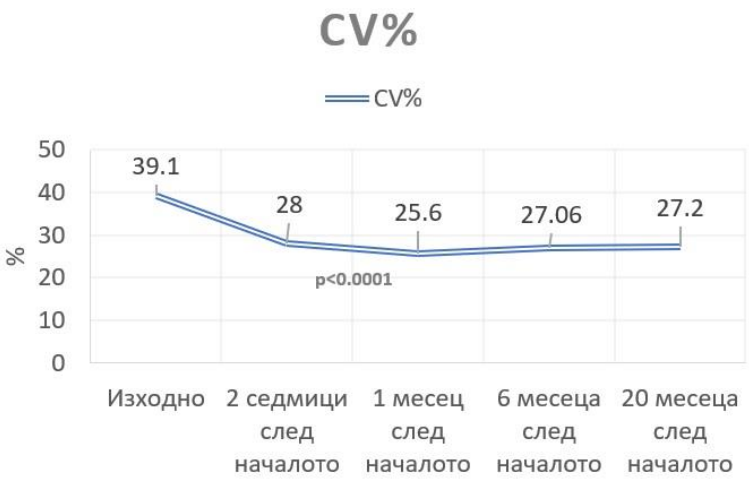


Таблица 51. Параметри на гликемичния контрол на 6-ия месец спрямо последното проследяване след инициране на терапия с инсулинова помпа.

Параметър:	**Проследяване на 6-и 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 52. Качество на живот и скала за депресия на 6-тия месец спрямо последното проследяване след инициране на терапия с инсулинова помпа.

Параметър:	Проследяване на 6-и 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 53. Метаболитни параметри на 6-тия месец спрямо последното проследяване след иницииране на терапия с инсулинова помпа.

Параметър:	Проследяване на 6-и месец (n = 77)	Последно проследяване Средно 20 месеца (n = 77)	Δ (средната разлика за периода)	p
Базална инсулинова доза (U)	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
Креатинин (µmol/l)	61.87 (±14.17)	61.53 (±12.8)	0.35 (95%CI: -1.95 -2.64)	p=0.764
ACR (mg/mmol)	4.42 (±10.56)	1.06 (±0.98)	3.35 (95%CI: -1.70 – 8.40)	p=0.179
eGFR (ml/min/1.73m^2)	109.09 (± 17.08)	108.58(±15.98)	0.50 (95%CI: -2.28 – 3.29)	p=0.764
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: -0.15- 0.07)	p=0.470

Таблица 54. Остри усложнения на захарния диабет на 6-тия месец спрямо последното проследяване след иницииране 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 55. Хронични усложнения на захарния на 6-ия месец спрямо последното проследяване след инициране на терапия с инсулинова помпа.

Параметър	**Проследяване на 6-и месец (n=77)**	**Последно проследяване (Средно – 20 месеца) (n=77)**	**Z score**	**p**
Диабетна полиневропатия	55 (74.3%)	59 (80.8%)	-1.890	p=0.059
Диабетна ретинопатия	28 (37.8%)	29 (39.7%)	-0.577	p=0.564
Диабетна нефропатия	7 (9.5%)	8 (11%)	-0.447	p=0.655
Диабетна макроангиопатия	3 (4.1%)	5 (6.8%)	-1.414	p=0.157

Таблица 56. 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. Връзки между маркери за гликемичен контрол, хронични усложнения на захарния диабет, метаболитни показатели и честота на контакт със специалист

Таблица 57. Връзка на гликирания хемоглобин с маркери за гликемичен контрол и с метаболитни показатели

	HbA1c	
	r	p
TIR	0.604	**p<0.0001**
TAR	0.615	**p<0.0001**
HDL-холестерол	-0.217	**p<0.0001**
LDL-холестерол	0.158	**p=0.005**
АЛАТ	0.129	**p=0.022**
ГГТ	0.264	**p<0.0001**
Триглицериди	0.362	**p<0.0001**
Пикочна киселина	-0.140	**p=0.014**
CRP	0.284	**p<0.0001**
FLI	0.254	**p<0.0001**
Дислипидемия	0.288	**p<0.0001**
Метаболитен синдром	0.111	**p=0.049**
Базална доза инсулин	0.242	**p<0.0001**
Болусна доза инсулин	0.175	**p=0.019**

Обща доза инсулин	0.257	**p=0.001**
Употреба на сензор	-0.260	**p<0.0001**
Средна КЗ	0.658	**p<0.0001**
SD	0.427	**p<0.0001**
CV%	0.135	p=**0.016**
AGEs	0.150	**0.045**
Хипогликемии	-0.197	**p<0.0001**
Тежки хипогликемии	0.080	p=0.152
Усет към хипогликемии	-0.026	p=0.686
Качество на живот	-0.77	p=0.287
Скала за депресия	0.021	p=0.779
ACR	0.267	**p<0.0001**

Таблица 58. Връзка на гликирания хемоглобин с хроничните усложнения на захарния диабет

	Диабетна полиневропатия	**Диабетна ретинопатия**	**Диабетна нефропатия**	**ACR**	**Диабетна макроангиопатия**
HbA1c					
r	0.152	0.441	0.117	0.281	0.096
p	**p=0.006**	**p=0.020**	**p=0.036**	**p<0.0001**	p=0.084

Таблица 59. Връзка на гликирания хемоглобин с новите маркери за гликемичен контрол – гликиран албумин и 1,5-анхидроглюцитол

	Гликиран албумин - начало	**Гликиран албумин – последно проследяване**	**1,5-АГ – начало**	**1,5-АГ – последно проследяване**
HbA1c				
r	0.330	0.328	0.102	-0.278
p	**p=0.003**	p=0.082	p=0.379	p=0.144

Таблица 60. Връзка на диабетната полиневропатия с останалите хронични усложнения на захарния диабет, маркери за гликемичен контрол и метаболитни показатели

	Диабетна полиневропатия	
	r	p
Диабетна ретинопатия	0.411	**p<0.0001**
Диабетна нефропатия	0.256	**p<0.0001**
Диабетна макроангиопатия	0.138	**p=0.013**
HbA1c	0.152	**p=0.006**
Давност на ЗД	0.477	**p<0.0001**
ИТМ	0.146	**p=0.010**
Обиколка на талия	0.139	**p=0.016**
Общ холестерол	0.148	**p=0.009**
LDL-холестерол	0.112	**p=0.046**
ГГТ	0.277	**p<0.0001**
Триглицериди	0.152	**p=0.007**
ACR	0.295	**p<0.0001**
eGFR	-0.226	**p<0.0001**
FLI	0.247	**p<0.0001**
AGEs	0.319	**p<0.0001**
Средна КЗ	0.122	**p=0.030**
CV%	0.034	p=0.543
Качество на живот	-0.175	p=**0.014**
Артериална хипертония	0.289	**p<0.0001**
Дислипидемия	0.255	**p<0.0001**
Метаболитен синдром	0.165	**p=0.003**

Таблица 61. Връзка на диабетната ретинопатия с останалите хронични усложнения на захарния диабет, маркери за гликемичен контрол и метаболитни показатели

	Диабетна ретинопатия	
	r	p
Диабетна нефропатия	0.495	**p<0.0001**
Диабетна макроангиопатия	0.204	**p<0.0001**
HbA1c	0.130	**p=0.020**
Давност на ЗД	0.624	**p<0.0001**

Обиколка на талия	0.127	**p=0.026**
АСАТ	0.124	**p=0.029**
ГГТ	0.198	**p<0.0001**
Триглицериди	0.172	**p=0.002**
Пикочна киселина	0.171	**p=0.003**
Креатинин	0.206	**p<0.0001**
ACR	0.366	**p<0.0001**
GFR	-0.256	**p<0.0001**
FLI	0.195	**p=0.001**
AGEs	0.229	**p=0.002**
CV%	-0.005	p=0.933
Артериална хипертония	0.353	**p<0.0001**
Дислипидемия	0.200	**p<0.0001**
Метаболитен синдром	0.186	**p=0.001**
Честота на ДКА	0.155	**p=0.006**
Скала за депресия	0.144	**p=0.043**
Качество на живот	-0.362	**p=0.008**

Таблица 62. Връзка на диабетната нефропатия с останалите хронични усложнения на захарния диабет, маркери за гликемичен контрол и метаболитни показатели

	Диабетна нефропатия	
	r	p
Диабетна макроангиопатия	0.217	**p<0.0001**
HbA1c	0.117	**p=0.036**
Давност на ЗД	0.318	**p<0.0001**
ГГТ	0.193	**p=0.001**
Триглицериди	0.254	**p<0.0001**
Пикочна киселина	0.213	**p<0.0001**
Креатинин	0.311	**p<0.0001**
ACR	0.523	**p<0.0001**
eGFR	-0.262	**p<0.0001**
FLI	0.151	**p=0.008**
AGEs	0.229	**p=0.002**
Средна КЗ	0.117	**p=0.037**
SD	0.150	**p=0.008**

CV%	0.119	**p=0.034**
Артериална хипертония	0.334	**p<0.0001**
Дислипидемия	0.235	**p<0.0001**
Метаболитен синдром	0.194	**p=0.001**
Качество на живот	-0.382	**p=0.008**

Таблица 63. Връзка на диабетната макроангиопатия с маркери за гликемичен контрол и метаболитни показатели

	Диабетна макроангиопатия	
	r	p
HbA1c	0.096	p=0.084
Давност на ЗД	0.258	**p<0.0001**
ГГТ	0.166	**p=0.003**
Триглицериди	0.153	**p=0.007**
Креатинин	0.157	**p=0.005**
ACR	0.131	**p=0.044**
eGFR	-0.233	**p<0.0001**
FLI	0.133	**p=0.020**
CV%	0.005	p=0.935
Артериална хипертония	0.302	**p<0.0001**
Дислипидемия	0.185	**p=0.001**
Метаболитен синдром	0.233	**p<0.0001**
Усет за хипогликемии	0.196	**p=0.002**
Скала за депресия	0.143	**p=0.044**

Таблица 64. Връзка на гликирания албумин преди поставянето на инсулинова помпа с маркери за гликемичен контрол и метаболитни показатели

	Гликиран албумин - начало	
	r	p
HbA1c	0.330	**p=0.003**
Диабетна полиневропатия	0.256	**p=0.025**
Дислипидемия	0.360	**p=0.001**
Общ холестерол	0.256	**p=0.026**

LDL-холестерол	0.292	**p=0.011**
CRP	-0.395	**p=0.001**
ACR	0.284	**p=0.016**
Употреба на сензор	-0.396	**p<0.0001**

Таблица 65. Връзки на гликирания албумин при последното проследяване с метаболитни показатели.

	Гликиран албумин – последно проследяване	
	r	p
ИТМ	0.532	**p=0.005**
Обиколка на талия	0.530	**p<0.0001**
Дислипидемия	0.503	**p<0.0001**
Метаболитен синдром	0.435	**p=0.023**

Таблица 66. Връзка на качеството на живот с честотата на леки и тежки хипогликемии и усета към хипогликемии.

	Качество на живот	
	r	p
Леки хипогликемии	-0.221	**p=0.002**
Тежки хипогликемии	-0.152	**p=0.032**
Усет към хипогликемии	-0.164	**p=0.021**
CRP	-0.304	**p=0.002**
TIR	0.622	**p=0.002**

Таблица 67. Връзка на скалата за депресия с честотата на тежки хипогликемии.

	Скала за депресия	
	r	p
Тежки хипогликемии	-0.152	**p=0.032**

Таблица 68. Връзки на индекса за омазняване на черния дроб с хроничните усложнения на захарния диабет, маркери за гликемичен контрол и метаболитни показатели

	Индекс за омазняване на черния дроб	
	r	p
Давност на ЗД	0.145	**p=0.012**
Диабетна полиневропатия	0.241	**p<0.0001**
Диабетна ретинопатия	0.195	**p<0.0001**
Диабетна нефропатия	0.154	**p=0.007**
Диабетна макроангиопатия	0.131	**p=0.021**
Артериална хипертония	0.355	**p<0.0001**
Дислипидемия	0.428	**p<0.0001**
Метаболитен синдром	0.478	**p<0.0001**
Общ холестерол	0.276	**p<0.0001**
HDL-холестерол	-0.304	**p<0.0001**
LDL-холестерол	0.323	**p<0.0001**
Триглицериди	0.566	**p<0.0001**
АЛАТ	0.373	**p<0.0001**
АСАТ	0.115	**p=0.045**
ГГТ	0.567	**p<0.0001**
Пикочна киселина	0.144	**p=0.012**
Креатинин	0.261	**p<0.0001**
eGFR	-0.209	**p<0.0001**
CRP	0.445	**p<0.0001**
Базална инсулинова доза	0.426	**p<0.0001**
HbA1c	0.230	**p<0.0001**
Средна кръвна захар	0.182	**p=0.001**
SD	0.157	**p=0.006**
AGEs	0.215	**p=0.004**
ИТМ	0.771	**p<0.0001**
Обиколка на талията	0.838	**p<0.0001**

Таблица 69. Връзки на 1,5-анхидроглюцитола на 6-ия месец от иницииране на терапия с ИП с маркери за гликемичен контрол

	1,5-АГ – 6-ти месец	
	r	p
HbA1c	0.004	**p=0.978**
Гликиран албумин	0.503	**p<0.0001**
Средна кръвна захар	-0.311	**p=0.037**

Таблица 70. Връзки на базална инсулинова доза с ИТМ и обиколката на талията

	Базална инсулинова доза	
	r	p
Обиколка на талия	0.441	**p<0.0001**
ИТМ	0.453	**p<0.0001**

Таблица 71. Връзка на коефициента на вариабилност с маркери за гликемичен контрол и с метаболитни показатели

	CV%	
	R	p
Давност на ЗД	0.210	**p<0.0001**
Леки хипогликемии	0.247	**p<0.0001**
Обща инсулинова доза	0.222	**p=0.003**
Болусна инсулинова доза	0.226	**p=0.002**
Базална инсулинова доза	0.149	**p=0.008**
Средна КЗ	0.148	**p=0.007**
SD	0.794	**p<0.0001**

Таблица 72. Връзка на артериалната хипертония с маркери за гликемичен контрол и с метаболитни показатели

	Артериална хипертония	
	r	p
Давност на захарния диабет	0.361	**p<0.0001**
Дислипидемия	0.294	**p<0.0001**
ИТМ	0.248	**p<0.0001**
Обиколка на талията	0.294	**p<0.0001**
Пикочна киселина	0.167	**p=0.003**
Триглицериди	0.153	**p=0.006**
АЛАТ	0.144	**p=0.009**
АСАТ	0.133	**p=0.017**
ГГТ	0.368	**p<0.0001**
Метаболитен синдром	0.590	**p<0.0001**
CRP	0.147	**P=0.009**
Креатинин	0.211	**p<0.0001**
ACR	0.270	**p<0.0001**
GFR	-0.314	**p<0.0001**
FLI	0.355	**p<0.0001**
Базална инсулинова доза	0.127	**p=0.023**
AGEs	0.229	**p=0.002**

Таблица 73. Връзка на дислипидемията с маркери за гликемичен контрол и с метаболитни показатели

	Дислипидемия	
	r	p
АЛАТ	0.149	**p=0.007**
АСАТ	0.135	**p=0.015**
ГГТ	0.328	**p<0.0001**
Метаболитен синдром	0.330	**p<0.0001**
CRP	0.147	**P=0.009**
Креатинин	0.295	**p<0.0001**
ACR	0.156	**p<0.0001**
GFR	-0.347	**p<0.0001**
FLI	0.428	**p<0.0001**

Базална инсулинова доза	0.165	**p=0.003**
AGEs	0.348	**p<0.0001**
HbA1c	0.271	**p<0.0001**
Средна кръвна захар	0.241	**p<0.0001**
SD	0.187	**p<0.0001**
Употреба на сензор	-0.143	**p=0.010**

Таблица 74. Връзка на разликата в нивото на гликирания хемоглобин при последното проследяване с честотата на контакт със специалист

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

Таблица 75. 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. (25) В метаанализ на голям брой проучвания средната разлика в стойността на гликирания хемоглобин е 0.51% (0.2-0.71%). (26) 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. Друг фактор, оказващ влияние върху гликемичния контрол е едновременната употреба на сензор за продължително глюкозно мониториране, измерващ интерстициалната глюкоза в реално

време (rt-CGM) или флаш-глюкозно мониториране, при което интерстициалната глюкоза се измерва само след сканиране на сензора с четящо устройство (is-CGM). Нашите резултати сочат, че сред пациентите на лечение със ИП 44.3% използват rtCGM или isCGM, докато в групата на МИИ това са само 5.9% ($p<0.001$). Корелационен анализ показва значима връзка между употребата на сензор и стойността на гликирания хемоглобин ($r=0.260$, $p<0.0001$). Литературните данни подкрепят тезата, че комбинираното използване на сензор и инсулинова помпа води до най-добри резултати по отношение на гликемичния контрол. (188)(189)(190)(191)(192). Въпреки това при изключване на всички пациенти, употребяващи сензор се запазва същата разлика от 0.9% в нивата на HbA1c макар и при по-високи средни стойности в двете групи (7.7% за ИП спрямо 8.6% за МИИ) ($p<0.0001$). Поради това може да се заключи, че лечението с инсулинова помпа води до снижение в нивото на гликирания хемоглобин независимо от употребата на сензор. При пациентите, използващи ПГМ HbA1c е със средно 0.4% по-нисък независимо от провежданото лечение.

Пациентите, лекуващи се с инсулинови помпи могат да бъдат разделени на такива, които са проследени от старта на лечение с ИП и такива, при които помпата поставена в друг център или преди по-дълъг период от време. Проведени са субанализи за двете групи пациенти при предварително групиране по пол, възраст и давност на захарния диабет. При сравнение на проследените от началото пациенти с тези на терапия с МИИ отново се установява разлика в гликирания хемоглобин, която след корекцията за възраст и давност на заболяването се равнява на 0.8% в полза на лекуващите се с ИП ($p<0.0001$). При пациентите, които са проследени от случаен момент спрямо МИИ се установява разлика от 0.6% отново в полза на ИП ($p=0.002$). Сравнени са и групите на проследените от началото и проследените от случаен момент пациенти на лечение с помпа като тук не е установена значима разлика в гликирания хемоглобин (0.2% в полза на проследените от поставянето) ($p=0.318$). Може да се приеме, че терапията с ИП сама по себе си води до подобрение в нивото на гликирания хемоглобин, независимо от давността на заболяването или времето и мястото на поставяне на помпата. Сходните резултати биха могли да се дължат на факта, че всичките пациенти са проследявани продължително в специализиран център, макар и от различен момент в терапията си.

Установени са значими корелации на гликирания хемоглобин с времето в таргет (r=0.604, p<0.0001), времето над таргет (r=0.615, p<0.0001), средната кръвна захар (r=0.658, p<0.0001), коефициента на вариабилност (r=0.135, p=0.016), HDL холестерол (r=-0.217, p<0.0001), LDL холестерол (r=0.158, p=0.005), триглицериди (r=0.362, p<0.0001), АЛАТ (r=0.129, p=0.022), ГГТ (r=0.264, p<0.0001), пикочна киселина (r=-0.140, p=0.014), CRP (r=0.284, p<0.0001), ACR (r=0.267, p<0.0001), общата (r=0.257, p=0.001) и базалната инсулинови дози (r=0.242, p<0.0001) , хроничните усложнения на захарния диабет – диабетната полиневропатия (r=0.152, p=0.006), ретинопатия (r=0.441, p=0.020), нефропатия (r=0.117, p=0.036), честотата на хипогликемиите (r=-0.197, p<0.0001), дислипидемията (r=0.288, p<0.0001) и метаболитния синдром (r=0.111, p=0.049) . Повечето от тези връзки са вече многократно изследвани и доказвани в големи проучвания като DCCT, UKPDS и други. (233) (234) (235) (236).

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. (43) (44) 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. (177)

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). В подгрупите проследени от началото спрямо МИИ разликата в CV е 9.6% (p<0.0001), а проследените от случаен момент спрямо МИИ – 8.5% (p<0.0001). Няма разлика в коефициента на вариабилност между двете групи пациенти, провеждащи лечение с инсулинова помпа (p=0.557). Резултатите са независими от употребата на сензор за продължително глюкозно мониториране.

Тези резултати се подкрепят от голяма част от литературните данни (44) (45) (46) (47) (51), макар и да има единични проучвания сочещи липса на разлика или дори по-ниска вариабилност в групата на МИИ. (52) (53) От особено значение е поддържането на ниска глюкозна вариабилност в рискови популации, каквито са бременни жени, подрастващи, пациенти, поддържащи активен двигателен режим и пациенти с повишен сърдечно-съдов риск. Във всяка от тези специфични групи са демонстрирани ползи от лечението със ИП по отношение на ГВ. (48) (49) (50) 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. (43) (44) Въпреки това тази връзка остава дискутабилна като редица проучвания не установяват значима корелация между маркерите за вариабилност и честотата на усложненията. (52) (53) (54) 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%. (237)

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. (238)

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 ($p<0.0001$). Тези резултати са в сходен порядък в поданализите на пациенти, проследени от началото на лечението спрямо МИИ и при тези, проследени от случаен момент спрямо МИИ. Отново между двете групи на ползватели на помпи няма значима разлика по отношение на честотата на леките хипогликемии. Тези данни също се подкрепят от мнозинството от изследванията по темата (25)(27)(29) като отново е налице известна хетерогенност и няколко автора откриват по-висока честота на леките хипогликемии при лечението с ИП. (164)(165)(166)

При изключване от анализа на пациентите, използващи ПГМ и в двете групи, отново се запазва значимо по-ниската честота на леки хипогликемии в групата на лечение с инсулинова помпа. При сравнение само на пациентите използващи сензор не се открива разлика в честотата на хипогликемиите на фона на двата вида терапия, но следва да се отбележи малкия брой пациенти на МИИ, които изпълват този критерий.

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 (238). 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.

Тези изводи се подкрепят от субанализ, при който пациентите си съответстват по възраст и давност на заболяването. При пациентите, проследени от поставянето на помпата спрямо МИИ 88.4% от пациентите, лекуващи се с инсулинова помпа не съобщават за случаи на тежка хипогликемия, срещу 67.4% в МИИ групата (p=0.019). Същевременно няма значима разлика в групата на проследените от случаен момент пациенти на лечение с инсулинова помпа спрямо МИИ (p=0.377), което може да се дължи на факта, че някои от тях не са проследявани системно в специализиран център в продължение на известен период от терапията със ИП.

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. (239)

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. (240)

През последните години, няколко големи европейски обсервационни проучвания върху пациенти със захарен диабет тип 1 установяват понижен риск от ДКА при пациенти, използващи инсулинова помпа. (10)(115) В голям ретроспективен анализ на база данни не се установява значима разлика в честотата на кетоацидозите спрямо инсулиновата терапия. (241)

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. В поданализите след съчетаване на пациенти според възраст и давност на захарния диабет не се открива значима разлика в честотата на ДКА в двете групи.

5. **Качество на живот и оценка за депресия**

В литературата са коментирани различни насоки, в които лечението с инсулинова помпа подобрява качеството на живот, като е отчетена по-голяма удовлетвореност от лечението, психо-социални ползи, по-ниска тревожност, по-малко трудности за справяне със заболяването, склонност към провеждане на допълнителни обучения, например такива по въглехидратно броене. (124)(125) (126) (127) (128) (129)(130)(131) Рядко изследователи са отбелязвали липса на разлика в качеството на живот или по-голяма тревожност и влошаване на резултатите на фона на лечение със ИП. (138) (139) (140)

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.

От проведения корелационен анализ се установява, че качеството на живот показва отрицателна връзка с честотата на диабетна полиневропатия (r=-0.175, p=0.014), с честотата на хипогликемии – леки (r=-0.221, p=0.002) и тежки (r=-0.152, p=0.032), и с намаления усет към хипогликемии тежки (r=-0.164, p=0.021). Може да се приеме, че неврологичната симптоматика и честите хипогликемии са водещи фактори за влошаване на качеството на живот на пациентите. Може да се спекулира, че това са маркерите, чието проявление е най-често свързано със субективни оплаквания и висока степен на дискомфорт, докато някои от другите изследвани показатели по-често са безсимптомни. При анализ на двете терапевтични групи поотделно давността на захарния диабет също се явява негативно свързана с качеството на живот, но само в групата на МИИ. Не се открива корелация на качеството на живот с маркерите за гликемичен контрол, нито с употребата на ПГМ.

Едно от основните неудобства, свързани с инсулиновите помпи е наличието на инфузионен сет, включващ дълга тръбичка, която в някои случаи затруднява определени физически активности, както и е видима за околните. В световен мащаб са вече утвърдени, а у нас отскоро навлизат безтръбни малки и компактни инсулинови помпи, които вероятно биха довели до по-висока самооценка на качеството на живот на пациентите предвид отпадането на тези притеснения. Нещо повече, с навлизането на ПГМ, по-голямата необходимост от измервания на кръвната захар в рамките на деня при лечението с инсулинови помпи престава да представлява логистичен проблем или неудобство. Необходими са допълнителни изследвания върху качеството на живот при по-голям брой участници за достигане до крайно заключение по този въпрос.

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. (30) (47) (110) 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 кросс-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. (91) (92) (93) (94) 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. (95) (96) (97) (98) (99) (100) (101) (104) 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. (242)(243) Добре проучена е връзката на гликирания хемоглобин с нивото на серумните триглицериди. (244) 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. (245) Коментира се и връзка на индекса с общата смъртност и риска от миокарден инфаркт и инсулт. (246)

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. Индекса на омазняване на черния дроб корелира с давността на захарния диабет, с диабетната полиневропатия, ретинопатия, нефропатия и макроангиопатия. Налице е и корелация с артериалната хипертония, дислипидемия и всичките компоненти на липидния профил - общ холестерол, HDL холестерол, LDL холестерол, триглицериди, наличие на метаболитния синдром, както и всички изследвани чернодробни ензими - АЛАТ, АСАТ, ГГТ, пикочна киселина, креатинин, eGFR, CRP и базална инсулинова доза. От показателите за гликемичен контрол корелации са установяват с HbA1c, средната кръвна захар, SD и AGEs. (таблица 68) Установените връзки показват колко много фактори оказват влияние върху наличието на чернодробната стеатоза.

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%. (247) (248). Резултатите по отношение на диабетната ретинопатия и нефропатия показват съпоставима с литературните данни честота – съответно (35,9%) и (14,3%). (249) (250) Няма достатъчно информация до момента по отношение на честотата на диабетната макроангиопатия при захарен диабет тип 1. При интерпретиране на данните за честотата на хроничните усложнения следва да се има предвид, че изследването е крос-секционно, а проспективната част е с недостатъчна продължителност за целта, както и че не е възможна пълна сравнимост на резултатите с публикуваните данни поради разлики в характеристиките на изследваните популации - основно давност на заболяването и гликемичен контрол. Получените данни представляват интерес на национално ниво, тъй като дават информация за българска популация възрастни пациенти със захарен диабет тип 1 с определена давност на заболяването.

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. (59) (60) (61) (62) 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 (таблица 36). 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.

С потвърдителен характер са и данните относно връзката на усложненията с давността на заболяването – честотата на всички усложнения в изследваната популация нараства значимо с увеличаване на давността на заболяването (таблица 37). Литературните данни сочат позитивна корелация на давността на захарния диабет с диабетната полиневропатия, ретинопатия и нефропатия и противоречиви данни по отношение на диабетната макроангиопатия при захарен диабет тип 1. (64) (65) (66) (67)

От настоящето изследване се установяват значими корелации на усложненията с крайните продукти на гликирането, честотата на хипогликемии, липидния профил, наличието на дислипидемия, артериалната хипертония, чернодробните ензими и метаболитния синдром. (таблици 60, 61, 62, 63). Доказани са връзките на тези маркери със съдовото увреждане, което е в основата на изявата на хроничните диабетни усложнения. (251) Значима връзка се открива и между диабетната невропатия и качеството на живот. (r=-0.175, p=0.014)

Няма значими разлики в честотата на хроничните микро- и макроваскуларните 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

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. (179)

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. Пикочната киселина е повишена в групата на ПГМ ($p=0.001$), което вероятно е случайна находка. Потвърждават се литературните данни за по-ниска глюкозна вариабилност при употребата на сензор. (179)

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. Вследствие на това isCGM е била по-достъпната технология за участниците откъм цена и канали за снабдяване. Само 4 от изследваните лица използват затворен режим на доставка на инсулин на базата на контролен алгоритъм, поради което те не са обособени в отделна група. Флаш-глюкозното мониториране към момента на събиране на данните не предоставя възможност за известяване при ниски кръвни захари, което може да е причината за сходната честота на леки и тежки хипогликемии в двете групи. Още един фактор може да бъде, че именно пациентите с лабилно протичане на заболяването и чести хипогликемии са най-честите ползватели на ПГМ-технологии, които макар да водят до подобрение, не елиминират изцяло наличието на ниски кръвни захари.

Според изследването ALERT1, което все още е в ход, но чиито първоначални резултати са преддставени по време на ATTD през 2021г, rtCGM води до значимо по-ниска честота на леки и тежки хипогликемии спрямо isCGM. Други резултати от проучването показват по-нисък HbA1c, по-висок TIR, по-нисък страх от хипогликемии, по-голямо удовлетворение от лечението в групата на rtCGM. (252)

След въвеждането на реимбурсация на rt-CGM устройства в България от м. април 2022г вероятно съществено ще се измени броя и съотношението на използващите сензори пациенти в групите на ИП и МИИ, както и вида на използваните сензори.

11. Кроссекционно сравнение на данни от края на проучването в групите на пациенти на ИП терапия, проследени от поставянето или от случаен момент

Всички показатели са сравнени в съответстващи си по пол, възраст и давност на захарния диабет групи от пациенти с инсулинови помпи, които са проследени от поставянето на помпата или от случаен момент. Не се откриват значими разлики в показателите за гликемичен контрол, в честотата на хипогликемиите ($p>0.05$), значимо по-ниският LDL-холестерол ($p=0.049$) в групата на проследените от поставянето вероятно е случайна находка. Резултатите не се влияят от употребата на сензор.

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. (253)

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. (198) (199) (200) (219) (220)

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. (4) (5) (6) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) 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 иницииране на лечение с ИП. (8) (9) (10) (11) (12) (13) (15) По-високата изходна глюкозна вариабилност е свързана и с по-голямо понижение при проследяване. (254)

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.

От проведения корелационен анализ се открива значима връзка между нивата на гликирания хемоглобин и гликирания албумин изходно (r=0.330, p=0.003), но 6 месеца след промяната в терапията не се установява такава корелация (p>0.05). Тези резултати могат да означават, че предвид различната продължителност на периода, който показателите отразяват, при наличие на скорошна промяна в терапията двата маркера имат допълващо се значение и биха ни дали различна информация по отношение на краткосрочния и дългосрочния гликемичен контрол.

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. Обяснението може да се крие в твърде краткосрочния обхват на показателя, който не отразява трайна тенденция, а моментния статус на контрола на заболяването, което се подкрепя от установената му корелация с нивото на средната

кръвна захар (r=-0.311, p=0.037) и гликирания албумин (r=0.503, p<0.0001), но не и с гликирания хемоглобин на 6-ия месец (r=0.004, p=0.978). От настоящите данни не се открива корелация на краткосрочните маркери с коефициента на вариабилност (p>0.05).

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.

Редица проучвания показват подобни резултати по отношение на редукцията в честотата на леките и тежките хипогликемии на фона на ИП, съобщава се също за подобрен усет към хипогликемии. (4)(6)(7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) Единични изследвания откриват липса на промяна или дори увеличение в честотата на леките хипогликемии. (164)(165)(166)

- **Базални инсулинови дози**

Поради тенденцията към ежедневни промени в общата и болусната доза на инсулин според въглехидратното съдържание на храната, в това изследване фокусът е поставен върху базалната инсулинова доза, която обичайно е сравнително стабилна. 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. Базалната инсулинова доза корелира позитивно с индекса на телесна маса (r=0.453, p<0.0001) и с обиколката на талията (r=0.441, p<0.0001). Подобни резултати са документирани в литературата. (255)

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. (256) 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.

Парадоксално се установява повишение на нивото на креатинина и пикочната киселина и спадане на гломерулната филтрация с 4.94 ml/min на 6-ия месец от началото на лечение с инсулинова помпа (p<0.0001). Следва да се отбележи, че стойностите на тези показатели и на двете точки са в референтни граници. При поданализ само на пациентите с диабетна нефропатия се установява понижение на eGFR с 8.9 ml/min (p=0.040). По литературни данни понижението на гломерулната филтрация при пациенти с вече установена диабетна нефропатия е с между 2 и 20 ml/min на година, с медиана – 12 ml/min. (257) Може да се приеме, че при пациентите, при които е налице диабетна нефропатия лечението с ИП не би могло да окаже въздействие върху естествения ход на това усложнение в краткосрочен план. При участниците, при които няма данни за диабетна нефропатия, не се установява статистически значима разлика в нивата на креатинин и eGFR в двете точки (p=0.065). Същевременно се открива и понижение на албуминурията на 6-ия месец спрямо изходните стойности, което не достига статистическа значимост (p=0.236).

- **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. (125) (126) (127) (128) (129) (130) (131) 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. (4)(5)(7)

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. Същевременно в клинична обстановка би имало полза от комплексна оценка на гликемичния контрол чрез маркери, отразяващи периоди с различна продължителност – гликираният хемоглобин дава информация за предходните 3 месеца, гликираният албумин за предходния 1 месец, кръвно-захарните профили и изчислените на тяхната база средна кръвна захар и коефициент на вариабилност – дава моментната картина. По този начин може по-ясно да се дефинира както дългосрочният контрол, стабилността му във времето, така и моментът, в който е настъпила промяна – подобрение или влошаване.

По литературни данни може да се открие връзка между нивото на гликирания албумин и микро- и макроваскуларните усложнения на захарния диабет. (199) (211) (212) (213) (214) (215) (216). От нашите данни се открива положителна корелация с честотата на диабетната полиневропатия, което е най-честото диабетно усложнение, със серумния креатинин, eGFR и ACR, като маркери за бъбречна функция и засягане, както и с дислипидемията, метаболитния синдром и с нивото на CRP, които са рискови фактори за микро- и макросъдови усложнения (таблици 64, 65). Липсата на връзка с диабетната макроангиопатия може да се дължи на ниската честота на това усложнение в изследваната популация.

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. (258) Някои автори са установили по-висок ИТМ при лечение с инсулинови помпи спрямо МИИ (259),

макар повечето проучвания да установяват липса на значима разлика. Между 6-ия месец и последното проследяване се установява значимо увеличение на обиколката на талията. (91) (92) (93)

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.

Повишена е честотата на артериалната хипертония (p=0.04) и дислипидемията (p=0.02), като се установява корелация с индекса на телесна маса и с нивото на пикочната киселина. (таблица 72 и 73) Повишението в честотата на тези придружаващи заболявания настъпва между 6-ия месец и последното проследяване. Няма значима разлика в честотата на метаболитния синдром. (p>0.05)

При изследване на цялата популация се установява повишение на серумния креатинин и понижение на гломерулната филтрация (p=0.005). При изследване само на пациентите без налична диабетна нефропатия не се установява статистически значима разлика (p=0.116). Отново е налице несигнификантна тенденция към понижение на албуминурията (p=0.414). Може да се приеме, че лечението с инсулинова помпа няма влияние върху бъбречната функция при здрави, докато при пациентите с диабетна нефропатия прогресията на усложнението следва естествения си ход, като редукцията в гломерулната филтрация (10.48 ml/min) е в диапазона на коментираната в литературата годишна скорост на понижение (между 2 и 20 ml/min на година). (76) Би могло да се очаква при по-дългосрочно проследяване да се наблюдават ползи по отношение на бъбречната функция и допълнително значимо понижение на албуминурията предвид трайно подобрения гликемичен контрол и редуцираната глюкозна вариабилност. Данни за съществена редукция в албуминурията са докладвани от екипа на Rosenlund от Диабетен център Steno. (77)

- **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. (135) 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. Също така качеството на живот корелира с честотата на диабетните усложнения, гликирания хемоглобин, времето в прицелни граници на кръвната захар и CRP. (таблица 66)

- **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. (153) 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-често 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 инициране 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 инициране 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.

Библиография:

1. Танкова Цв. Захарен диабет, Парадигма, 2013.
2. Rademecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. Diebetes Metab Res Rev 2004; 20; 178-188
3. McAdams B. H., Rizvi A. An Overview of Insulin Pumps and Glucose Sensors for the Generalist. J Clin Med. 2016 Jan; 5(1): 5.
4. Beato-Víbora, P., Yeoh, E., Rogers, H et al. Sustained benefit of continuous subcutaneous insulin infusion on glycaemic control and hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. Diabetic Medicine 2015, 32(11), 1453–1459. doi:10.1111/dme.12869
5. Andersen H, Hangaard S, Hommel E and Ridderstråle M. Six-Year Follow-Up After Insulin Pump Initiation: HbA1c Is Significantly Reduced Without Weight Gain. J Diabetes Sci Technol. 2018 Mar; 12(2): 535–536.
6. Quirós C, Viñals C, Giménez M, Roca D, Conget I. Assessment of the effectiveness of long-term insulin pump therapy using a combined goal of HbA1c decrease and absence of severe hypoglycemia. Endocrinol Diabetes Nutr. 2019 Nov;66(9):534-539.
7. Mameli C, Scaramuzza AE, Ho J, Cardona-Hernandez R, Suarez-Ortega L, Zuccotti GV. A 7-year follow-up retrospective, international, multicenter study of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. Acta Diabetol. 2014;51(2):205-210. doi:10.1007/s00592-013-0481-y
8. Burckhardt MA, Smith GJ, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Real-world outcomes of insulin pump compared to injection therapy in a population-based sample of children with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19(8):1459-1466. doi:10.1111/pedi.12754

9. Anyanwagu U, Olaoye H, Jennings P, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy at Derby Teaching Hospitals: sustained benefits in glucose control. Diabet Med. 2017;34(8):1154-1157. doi:10.1111/dme.13367

10. Moreno-Fernandez J, Gomez FJ, Pinés P, et al. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Adult Type 1 Diabetes Mellitus Patients: Results from a Public Health System. Diabetes Technol Ther. 2019;21(8):440-447. doi:10.1089/dia.2019.0097

11. Papargyri P, Ojeda Rodríguez S, Corrales Hernández JJ, et al. An observational 7-year study of continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of type 1 diabetes mellitus. Endocrinol Nutr. 2014;61(3):141-146. doi:10.1016/j.endonu.2013.09.003

12. Marmolin ES, Brødsgaard J, Gjessing HJ, et al. Better treatment of outpatients with type 1 diabetes after introduction of continuous subcutaneous insulin infusion. Dan Med J. 2012;59(6):A4445.

13. Beato-Víbora P, Chico-Ballesteros A, Giménez M, et al. A national survey on the efficacy and safety of continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes in Spain. Diabetes Res Clin Pract. 2018;137:56-63. doi:10.1016/j.diabres.2017.12.009

14. Orr CJ, Hopman W, Yen JL, Houlden RL. Long-term efficacy of insulin pump therapy on glycemic control in adults with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Technol Ther. 2015;17(1):49-54. doi:10.1089/dia.2014.0131

15. Ruiz-de-Adana MS, Dominguez-Lopez ME, Gonzalez-Molero I, et al. Comparison between a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) using continuous glucose monitoring in metabolically optimized type 1 diabetes patients: A randomized open-labelled parallel study. Med Clin (Barc). 2016;146(6):239-246. doi:10.1016/j.medcli.2015.09.020

16. Moreno-Fernandez J, López LM, Gomez FJ, et al. Long-term effects of continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes mellitus patients: Results of a public healthcare system. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2021;68(2):116-122. doi:10.1016/j.endinu.2019.10.011

17. Chico A, Tundidor D, Jordana L, et al. Changes in Insulin Requirements From the Onset of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Until Optimization of Glycemic Control. J Diabetes Sci Technol. 2014;8(2):371-377. doi:10.1177/1932296813520205

18. Picard S, Hanaire H, Reznik Y, et al. Optimization of Insulin Regimen and Glucose Outcomes with Short-Term Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Adult Type 1 Diabetes Patients with Suboptimal Control on Multiple Daily Injections: The Adult DIACCOR Study. Diabetes Technol Ther. 2018;20(6):403-412. doi:10.1089/dia.2018.0002

19. Cohen ND, Hong ES, Van Drie C, Balkau B, Shaw J. Long-term metabolic effects of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2013;15(7):544-549. doi:10.1089/dia.2012.0331

20. Marigliano M, Morandi A, Maschio M, et al. Nutritional education and carbohydrate counting in children with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion: the effects on dietary habits, body composition and glycometabolic control. Acta Diabetol. 2013;50(6):959-964. doi:10.1007/s00592-013-0491-9

21. Ehrmann D, Kulzer B, Schipfer M, Lippmann-Grob B, Haak T, Hermanns N. Efficacy of an Education Program for People With Diabetes and Insulin Pump Treatment (INPUT): Results From a Randomized Controlled Trial. Diabetes Care. 2018;41(12):2453-2462. doi:10.2337/dc18-0917

22. Evans-Cheung TC, Campbell F, Yong J, Parslow RC, Feltbower RG. HbA1c values and hospital admissions in children and adolescents receiving continuous subcutaneous insulin infusion therapy. Diabet Med. 2019;36(1):88-95. doi:10.1111/dme.13786

23. van Dijk PR, Logtenberg SJ, Groenier KH, Keers JC, Bilo HJ, Kleefstra N. Fifteen-year follow-up of quality of life in type 1 diabetes mellitus. World J Diabetes. 2014;5(4):569-576. doi:10.4239/wjd.v5.i4.569

24. Olsovský J, Beránek M. Vliv dlouhodobé terapié inzulinovou pumpou (CSII) u pacientů s diabetes mellitus 1. typu na metabolickou kompenzaci a výskyt hypoglykemií. Porovnání s intenzifikovanou konvencní inzulinovou terapií (MDI) [The influence of long-term therapy with the insulin pump (CSII) in patients with type 1 diabetes mellitus on

metabolic compensation and on the incidence of hypoglycaemia. Comparison with intensified conventional insulin therapy (MDI)]. Vnitr Lek. 2007;53(6):637-645.

25. Pickup J, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabet Med. 2008;25(7):765-774. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02486.x

26. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2002;324(7339):705. doi:10.1136/bmj.324.7339.705

27. Summers JC, Briganti EM, Fitzgerald ZA, Lambers LNJ, Cohen ND. Long-Term Effectiveness of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in the Prevention of Hypoglycemia in Adults with Type 1 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2019;21(8):423-429. doi:10.1089/dia.2019.0108

28. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. Diabetes Care. 2005;28(3):533-538. doi:10.2337/diacare.28.3.533

29. Somali M, Paschou SA, Mouslech Z. Insulin pumps use in Greece: Efficacy and safety data from 140 patients with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2020;160:108026. doi:10.1016/j.diabres.2020.108026

30. Korkmaz Ö, Demir G, Çetin H, et al. Effectiveness of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Pump Therapy During Five Years of Treatment on Metabolic Control in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2018;10(2):147-152. doi:10.4274/jcrpe.5117

31. Schulten RJ, Piet J, Bruijning PC, de Waal WJ. Lower dose basal insulin infusion has positive effect on glycaemic control for children with type I diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion therapy. Pediatr Diabetes. 2017;18(1):45-50. doi:10.1111/pedi.12352

32. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of

randomized clinical trials. Acta Diabetol. 2019;56(9):973-980. doi:10.1007/s00592-019-01326-5

33. Almazrouei R, Sharma C, Afandi B, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion is associated with a better glycemic control than multiple daily insulin injections without difference in diabetic ketoacidosis and hypoglycemia admissions among Emiratis with Type 1 diabetes. PLoS One. 2022;17(9):e0264545. Published 2022 Sep 22. doi:10.1371/journal.pone.0264545

34. Holmes-Walker DJ, Abraham MB, Chee M, Jones TW; Australasian Diabetes Data Network (ADDN) Study Group. Glycaemic outcomes in Australasian children and adults with type 1 diabetes: failure to meet targets across the age spectrum. Intern Med J. 2023;53(1):61-67. doi:10.1111/imj.15426

35. Pérez-García L, Goñi-Iriarte MJ, García-Mouriz M. Comparison of treatment with continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections with bolus calculator in patients with type 1 diabetes. Endocrinol Nutr. 2015;62(7):331-337. doi:10.1016/j.endonu.2015.06.003

36. Keyu G, Jiaqi L, Liyin Z, et al. Comparing the effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily insulin injection for patients with type 1 diabetes mellitus evaluated by retrospective continuous glucose monitoring: A real-world data analysis. Front Public Health. 2022;10:990281. Published 2022 Aug 25. doi:10.3389/fpubh.2022.990281

37. Lepore G, Bonfanti R, Bozzetto L, et al. Metabolic control and complications in Italian people with diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018;28(4):335-342. doi:10.1016/j.numecd.2017.12.001

38. Riddell MC, Zaharieva DP, Tansey M, et al. Individual glucose responses to prolonged moderate intensity aerobic exercise in adolescents with type 1 diabetes: The higher they start, the harder they fall. Pediatr Diabetes. 2019;20(1):99-106. doi:10.1111/pedi.12799

39. Thomakos P, Vazeou A, Sakkas D, et al. Avoiding hypoglycemia: the use of insulin pump combined with continuous glucose monitor in type 1 diabetes crossing a Rocky Gorge. QJM. 2018;111(9):629-633. doi:10.1093/qjmed/hcy136

40. Biester T, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Declining Frequency of Acute Complications Associated with Tubeless Insulin Pump Use: Data from 2,911 Patients in the German/Austrian Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation Registry [published correction appears in Diabetes Technol Ther. 2021 Nov;23(11):782]. Diabetes Technol Ther. 2021;23(8):527-536. doi:10.1089/dia.2020.0675

41. Mehta SN, Tinsley LJ, Kruger D, et al. Improved Glycemic Control Following Transition to Tubeless Insulin Pump Therapy in Adults With Type 1 Diabetes. Clin Diabetes. 2021;39(1):72-79. doi:10.2337/cd20-0022

42. Hoshina S, Andersen GS, Jørgensen ME, Ridderstråle M, Vistisen D, Andersen HU. Treatment Modality-Dependent Risk of Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes: Danish Adult Diabetes Database Study. Diabetes Technol Ther. 2018;20(3):229-234. doi:10.1089/dia.2017.0231

43. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important?. Diabetes Metab J. 2015;39(4):273-282. doi:10.4093/dmj.2015.39.4.273

44. Maiorino MI et al. The Effects of Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Insulin Injections on Glucose Variability in Young Adults with Type 1 Diabetes: The 2-Year Follow-Up of the Observational METRO Study. Diabetes Technol Ther. 2018 Feb;20(2):117-126. doi: 10.1089/dia.2017.0334. Epub 2018 Jan 5.

45. Inaba Y, Tsutsumi C, Haseda F, et al. Impact of glycemic variability on the levels of endothelial progenitor cells in patients with type 1 diabetes. Diabetol Int. 2017;9(2):113-120. Published 2017 Sep 4. doi:10.1007/s13340-017-0335-x

46. Prieto-Tenreiro A, Villar-Taibo R, Pazos-Couselo M, González-Rodríguez M, Casanueva F, García-López JM. Beneficios de la terapia con infusión subcutánea continua de insulina en pacientes diabéticos tipo 1 que presentan gran variabilidad glucémica [Benefits of subcutaneous continuous insulin infusion in type 1 diabetic patients with high glycemic variability]. Endocrinol Nutr. 2012;59(4):246-253. doi:10.1016/j.endonu.2012.02.005

47. Bruttomesso D, Crazzolara D, Maran A, et al. In Type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. Diabet Med. 2008;25(3):326-332. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02365.x

48. Jotic A, Milicic T, Lalic K, et al. Evaluation of Glycaemic Control, Glucose Variability and Hypoglycaemia on Long-Term Continuous Subcutaneous Infusion vs. Multiple Daily Injections: Observational Study in Pregnancies With Pre-Existing Type 1 Diabetes. Diabetes Ther. 2020;11(4):845-858. doi:10.1007/s13300-020-00780-7

49. Schreiver C, Jacoby U, Watzer B, Thomas A, Haffner D, Fischer DC. Glycaemic variability in paediatric patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or multiple daily injections (MDI): a cross-sectional cohort study. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;79(5):641-647. doi:10.1111/cen.12093

50. Schreiver C, Jacoby U, Watzer B, Thomas A, Haffner D, Fischer DC. Glycaemic variability in paediatric patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or multiple daily injections (MDI): a cross-sectional cohort study. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;79(5):641-647. doi:10.1111/cen.12093

51. Scott ES, McGrath RT, Januszewski AS, et al. HbA1c variability in adults with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy compared to multiple daily injection (MDI) treatment. BMJ Open. 2019;9(12):e033059. Published 2019 Dec 29. doi:10.1136/bmjopen-2019-033059

52. Lachin JM, Bebu I, Bergenstal RM, et al. Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care. 2017;40(6):777-783. doi:10.2337/dc16-2426

53. Christensen MMB, Hommel EE, Jørgensen ME, Fleischer J, Hansen CS. Glycemic Variability and Diabetic Neuropathy in Young Adults With Type 1 Diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:644. Published 2020 Sep 23. doi:10.3389/fendo.2020.00644

54. El Malahi A, Van Elsen M, Charleer S, et al. Relationship Between Time in Range, Glycemic Variability, HbA1c, and Complications in Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(2):e570-e581. doi:10.1210/clinem/dgab688

55. Simon B, Treat V, Marco C, et al. A comparison of glycaemic variability in CSII vs. MDI treated type 1 diabetic patients using CGMS. Int J Clin Pract. 2008;62(12):1858-1863. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01932.x

56. Reddy M, Godsland IF, Barnard KD, et al. Glycemic Variability and Its Impact on Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2015;10(1):60-66. Published 2015 Aug 18. doi:10.1177/1932296815601440

57. Bailes BK. Diabetes mellitus and its chronic complications. AORN J. 2002;76(2):266-286. doi:10.1016/s0001-2092(06)61065-x

58. Baranowska-Jurkun A, Matuszewski W, Bandurska-Stankiewicz E. Chronic Microvascular Complications in Prediabetic States—An Overview. Journal of Clinical Medicine. 2020; 9(10):3289. https://doi.org/10.3390/jcm9103289

59. Kilpatrick E, Rigby A, Atkin S; A1C Variability and the Risk of Microvascular Complications in Type 1 Diabetes: Data from the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 1 November 2008; 31 (11): 2198–2202. https://doi.org/10.2337/dc08-0864

60. Nordwall M, Abrahamsson M, Dhir M et al. Impact of HbA1c, Followed From Onset of Type 1 Diabetes, on the Development of Severe Retinopathy and Nephropathy: The VISS Study (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden). Diabetes Care 1 February 2015; 38 (2): 308–315. https://doi.org/10.2337/dc14-1203

61. Lind M, Pivodic A, Svensson A, Wedel H, Ludvigsson J et al. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study BMJ 2019; 366 :l4894 doi:10.1136/bmj.l4894

62. Li, J., Cao, Y., Liu, W. et al. Correlations among Diabetic Microvascular Complications: A Systematic Review and Meta-analysis. Sci Rep 9, 3137 (2019). https://doi.org/10.1038/s41598-019-40049-z

63. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. Postgrad Med J. 2006;82(964):95-100. doi:10.1136/pgmj.2005.036137

64. Zoungas S, Woodward M, Li Q, et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. Diabetologia. 2014;57(12):2465-2474. doi:10.1007/s00125-014-3369-7

65. Schofield J, Ho J, Soran H. Cardiovascular Risk in Type 1 Diabetes Mellitus. Diabetes Ther. 2019;10(3):773-789. doi:10.1007/s13300-019-0612-8

66. Lee SI, Patel M, Jones CM, Narendran P. Cardiovascular disease and type 1 diabetes: prevalence, prediction and management in an ageing population. Ther Adv Chronic Dis. 2015;6(6):347-374. doi:10.1177/2040622315598502

67. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. Phys Ther. 2008;88(11):1254-1264. doi:10.2522/ptj.20080020

68. Benjamin M Leon, Thomas M Maddox, Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. World J Diabetes. 2015 Oct 10; 6(13): 1246–1258.

69. Steineck I et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. BMJ. 2015 Jun 22;350:h3234. doi: 10.1136/bmj.h3234.

70. Derosa G, Catena G, Scelsi L, et al. Glyco-metabolic control, inflammation markers, and cardiovascular outcomes in type 1 and type 2 diabetic patients on insulin pump or multiple daily injection (italico study). Diabetes Metab Res Rev. 2020;36(1):e3219. doi:10.1002/dmrr.3219

71. Rosenlund S, Theilade S, Hansen TW, Andersen S, Rossing P. Treatment with continuous subcutaneous insulin infusion is associated with lower arterial stiffness. Acta Diabetol. 2014;51(6):955-962. doi:10.1007/s00592-014-0619-6

72. Tołwińska J, Głowińska-Olszewska B, Bossowski A. Insulin therapy with personal insulin pumps and early angiopathy in children with type 1 diabetes mellitus. Mediators Inflamm. 2013;2013:791283. doi:10.1155/2013/791283

73. Faienza MF, Scicchitano P, Lamparelli R, et al. Vascular and Myocardial Function in Young People with Type 1 Diabetes Mellitus: Insulin Pump Therapy Versus Multiple Daily Injections Insulin Regimen. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2022;130(6):415-422. doi:10.1055/a-1523-7574

74. Longo M, Scappaticcio L, Bellastella G, et al. Alterations in the Levels of Circulating and Endothelial Progenitor Cells Levels in Young Adults with Type 1 Diabetes: A 2-Year Follow-Up from the Observational METRO Study. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:777-784. Published 2020 Mar 18. doi:10.2147/DMSO.S238588

75. Maiorino MI, Casciano O, Della Volpe E, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K. Reducing glucose variability with continuous subcutaneous insulin infusion increases endothelial progenitor cells in type 1 diabetes: an observational study. Endocrine. 2016;52(2):244-252. doi:10.1007/s12020-015-0686-7

76. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al. American Diabetes Association Nephropathy in diabetes. Diabetes Care. 2004;27(Suppl 1):S79–S83.

77. Rosenlund S et al. Effect of 4 years subcutaneous insulin infusion treatment on albuminuria, kidney function and HbA1c compared with multiple daily injections: a longitudinal follow-up study. Diabet Med. 2015 Nov;32(11):1445-52

78. Reid LJ, Gibb FW, Colhoun H, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy is associated with reduced retinopathy progression compared with multiple daily injections of insulin. Diabetologia. 2021;64(8):1725-1736. doi:10.1007/s00125-021-05456-w

79. de Oliveira Loureiro T, Cardoso JN, Lopes CDPL, et al. The effect of insulin pump therapy in retinal vasculature in type 1 diabetic patients. Eur J Ophthalmol. 2021;31(6):3142-3148. doi:10.1177/1120672121990576

80. Zabeen B, Craig ME, Virk SA, et al. Insulin Pump Therapy Is Associated with Lower Rates of Retinopathy and Peripheral Nerve Abnormality. PLoS One. 2016;11(4):e0153033. Published 2016 Apr 6. doi:10.1371/journal.pone.0153033

81. Raczyńska D, Bzoma B, Sielachowicz K, et al. Pilot Study of Eyesight Characteristics and Thickness of the Retinal Nerve Fiber and Ganglion Cell-inner Plexiform Layers in Adolescent Patients with Type one Diabetes Mellitus on an Insulin Pump. Curr Pharm Des. 2018;24(27):3264-3275. doi:10.2174/1381612824666180924125516

82. Ising E, Dahlin LB, Elding Larsson H. Impaired vibrotactile sense in children and adolescents with type 1 diabetes - Signs of peripheral neuropathy. PLoS One. 2018;13(4):e0196243. Published 2018 Apr 19. doi:10.1371/journal.pone.0196243

83. Zabeen B, Craig ME, Virk SA, et al. Insulin Pump Therapy Is Associated with Lower Rates of Retinopathy and Peripheral Nerve Abnormality. PLoS One. 2016;11(4):e0153033. Published 2016 Apr 6. doi:10.1371/journal.pone.0153033

84. Shimkina NF, Nad' YG, Barantsevich ER. Nevrologicheskie oslozhneniya u patsientov s sakharnym diabetom 1-go tipa pri ispol'zovanii raznykh metodov insulinoterapii [Neurological complications in patients with diabetes mellitus type 1 treated with different methods of insulinotherapy]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2016;116(9):13-17. doi:10.17116/jnevro20161169113-17

85. Kwai N, Arnold R, Poynten AM, Lin CS, Kiernan MC, Krishnan AV. Continuous subcutaneous insulin infusion preserves axonal function in type 1 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2015;31(2):175-182. doi:10.1002/dmrr.2583

86. Kamel J, Loh M, Cook M, MacIsaac RJ, Roberts LJ. Reducing glucose variability with continuous subcutaneous insulin infusion is associated with reversal of axonal dysfunction in type 1 diabetes mellitus. Muscle Nerve. 2020;61(1):44-51. doi:10.1002/mus.26738

87. Pawliński Ł, Gastoł J, Fiema M, Matejko B, Kieć-Wilk B. Is treatment of type 1 diabetes mellitus (insulin therapy, metabolic control) optimal for preventing cardiovascular autonomic neuropathy?. Endokrynol Pol. 2019;70(4):323-329. doi:10.5603/EP.a2019.0011

88. Maiorino MI, Bellastella G, Della Volpe E, et al. Erectile dysfunction in young men with type 1 diabetes. Int J Impot Res. 2017;29(1):17-22. doi:10.1038/ijir.2016.38

89. Faienza MF, Ventura A, Delvecchio M, et al. High Sclerostin and Dickkopf-1 (DKK-1) Serum Levels in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(4):1174-1181. doi:10.1210/jc.2016-2371

90. Faienza MF, Brunetti G, Sanesi L, et al. High irisin levels are associated with better glycemic control and bone health in children with Type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2018;141:10-17. doi:10.1016/j.diabres.2018.03.046

91. Alderisio A, Bozzetto L, Franco L, Riccardi G, Rivellese AA, Annuzzi G. Long-term body weight trajectories and metabolic control in type 1 diabetes patients on insulin pump or multiple daily injections: A 10-year retrospective controlled study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2019;29(10):1110-1117. doi:10.1016/j.numecd.2019.06.008

92. Mehta SN, Andersen HU, Abrahamson MJ, et al. Changes in HbA1c and Weight Following Transition to Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy in Adults With

Type 1 Diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2017;11(1):83-86. doi:10.1177/1932296816658900

93. van Dijk PR, Logtenberg SJ, Groenier KH, Keers JC, Bilo HJ, Kleefstra N. Fifteen-year follow-up of quality of life in type 1 diabetes mellitus. World J Diabetes. 2014;5(4):569-576. doi:10.4239/wjd.v5.i4.569

94. Prídavková D, Samoš M, Kazimierová I, et al. Insulin Pump Therapy - Influence on Body Fat Redistribution, Skeletal Muscle Mass and Ghrelin, Leptin Changes in T1D Patients. Obes Facts. 2018;11(6):454-464. doi:10.1159/000493734

95. Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A, et al. Effects of insulin therapy with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in diabetic patients: comparison with multi-daily insulin injections therapy (MDI). Endocr J. 2009;56(4):571-578. doi:10.1507/endocrj.k08e-330

96. Kampmann U, Madsen LR, Bjerg L, et al. Prevalence and geographical distribution of insulin pump therapy in the Central Denmark Region and its association with metabolic parameters. Diabetes Res Clin Pract. 2018;141:148-155. doi:10.1016/j.diabres.2018.04.042

97. Helve E. High density lipoprotein subfractions during continuous insulin infusion therapy. Atherosclerosis. 1987;64(2-3):173-180. doi:10.1016/0021-9150(87)90244-9

98. Lawson P, Home PD, Bergenstal R. Observations on blood lipid and intermediary metabolite concentrations during conventional insulin treatment or CSII. Diabetes. 1985;34 Suppl 3:27-30. doi:10.2337/diab.34.3.s27

99. Pietri A, Dunn FL, Raskin P. The effect of improved diabetic control on plasma lipid and lipoprotein levels: a comparison of conventional therapy and continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes. 1980;29(12):1001-1005. doi:10.2337/diab.29.12.1001

100. Łuczyński W, Szypowska A, Głowińska-Olszewska B, Bossowski A. Overweight, obesity and features of metabolic syndrome in children with diabetes treated with insulin pump therapy. Eur J Pediatr. 2011;170(7):891-898. doi:10.1007/s00431-010-1372-7

101. Marino M, Eckert AJ, Tell S, et al. The Association between Treatment Modality, Lipid Profile, Metabolic Control in Children with Type 1 Diabetes and Celiac Disease-

Data from the International Sweet Registry. Nutrients. 2021;13(12):4473. Published 2021 Dec 15. doi:10.3390/nu13124473

102. Yang HX, Leng XF, Hu SC, et al. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2021;23(2):116-120. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2009184

103. Cetinkalp S, Felekoglu C, Karadeniz M, et al. Comparison of the effects of intensive insulin treatment modalities on cardiovascular biomarkers in type 1 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr. 2015;9(3):157-162. doi:10.1016/j.dsx.2015.04.011

104. Huang W, Liu YS, Wang YJ, et al. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2008;20(9):546-549.

105. NICE Guideline, No. 3 Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Aug.

106. Mantaj U, Gutaj P, Ozegowska K, Zawiejska A, Wroblewska-Seniuk K, Olejniczak D, Wender-Ozegowska E2. Continuous subcutaneous insulin infusion reduces neonatal risk in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. Ginekol Pol. 2019;90(3):154-160.

107. Tiselko AV, Kapustin RV, Milyutina YP, Borovik NV, Abashova EI, Yarmolinskaya MI. Glucose variability as the risk factor of preeclampsia in pregnant patients with type 1 diabetes mellitus. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(25):9639-9646. doi:10.1080/14767058.2022.2050361

108. Rys PM, Ludwig-Slomczynska AH, Cyganek K, Malecki MT. Continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily injections in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. Eur J Endocrinol. 2018;178(5):545-563. doi:10.1530/EJE-17-0804

109. Gutaj P, Zawiejska A, Brązert J, Wender-Ożegowska E. Association between preconceptional treatment with insulin pumps and improved metabolic status in early pregnancy in women with type 1 diabetes. Pol Arch Med Wewn. 2015;125(5):329-336. doi:10.20452/pamw.2830

110. Talaviya PA, Saboo BD, Joshi SR, et al. Pregnancy outcome and glycemic control in women with type 1 diabetes: a retrospective comparison between CSII and MDI treatment. Diabetes Metab Syndr. 2013;7(2):68-71. doi:10.1016/j.dsx.2013.02.032

111. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(5):447-456. doi:10.1016/j.ajog.2007.03.062

112. Abell SK, Suen M, Pease A, et al. Pregnancy Outcomes and Insulin Requirements in Women with Type 1 Diabetes Treated with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injections: Cohort Study. Diabetes Technol Ther. 2017;19(5):280-287. doi:10.1089/dia.2016.0412

113. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial [published correction appears in Lancet. 2017 Nov 25;390(10110):2346]. Lancet. 2017;390(10110):2347-2359. doi:10.1016/S0140-6736(17)32400-5

114. Hauffe F, Schaefer-Graf UM, Fauzan R, et al. Higher rates of large-for-gestational-age newborns mediated by excess maternal weight gain in pregnancies with Type 1 diabetes and use of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple dose insulin injection. Diabet Med. 2019;36(2):158-166. doi:10.1111/dme.13861

115. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. JAMA. 2017;318(14):1358-1366. doi:10.1001/jama.2017.13994

116. Colino E, Martín-Frías M, Yelmo R, Álvarez MÁ, Roldán B, Barrio R. Impact of insulin pump therapy on long-term glycemic control in a pediatric Spanish cohort. Diabetes Res Clin Pract. 2016;113:69-76. doi:10.1016/j.diabres.2016.01.012

117. Hu S, Yang H, Chen Z, et al. Clinical Outcome and Cost-Effectiveness Analysis of CSII Versus MDI in Children and Adolescent With Type 1 Diabetes Mellitus in a Public Health Care System of China. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:604028. Published 2021 Mar 30. doi:10.3389/fendo.2021.604028

118. Marigliano M, Eckert AJ, Guness PK, et al. Association of the use of diabetes technology with HbA1c and BMI-SDS in an international cohort of children and adolescents with type 1 diabetes: The SWEET project experience. Pediatr Diabetes. 2021;22(8):1120-1128. doi:10.1111/pedi.13274

119. Vollbach H, Auzanneau M, Reinehr T, et al. Choice of basal insulin therapy is associated with weight and height development in type 1 diabetes: A multicenter analysis from the German/Austrian DPV registry in 10 338 children and adolescents. J Diabetes. 2021;13(11):930-939. doi:10.1111/1753-0407.13207

120. Blair JC, McKay A, Ridyard C, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation. BMJ. 2019;365:l1226. Published 2019 Apr 3. doi:10.1136/bmj.l1226

121. Blair J, McKay A, Ridyard C, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: the SCIPI RCT. Health Technol Assess. 2018;22(42):1-112. doi:10.3310/hta22420

122. Briganti EM, Summers JC, Fitzgerald ZA, Lambers LNJ, Cohen ND. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Can Be Used Effectively and Safely in Older Patients with Type 1 Diabetes: Long-Term Follow-up. Diabetes Technol Ther. 2018;20(11):783-786. doi:10.1089/dia.2018.0215

123. Grammes J, Küstner E, Dapp A, et al. Comparative characteristics of older people with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion or insulin injection therapy: data from the German/Austrian DPV registry. Diabet Med. 2020;37(5):856-862. doi:10.1111/dme.14218

124. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. Diabet Med. 2002 Sep;19(9):746-51.

125. Dowling E, Maidment DW. Assessing depressive symptoms and diabetes distress in Type 1 diabetic adults: A comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) users. J Health Psychol. 2023;28(2):149-161. doi:10.1177/13591053221098498

126. Maiorino MI, Bellastella G, Petrizzo M, et al. Treatment satisfaction and glycemic control in young Type 1 diabetic patients in transition from pediatric health care: CSII versus MDI. Endocrine. 2014;46(2):256-262. doi:10.1007/s12020-013-0060-6

127. El Samahy MH, Salah NY, Abdeen MS, Falastin BRK. Psychosocial aspects of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes in Egypt; a limited resources country perspective. Diabetol Metab Syndr. 2022;14(1):82. Published 2022 Jun 11. doi:10.1186/s13098-022-00853-6

128. Birkebaek NH, Kristensen LJ, Mose AH, Thastum M; Danish Society for Diabetes in Childhood and Adolescence. Quality of life in Danish children and adolescents with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily injections. Diabetes Res Clin Pract. 2014;106(3):474-480. doi:10.1016/j.diabres.2014.09.028

129. Rosner B, Roman-Urrestarazu A. Health-related quality of life in paediatric patients with Type 1 diabetes mellitus using insulin infusion systems. A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019;14(6):e0217655. Published 2019 Jun 25. doi:10.1371/journal.pone.0217655

130. Benioudakis ES, Georgiou ED, Barouxi ED, et al. The diabetes quality of life brief clinical inventory in combination with the management strategies in type 1 diabetes mellitus with or without the use of insulin pump. Diabetol Int. 2020;12(2):217-228. Published 2020 Nov 16. doi:10.1007/s13340-020-00477-z

131. Lukács A, Kiss-Tóth E, Varga B, Soós A, Takác P, Barkai L. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion on quality of life. Int J Technol Assess Health Care. 2013;29(1):48-52. doi:10.1017/S0266462312000797

132. Al Shaikh A, Al Zahrani AM, Qari YH, et al. Quality of Life in Children With Diabetes Treated With Insulin Pump Compared With Multiple Daily Injections in Tertiary Care Center. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2020;13:1179551420959077. Published 2020 Sep 28. doi:10.1177/1179551420959077

133. Mueller-Godeffroy E, Vonthein R, Ludwig-Seibold C, et al. Psychosocial benefits of insulin pump therapy in children with diabetes type 1 and their families: The pumpkin multicenter randomized controlled trial [published correction appears in Pediatr Diabetes. 2020 Feb;21(1):144-145]. Pediatr Diabetes. 2018;19(8):1471-1480. doi:10.1111/pedi.12777

134. Cherubini V, Gesuita R, Bonfanti R, et al. Health-related quality of life and treatment preferences in adolescents with type 1 diabetes. The VIPKIDS study. Acta Diabetol. 2014;51(1):43-51. doi:10.1007/s00592-013-0466-x

135. Speight J, Holmes-Truscott E, Little SA, et al. Satisfaction with the Use of Different Technologies for Insulin Delivery and Glucose Monitoring Among Adults with Long-Standing Type 1 Diabetes and Problematic Hypoglycemia: 2-Year Follow-Up in the HypoCOMPaSS Randomized Clinical Trial. Diabetes Technol Ther. 2019;21(11):619-626. doi:10.1089/dia.2019.0152

136. Finner N, Quinn A, Donovan A, O'Leary O, O'Gorman CS. Knowledge of carbohydrate counting and insulin dose calculations in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus. BBA Clin. 2015;4:99-101. Published 2015 Sep 15. doi:10.1016/j.bbacli.2015.09.002

137. Limbers CA, Emery K, Young D, Stephen M. Cognitive functioning, metabolic control, and treatment type in youth with type 1 diabetes. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015;28(3-4):353-355. doi:10.1515/jpem-2014-0317

138. Reddy M, Godsland IF, Barnard KD, et al. Glycemic Variability and Its Impact on Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2015;10(1):60-66. Published 2015 Aug 18. doi:10.1177/1932296815601440

139. Wardian JL, True MW, Folaron I, Colburn J, Tate JM, Beckman DJ. The Choice Should Be Yours: Diabetes-Related Distress by Insulin Delivery Method for People with Type 1 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2020;22(1):42-47. doi:10.1089/dia.2019.0228

140. Lozano-Serrano M, García-Seco JA, García-Seco F, et al. Valoración de la satisfación y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina comparado con multidosis de insulina [Satisfaction and quality of life evaluation in patients with type 1 diabetes mellitus treated using continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections]. Enferm Clin. 2013;23(3):96-102. doi:10.1016/j.enfcli.2013.02.004

141. Vigersky RA, Huang S, Cordero TL, et al. IMPROVED HBA1C, TOTAL DAILY INSULIN DOSE, AND TREATMENT SATISFACTION WITH INSULIN PUMP THERAPY COMPARED TO MULTIPLE DAILY INSULIN INJECTIONS IN

PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES IRRESPECTIVE OF BASELINE C-PEPTIDE LEVELS. Endocr Pract. 2018;24(5):446-452. doi:10.4158/EP-2017-0234

142. Carlson AL, Huyett LM, Jantz J, Chang A, Vienneau T, Ly TT. Improved glycemic control in 3,592 adults with type 2 diabetes mellitus initiating a tubeless insulin management system. Diabetes Res Clin Pract. 2021;174:108735. doi:10.1016/j.diabres.2021.108735

143. Giménez M, Elías I, Álvarez M, Quirós C, Conget I. Budget impact of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes who experience severe recurrent hypoglycemic episodes in Spain. Impacto presupuestario de la infusión subcutánea continua de insulina en el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1 que presentan episodios de hipoglucemia grave recurrente en España. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017;64(7):377-383. doi:10.1016/j.endinu.2017.04.006

144. Zöllner YF, Ziegler R, Stüve M, Krumreich J, Schauf M. Event and Cost Offsets of Switching 20% of the Type 1 Diabetes Population in Germany From Multiple Daily Injections to Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: A 4-Year Simulation Model. J Diabetes Sci Technol. 2016;10(5):1142-1148. Published 2016 Aug 22. doi:10.1177/1932296816633720

145. Serné EH, Roze S, Buompensiere MI, Valentine WJ, De Portu S, de Valk HW. Cost-Effectiveness of Hybrid Closed Loop Insulin Pumps Versus Multiple Daily Injections Plus Intermittently Scanned Glucose Monitoring in People With Type 1 Diabetes in The Netherlands. Adv Ther. 2022;39(4):1844-1856. doi:10.1007/s12325-022-02058-9

146. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine WJ, et al. Long-term health economic benefits of sensor-augmented pump therapy vs continuous subcutaneous insulin infusion alone in type 1 diabetes: a U.K. perspective. J Med Econ. 2016;19(3):236-242. doi:10.3111/13696998.2015.1113979

147. Wan W, Skandari MR, Minc A, et al. Cost-effectiveness of Initiating an Insulin Pump in T1D Adults Using Continuous Glucose Monitoring Compared with Multiple Daily Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Trial. Med Decis Making. 2018;38(8):942-953. doi:10.1177/0272989X18803109

148. Halstrom A, Moledina I, Peragallo-Dittko V, et al. Continuous Subcutaneous Insulin Infusions vs. Multiple Daily Injections of Insulin in Hospitalized Patients:

Glycemic Trends in the First 24 Hours of Admission. J Diabetes Sci Technol. 2022;16(3):683-688. doi:10.1177/1932296821991136

149. Garofolo M, Aragona M, Rodia C, et al. Glycaemic control during the lockdown for COVID-19 in adults with type 1 diabetes: A meta-analysis of observational studies. Diabetes Res Clin Pract. 2021;180:109066. doi:10.1016/j.diabres.2021.109066

150. Hakonen E, Varimo T, Tuomaala AK, Miettinen PJ, Pulkkinen MA. The effect of COVID-19 lockdown on the glycemic control of children with type 1 diabetes. BMC Pediatr. 2022;22(1):48. Published 2022 Jan 19. doi:10.1186/s12887-022-03115-6

151. Danne T, Lanzinger S, de Bock M, et al. A Worldwide Perspective on COVID-19 and Diabetes Management in 22,820 Children from the SWEET Project: Diabetic Ketoacidosis Rates Increase and Glycemic Control Is Maintained. Diabetes Technol Ther. 2021;23(9):632-641. doi:10.1089/dia.2021.0110

152. Longo M, Scappaticcio L, Petrizzo M, et al. Glucose control in home-isolated adults with type 1 diabetes affected by COVID-19 using continuous glucose monitoring. J Endocrinol Invest. 2022;45(2):445-452. doi:10.1007/s40618-021-01669-3

153. Petrelli F, Cangelosi G, Scuri S, et al. Diabetes and technology: A pilot study on the management of patients with insulin pumps during the COVID-19 pandemic. Diabetes Res Clin Pract. 2020;169:108481. doi:10.1016/j.diabres.2020.108481

154. Parise M, Tartaglione L, Cutruzzolà A, et al. Teleassistance for Patients With Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic: Results of a Pilot Study. J Med Internet Res. 2021;23(4):e24552. Published 2021 Apr 6. doi:10.2196/24552

155. Schiaffini R, Tagliente I, Carducci C, et al. Impact of long-term use of eHealth systems in adolescents with type 1 diabetes treated with sensor-augmented pump therapy. J Telemed Telecare. 2016;22(5):277-281. doi:10.1177/1357633X15598425

156. Jendle JH, Rawshani A, Svensson AM, Avdic T, Gudbjörnsdóttir S. Indications for Insulin Pump Therapy in Type 1 Diabetes and Associations With Glycemic Control. J Diabetes Sci Technol. 2016;10(5):1027-1033. Published 2016 Aug 22. doi:10.1177/1932296816650209

157. Clements M, Matuleviciene V, Attvall S, et al. Predicting the effectiveness of insulin pump therapy on glycemic control in clinical practice: a retrospective study of

patients with type 1 diabetes from 10 outpatient diabetes clinics in Sweden over 5 years. Diabetes Technol Ther. 2015;17(1):21-28. doi:10.1089/dia.2014.0139

158. Pickup JC. Is insulin pump therapy effective in Type 1 diabetes?. Diabet Med. 2019;36(3):269-278. doi:10.1111/dme.13793

159. Olsen B, Johannesen J, Fredheim S, Svensson J; Danish Society for Childhood and Adolescent Diabetes. Insulin pump treatment; increasing prevalence, and predictors for better metabolic outcome in Danish children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2015;16(4):256-262. doi:10.1111/pedi.12164

160. Thabit H, Hovorka R. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy and multiple daily insulin injections in type 1 diabetes mellitus: a comparative overview and future horizons. Expert Opin Drug Deliv. 2016;13(3):389-400. doi:10.1517/17425247.2016.1115013

161. William J, McCluskey J, Gleeson N. RT-CGM in conjunction with CSII vs MDI in optimizing glycaemic control in T1DM: Systemic review and meta-analysis. Endocrinol Diabetes Metab. 2022;5(2):e00324. doi:10.1002/edm2.324

162. Blair J, McKay A, Ridyard C, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: the SCIPI RCT. Health Technol Assess. 2018;22(42):1-112. doi:10.3310/hta22420

163. Kietaibl A, Riedl M, Bozkurt L. Real-World Analysis of Therapeutic Outcome in Type 1 Diabetes Mellitus at a Tertiary Care Center. Diabetes Metab J. 2022;46(1):149-153. doi:10.4093/dmj.2020.0267

164. Ackermann RT, Wallia A, Kang R, et al. Comparative effectiveness and costs of insulin pump therapy for diabetes. Am J Manag Care. 2017;23(6):353-359.

165. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy KJ, et al. Effect of initiating use of an insulin pump in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections and continuous glucose monitoring (DIAMOND): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(9):700-708. doi:10.1016/S2213-8587(17)30217-6

166. Wersäll JH, Adolfsson P, Forsander G, Hanas R. Insulin pump therapy is associated with higher rates of mild diabetic ketoacidosis compared to injection therapy: A 2-year

Swedish national survey of children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2022;23(7):1038-1044. doi:10.1111/pedi.13377

167. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 × 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPaSS). Diabetes Care. 2014;37(8):2114-2122. doi:10.2337/dc14-0030

168. Константинова М. Въвеждане на лечението с инсулинова помпа в България. 2008 Доктор D , 11, 2008, N 2, с. 14, 1

169. Константинова М. Принципи на лечение с инсулинова помпа. Българският опит в лечението с инсулинова помпа 2010 Педиатрия, 50, 2010, N 3, с. 39-42

170. Константинова М., Савова Р., Аршинкова М., Славчева О. Лечение на най-малките деца с тип 1 диабет: инсулиновата помпа няма алтернатива за сега! 2015 Педиатрия , 55, 2015, N Suppl. 1, с. 8-12

171. Petkova E, Petkova V, Konstantinova M, Petrova G. Economic evaluation of continuous subcutaneous insulin infusion for children with diabetes - a pilot study: CSII application for children - economic evaluation. BMC Pediatr. 2013;13:155. Published 2013 Oct 1. doi:10.1186/1471-2431-13-155

172. Gerhardsson P, Schwandt A, Witsch M, et al. The SWEET Project 10-Year Benchmarking in 19 Countries Worldwide Is Associated with Improved HbA1c and Increased Use of Diabetes Technology in Youth with Type 1 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2021;23(7):491-499. doi:10.1089/dia.2020.0618

173. Bazdarska Y, Iotova V, Wilhelm M, Boyadzhiev V, Galcheva S, Stoycheva R. Initial results from introduction of insulin pump therapy at Chidren’s Diabetes center in Varna. Diabetes technology and Therapeutics. 2016, 18(S1):A-1-A-140. doi:10.1089/dia.2016.2525

174. Bazdarska Y, Iotova V, Mladenov V et al. National Survey of Usage of Continuous Glucose Monitoring in Children and Adolescents at Non-Reimbursed Setting; 57th Annual Meeting of The European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE). Athens, Greece, 27-29 Sept. 2018. Abstracts. Horm Res Paediatr 2018;90 (suppl 1): P-1-076

175. Баздарска, Ю, Иновации за подобряване на успехите в лечението на деца и юноши с диабет. Дисертационен труд.

176. Bazdarska Y, Iotova V, Mladenov V, Boyadzhiev V, Stoycheva R, Galcheva S. Advantages from “Do-it-yourself” loops among children and adolescents at Varna Diabetes Center. Closed-loop algorithm. Advanced Technologies and Treatments for Diabetes Conference. 19-22 Febr. 2020, Madrid, Spain. Diab. Technol and Therapeutics 2020, 22 (Suppl. 1). Abstract ID 749, doi: 10.1089/dia.2020.2525.abstracts.

177. Danne, T. et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. Diabetes Care40, 1631–1640 (2017).

178. Murata T, Tsuzaki K, Yoshioka F, et al. The relationship between the frequency of self-monitoring of blood glucose and glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus on continuous subcutaneous insulin infusion or on multiple daily injections. J Diabetes Investig. 2015;6(6):687-691. doi:10.1111/jdi.12362

179. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. Diabetes Technol Ther. 2017;19(S3):S25-S37. doi:10.1089/dia.2017.0035

180. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019;42(8):1593-1603. doi:10.2337/dci19-0028

181. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. Diabetes Care. 2019;42(3):400-405. doi:10.2337/dc18-1444

182. Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2018;41(11):2370-2376. doi:10.2337/dc18-1131

183. El Malahi A, Van Elsen M, Charleer S, et al. Relationship Between Time in Range, Glycemic Variability, HbA1c, and Complications in Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(2):e570-e581. doi:10.1210/clinem/dgab688

184. Sandig D, Grimsmann J, Reinauer C, et al. Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes: Real-World Data from the German/Austrian Prospective

Diabetes Follow-Up Registry. Diabetes Technol Ther. 2020;22(8):602-612. doi:10.1089/dia.2020.0019

185. Thomas MG, Avari P, Godsland IF, Lett AM, Reddy M, Oliver N. Optimizing type 1 diabetes after multiple daily injections and capillary blood monitoring: Pump or sensor first? A meta-analysis using pooled differences in outcome measures. Diabetes Obes Metab. 2021;23(11):2521-2528. doi:10.1111/dom.14498

186. Parkin CG, Graham C, Smolskis J. Continuous Glucose Monitoring Use in Type 1 Diabetes: Longitudinal Analysis Demonstrates Meaningful Improvements in HbA1c and Reductions in Health Care Utilization. J Diabetes Sci Technol. 2017;11(3):522-528. doi:10.1177/1932296817693253

187. Šoupal J, Petruželková L, Grunberger G, et al. Glycemic Outcomes in Adults With T1D Are Impacted More by Continuous Glucose Monitoring Than by Insulin Delivery Method: 3 Years of Follow-Up From the COMISAIR Study. Diabetes Care. 2020;43(1):37-43. doi:10.2337/dc19-0888

188. Senn JD, Fischli S, Slahor L, Schelbert S, Henzen C. Long-Term Effects of Initiating Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) and Continuous Glucose Monitoring (CGM) in People with Type 1 Diabetes and Unsatisfactory Diabetes Control. J Clin Med. 2019;8(3):394. Published 2019 Mar 21. doi:10.3390/jcm8030394

189. Dicembrini I, Cosentino C, Monami M, Mannucci E, Pala L. Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Diabetol. 2021;58(4):401-410. doi:10.1007/s00592-020-01589-3

190. Dicembrini I, Pala L, Caliri M, et al. Combined continuous glucose monitoring and subcutaneous insulin infusion versus self-monitoring of blood glucose with optimized multiple injections in people with type 1 diabetes: A randomized crossover trial. Diabetes Obes Metab. 2020;22(8):1286-1291. doi:10.1111/dom.14028

191. Sun R, Banerjee I, Sang S, Joseph J, Schneider J, Hernandez-Boussard T. Type 1 Diabetes Management With Technology: Patterns of Utilization and Effects on Glucose Control Using Real-World Evidence. Clin Diabetes. 2021;39(3):284-292. doi:10.2337/cd20-0098

192. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic

review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;157(5):336-347. doi:10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00508

193. Weisman, A., Bai, J. W., Cardinez, M., Kramer, C. K. & Perkins, B. A. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta- analysis of outpatient randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol.5, 501–512 (2017).

194. Janez A, Battelino T, Klupa T, et al. Hybrid Closed-Loop Systems for the Treatment of Type 1 Diabetes: A Collaborative, Expert Group Position Statement for Clinical Use in Central and Eastern Europe. Diabetes Ther. 2021;12(12):3107-3135. doi:10.1007/s13300-021-01160-5

195. Bakhtiani, P. A., Zhao, L. M., El Youssef, J., Castle, J. R. & Ward, W. K. A review of artificial pancreas technologies with an emphasis on bi- hormonal therapy. Diabetes Obes. Metab.15, 1065–1070 (2013)

196. Matejko B, Juza A, Kieć-Wilk B, et al. Transitioning of People With Type 1 Diabetes From Multiple Daily Injections and Self-Monitoring of Blood Glucose Directly to MiniMed 780G Advanced Hybrid Closed-Loop System: A Two-Center, Randomized, Controlled Study. Diabetes Care. 2022;45(11):2628-2635. doi:10.2337/dc22-0470

197. Lason I, Cyganek K, Witek P, Matejko B, Malecki MT, Skupien J. Continuous glucose monitoring and insulin pump therapy in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. Ginekol Pol. 2021;92(10):675-681. doi:10.5603/GP.a2021.0029

198. Lu JM et al, Glycated albumin is superior to glycated hemoglobin for glycemic control assessment at an early stage of diabetes treatment: A multicenter, prospective study. J Diabetes Complications. 2016 Nov - Dec;30(8):1609-1613

199. Freitas P, Ehlert L, Camargo J. Glycated albumin: a potential biomarker in diabetes. Arch. Endocrinol. Metab. vol.61 no.3 São Paulo May/June 2017

200. Desouza CV, Rosenstock J, Zhou R, Holcomb RG, Fonseca VA. GLYCATED ALBUMIN AT 4 WEEKS CORRELATES WITH A1C LEVELS AT 12 WEEKS AND REFLECTS SHORT-TERM GLUCOSE FLUCTUATIONS. Endocr Pract. 2015;21(11):1195-1203. doi:10.4158/EP14570.OR

201. Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, Lippi G. Advantages and pitfalls of fructosamine and glycated albumin in the diagnosis and treatment of diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2015;9(2):169-76.

202. K. Yoshiuchi, M. Matsuhisa, N. Katakami, Y. Nakatani, K.Sakamoto, T. Matsuoka, Y. Umayahara, K. Kosugi, H. Kaneto, Y.Yamasaki, M. Hori, Glycated albumin is a better indicator for glucose excursion than glycated hemoglobin in type 1 and type 2 diabetes. Endocr. J.55(3), 503–507 (2008)

203. Hashimoto K, Tanikawa K, Nishikawa J, Chen Y, Suzuki T, Koga M. Association of variation range in glycated albumin (GA) with increase but not decrease in plasma glucose: implication for the mechanism by which GA reflects glycemic excursion. Clin Biochem. 2015;48(6):397-400. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.12.021

204. Nanami Kiniwa, Toshika Okumiya, Shinji Tokuhiro, Yoshihisa Matsumura,Hirotaka Matsui & Masafumi Koga, Hemolysis causes a decrease in HbA1c level butnot in glycated albumin or 1,5-anhydroglucitollevel, Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation

205. Frederik E Vos, John B Schollum et al Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patientswith chronic kidney disease using continuous glucose monitoring, Nephrology17(2012) 182–188

206. Gan T, Liu X, Xu G. Glycated Albumin Versus HbA1c in the Evaluation of Glycemic Control in Patients With Diabetes and CKD. Kidney Int Rep. 2017 Nov 21;3(3):542-554

207. Elisa Danese, Martina Montagnana, Antonio Nouvenne, and Giuseppe Lippi Advantages and Pitfalls of Fructosamine and Glycated Albumin in the Diagnosis and Treatment of Diabetes J Diabetes Sci Technol. 2015 Mar; 9(2): 169–176.

208. Pan et al Influence of insulin sensitivity and secretion on glycated albumin and hemoglobin A1c in pregnant women with gestational diabetes mellitus. Int J Gynaecol Obstet. 2013 Jun;121(3):252-6. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.01.017. Epub 2013 Mar 21.

209. Koga, M. (2014). Glycated albumin; clinical usefulness. Clinica Chimica Acta, 433, 96–104.

210. Seshiah, V. , Balaji, V. , Srinivasan, A. , Balaji, M. and Thiyagarajah, A. (2013) Comparison of Glycated Albumin (GA) and Glycosylated Hemoglobin (A1C) in

monitoring glycemic excursions during pregnancy. Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 3, 47-50. doi: 10.4236/ojog.2013.31011.

211. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL. Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data. Ann Intern Med. 2011;154(5):303-9

212. Selvin E, Rawlings AM, Grams M, Klein R, Sharrett AR, Steffes M, et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratifica-tion and prediction of incident diabetes and microvascular com-plications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(4):279-88.

213. Selvin E, Rawlings AM, Lutsey PL, Maruthur N, Pankow JS, Steffes M, et al. Fructosamine and Glycated Albumin and the Risk of Cardiovascular Outcomes and Death. Circulation. 2015;132(4):269-77

214. Nathan DM, McGee P, Steffes MW, Lachin JM; DCCT/EDIC Re-search Group. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. Diabetes. 2014;63(1):282-90.

215. Yoon HJ, Lee YH, Kim SR, Rim TH, Lee EY, Kang ES, et al. Glycated albumin and the risk of micro- and macrovascular complications in subjects with Type 1 Diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2015;14:53

216. Wang N, Guo C, Han P, Li T. Glycated albumin indicates peripheral diabetic neuropathy. Acta Diabetol. 2016;53(6):973-979. doi:10.1007/s00592-016-0900-y

217. Xiaojing M Glycated albumin is more closely correlated with coronary artery disease than 1,5-anhydroglucitol and glycated hemoglobin A1c Cardiovasc Diabetol. 2015; 14: 16.

218. Yoshioka S, Saitoh S, Negishi C, Fujisawa T, Fujimori A, Takatani O, Imura M, Funabashi M. Variations of 1-deoxyglucose(1,5-anhydroglucitol) content in plasma from patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Clinical Chemistry, Vol. 29, Issue 7, July 1983

219. Yamanouchi T et al. Plasma 1,5-Anhydro-D-Glucitol as New Clinical Marker of Glycemic Control in NIDDM Patients. Diabetes 1989 Jun; 38(6): 723-729.

220. Yamanouchi T, Ogata N, Tagaya T, Kawasaki T, Sekino N, Funato H, Akaoka L, Miyashita H. Clinical usefulness of serum 1,5-anhydroglucitol in monitoring glycaemic control. Lancet. 1996 Jun 1;347(9014):1514-8.

221. McGill J et al. Circulating 1,5-Anhydroglucitol Levels in Adult Patients With Diabetes Reflect Longitudinal Changes of Glycemia. Diabetes Care 2004 Aug; 27(8): 1859-1865.

222. Seok H, Huh JH, Kim HM, et al. 1,5-anhydroglucitol as a useful marker for assessing short-term glycemic excursions in type 1 diabetes. Diabetes Metab J. 2015;39(2):164-170. doi:10.4093/dmj.2015.39.2.164

223. Dungan K et al. 1,5-Anhydroglucitol and Postprandial Hyperglycemia as Measured by Continuous Glucose Monitoring System in Moderately Controlled Patients With Diabetes. Diabetes Care 2006 Jun; 29(6): 1214-1219.

224. Su G, Gao MX, Shi GL, et al. Effect of 1,5-anhydroglucitol levels on culprit plaque rupture in diabetic patients with acute coronary syndrome. Cardiovasc Diabetol. 2020;19(1):71. Published 2020 May 30. doi:10.1186/s12933-020-01045-0

225. Ouchi S, Shimada K, Miyazaki T, et al. Low 1,5-anhydroglucitol levels are associated with long-term cardiac mortality in acute coronary syndrome patients with hemoglobin A1c levels less than 7.0. Cardiovasc Diabetol. 2017;16(1):151. Published 2017 Nov 21. doi:10.1186/s12933-017-0636-1

226. Shiga Y, Kuriyama M, Kanaya Y, et al. Serum 1,5-Anhydroglucitol: Risk Factor of Acute Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in Well-Controlled Diabetes. Cerebrovasc Dis. 2017;44(5-6):325-329. doi:10.1159/000481626

227. Rebholz CM, Grams ME, Chen Y, et al. Serum Levels of 1,5-Anhydroglucitol and Risk of Incident End-Stage Renal Disease. Am J Epidemiol. 2017;186(8):952-960. doi:10.1093/aje/kwx167

228. Rajaobelina K, Helmer C, Vélayoudom-Céphise FL, et al. Progression of skin autofluorescence of AGEs over 4 years in patients with type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2017;33(7):10.1002/dmrr.2917. doi:10.1002/dmrr.2917

229. Barutta F, Bellini S, Mastrocola R, Bruno G, Gruden G. MicroRNA and Microvascular Complications of Diabetes. Int J Endocrinol. 2018;2018:6890501. Published 2018 Mar 7. doi:10.1155/2018/6890501

230. Scott ES, Januszewski AS, Carroll LM, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion alters microRNA expression and glycaemic variability in children with type 1 diabetes. Sci Rep. 2021;11(1):16656. Published 2021 Aug 17. doi:10.1038/s41598-021-95824-8

231. Martin Tauschmann, Roman Hovorka, Technology in the management of type 1 diabetes mellitus — current status and future prospects, Tauschmann, M., & Hovorka, R. (2018). Nature Reviews Endocrinology, 14(8), 464–475. doi:10.1038/s41574-018-0044-y

232. Rendell M. Technosphere inhaled insulin (Afrezza). Drugs Today (Barc). 2014;50(12):813-827. doi:10.1358/dot.2014.50.12.2233894

233. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. Diabetes Care. 2016;39(5):686-693. doi:10.2337/dc15-1990

234. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol. 1999;48(5):643-648. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x

235. Zabeen B, Balsa AM, Islam N, Parveen M, Nahar J, Azad K. Lipid Profile in Relation to Glycemic Control in Type 1 Diabetes Children and Adolescents in Bangladesh. Indian J Endocrinol Metab. 2018;22(1):89-92. doi:10.4103/ijem.IJEM_217_17

236. Alzahrani SH, Baig M, Aashi MM, Al-Shaibi FK, Alqarni DA, Bakhamees WH. Association between glycated hemoglobin (HbA1c) and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus at a tertiary care hospital: a retrospective study. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019;12:1639-1644. Published 2019 Aug 29. doi:10.2147/DMSO.S222271

237. Hirsch I, Sherr J, Hood K; Connecting the Dots: Validation of Time in Range Metrics With Microvascular Outcomes. Diabetes Care 1 March 2019; 42 (3): 345–348. https://doi.org/10.2337/dci18-0040

238. NICE guidance, Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus Technology appraisal guidance [TA151] Published: 23 July 2008

239. Alshami A, Purewal T, Douedi S, et al. Effect of Insulin Pump Use on Diabetic Ketoacidosis in Type 1 Diabetes Mellitus: A Matched Cohort Study. J Clin Med. 2021;10(5):898. Published 2021 Feb 25. doi:10.3390/jcm10050898

240. Ramirez-Rincon A, Hincapie-García J, Arango CM, et al. Clinical Outcomes After 1 Year of Augmented Insulin Pump Therapy in Patients with Diabetes in a Specialized Diabetes Center in Medellín, Colombia. Diabetes Technol Ther. 2016;18(11):713-718. doi:10.1089/dia.2016.0166

241. Nimri R, Nir J, Phillip M. Insulin Pump Therapy. Am J Ther. 2020;27(1):e30-e41. doi:10.1097/MJT.0000000000001097

242. Seo YH, Shin HY. Relationship between hs-CRP and HbA1c in Diabetes Mellitus Patients: 2015-2017 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Chonnam Med J. 2021;57(1):62-67. doi:10.4068/cmj.2021.57.1.62

243. Abebe G, Ayanaw D, Ayelgn Mengstie T, Dessie G, Malik T. Assessment of fatty liver and its correlation with glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus attending Dessie Comprehensive Specialized Hospital, Northeast Ethiopia. SAGE Open Med. 2022;10:20503121221124762. Published 2022 Sep 19. doi:10.1177/20503121221124762

244. Naqvi S, Naveed S, Ali Z, et al. Correlation between Glycated Hemoglobin and Triglyceride Level in Type 2 Diabetes Mellitus. Cureus. 2017;9(6):e1347. Published 2017 Jun 13. doi:10.7759/cureus.1347

245. Huang X, Xu M, Chen Y, et al. Validation of the Fatty Liver Index for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged and Elderly Chinese. Medicine (Baltimore). 2015;94(40):e1682. doi:10.1097/MD.0000000000001682

246. Lee CH, Han KD, Kim DH, Kwak MS. The Repeatedly Elevated Fatty Liver Index Is Associated With Increased Mortality: A Population-Based Cohort Study. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:638615. Published 2021 Mar 12. doi:10.3389/fendo.2021.638615

247. Yovera-Aldana M, Velásquez-Rimachi V, Huerta-Rosario A, More-Yupanqui MD, Osores-Flores M, et al. (2021) Prevalence and incidence of diabetic peripheral neuropathy in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE 16(5):e0251642. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251642

248. Mizokami-Stout, K. R., Li, Z., Foster, N. C., Shah, V., Aleppo, G., McGill, J. B., Pratley, R., Toschi, E., Ang, L., Pop-Busui, R., for T1D Exchange Clinic Network, & T1D Exchange Clinic Networ k (2020). The Contemporary Prevalence of Diabetic Neuropathy

in Type 1 Diabetes: Findings From the T1D Exchange. Diabetes care, 43(4), 806–812. https://doi.org/10.2337/dc19-158317.

249. Melo, L.G.N., Morales, P.H., Drummond, K.R.G. et al. Current epidemiology of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: a national multicenter study in Brazil. BMC Public Health 18, 989 (2018). https://doi.org/10.1186/s12889-018-5859-x

250. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, Penno G, Rottiers RE, Fuller JH. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. Kidney Int. 2001;60(1):219-227. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.00789.x

251. Huang Q, Yang D, Deng H, et al. Association between Metabolic Syndrome and Microvascular Complications in Chinese Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J. 2022;46(1):93-103. doi:10.4093/dmj.2020.0240

252. Visser MM, Charleer S, Fieuws S, et al. Comparing real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes (ALERTT1): a 6-month, prospective, multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2021;397(10291):2275-2283. doi:10.1016/S0140-6736(21)00789-3

253. Nicolajsen T, Samuelsson A, Hanas R. Insulin doses before and one year after pump start: children have a reversed dawn phenomenon. J Diabetes Sci Technol. 2012;6(3):589-594. Published 2012 May 1. doi:10.1177/193229681200600314

254. Prieto-Tenreiro A, Villar-Taibo R, Pazos-Couselo M, González-Rodríguez M, Casanueva F, García-López JM. Beneficios de la terapia con infusión subcutánea continua de insulina en pacientes diabéticos tipo 1 que presentan gran variabilidad glucémica [Benefits of subcutaneous continuous insulin infusion in type 1 diabetic patients with high glycemic variability]. Endocrinol Nutr. 2012;59(4):246-253. doi:10.1016/j.endonu.2012.02.005

255. Muis MJ, Bots ML, Bilo HJ, et al. Determinants of daily insulin use in Type 1 diabetes. J Diabetes Complications. 2006;20(6):356-360. doi:10.1016/j.jdiacomp.2005.08.006

256. Kampmann U, Ring Madsen L, Bjerg L et al, Prevalence and Geographical Distribution of Insulin Pump Therapy in the Central Denmark Region and its Association with Metabolic Parameters, Diabetes Research and Clinical Practice (2018), doi: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.04.042

257. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Progression of diabetic nephropathy. Kidney Int. 2001;59(2):702-709. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.059002702.x

258. Alderisio A, Bozzetto L, Franco L, Riccardi G, Rivellese AA, Annuzzi G. Long-term body weight trajectories and metabolic control in type 1 diabetes patients on insulin pump or multiple daily injections: A 10-year retrospective controlled study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2019;29(10):1110-1117. doi:10.1016/j.numecd.2019.06.008

259. Kietaibl A, Riedl M, Bozkurt L. Real-World Analysis of Therapeutic Outcome in Type 1 Diabetes Mellitus at a Tertiary Care Center. Diabetes Metab J. 2022;46(1):149-153. doi:10.4093/dmj.2020.0267

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.