



**Резюме на проект по Фонд „Наука“ № 16026 – Конкурсна сесия 2016:
„Съвременни технологии при глюкозния мониторинг на деца и юноши с
диабет тип 1 – предимства“**

Ръководител: Проф. д-р Виолета Михова Йотова, дмн

Тип 1 захарен диабет (Т1ЗД) е с най-голяма честота в детска възраст – около 95% от всички заболявания, като в последните години заболяемостта нараства предимно в групата под 6-годишна възраст. В последните две десетилетия доказан „златен стандарт“ за лечение е инсулиновата помпена терапия (ИПТ), а понастоящем сензор-усилената помпена терапия (СУПТ) (ISPAD, 2018). Тя представлява непрекъснатата подкожна инфузия на инсулин в комбинация със сензор, измерващ в реално време кръвната глюкоза (КГ) в интерстициалната течност (280 измервания/ 24 ч.) – непрекъснат глюкозен мониторинг (НГМ). Друг вид НГМ при пациенти на базал-болусен режим с инсулинови писалки е поставянето на професионален сензор за 7 дни на същия принцип както СУПТ, без пациентът да вижда данните до момента на сваляне на информацията чрез софтуер, на базата на чиито данни се оптимизира терапията. В последните години редица проучвания утвърдиха ползите и точността на системата Либре (безкръвно измерване на КГ в интерстициалната течност със сензор, който се сменя на 14 дни), като точността на измерване е сравнима с измерване на КГ с глюкомер (Battelino et al., 2016). Част от резултатите показват по-голямо подобрене в контрола на диабета и качеството на живот. Предимствата в световен мащаб са свързани с намаляване на кръвно-глюкозната вариабилност, редуциране на броя остри усложнения (хипогликемии и диабетна кетоацидоза) и свързаните с тях хоспитализации, намаляване на броя убеждения при измерване на КГ, подобряване качеството на живот на пациентите и техните семейства и отлагане във времето на хроничните усложнения (Shalitin et al., 2011), както и намаляване честотата на „burn-out“ синдром (Lane et al., 2013).

ИПТ и НГМ са в основата на затворената система, т.нар. „изкуствен панкреас“. Първата хибридна затворена система бе одобрена за употреба в САЩ от FDA през септември 2016 г. При нея инсулинът се подава автоматично на база на данни от сензор и изработени алгоритми, без намесата на човек (FDA, 2016). България все още основните сензорни устройства не са реимбурсирани и не са широко достъпни, поради което липсват публикувани данни за предимствата на НГМ.

Цели на проекта:

1. Въвеждане на иновативните и съвременни технологии в контрола на Т1ЗД.

2. Сравнение между различни видове сензорно-усилена помпена и конвенционална инсулинова аналогова терапия.
3. Електронно и дистанционно наблюдение на пациентите.
4. Техническо обучение на родители при употребата на система за НГМ.
5. Оценяване на метаболитния контрол чрез HbA1c и сензорите показатели.
6. Оценяване честота на острите усложнения (хипогликемии и хипергликемии).
7. Провеждане на оценка за качеството на живот на пациентите и техните семейства.

Материали и методи: В периода на проспективното проучване участие взеха 20 деца и юноши с тип 1 захарен диабет (11 момчета и 9 момичета), които по протокола на проучването бяха разделени на 3 групи според вида на терапията, която провеждат - I-ва група: 6 деца на сензор-усилена помпена терапия (СУПТ) със сензор Enlite, II-ра гр. от 6 деца на терапия с инсулинови писалки писалки (МДИ) със сензор Libre и III-та група от 8 деца на помпена терапия със сензор Либре. Проучването бе разрешено от КЕНИ МУ Варна и родителите и децата над 6 год. възраст се включваха след подписване на информирано съгласие. Всички родители преминаха обучение за техническото ползване на сензор спрямо изискванията. На 0 и 6-ти месец на всички участници бе извършен физикален преглед, включващ: тегло, ръст, обиколка на корем (ОК), ИТМ, артериално налягане (АН), места на апликации на инсулин, пубертетно развитие. В рамките на 3 визити (0, 3, 6-ти мес.) допълнително бяха отразени вид на терапия (писалка/помпа), вид на сензор (iPro /Enlite), дневна инсулинова доза на кг тегло и бяха оценени сензорните показатели (продължителност на използване на сензор, време, прекарано в хипогликемия/хипергликемия, „електронен/изчислен” HbA1c). При необходимост бяха коригирани настройките на терапията спрямо индивидуалните нужди на пациента, чрез е-мейл/Интернет контакт. В края на проследяването бе проведена оценка на качеството на живот и удовлетвореност на участниците. Събраните данни бяха обработен, чрез SPSS 18.0.

Резултати:

1. При статистическата обработка на данните не се установи значима разлика в следните показатели:
 - ❖ Ср. възраст на децата в трите наблюдавани групи няма значима разлика, както следва: I гр. 9,3±3г., II гр. 9,9±1,8 г., III гр. 9,0±3,9 г.
 - ❖ давност на диабета: I гр. 5,5±1,2 г., II гр. 3,2±2,6 г., III гр. 4,4±2,3 г.
 - ❖ средната инсулинова доза:

Инсулинова доза (Е/кг/дн)	Изходни дози	3 мес.	6 мес.	P
I група	0,66-0,74	0,69-0,75	0,62-0,73	NS
II група	0,74-0,79	0,79-0,80	0,74-0,80	NS
III група	0,75-0,89	0,75-0,84	0,74-0,85	NS
p	NS	NS	NS	

- ❖ ръст, тегло, ИТМ, АН, КО и пубертетен стадий
- ❖ **време, прекарано в таргет** (TIR 3,9-10 mmol/l), цел >70%:

	0 мес.	3 мес.	6 мес.
I гр.	75%	65,8%	68,2%
II гр.	57%	76,5%	70%
III гр.	64%	63,4%	67,6%

2. **Продължителност на носене на сензорното устройство** Отчита се сигнификатно подобрение в групата на ПТ+Енлайт (91% vs 97%, $p=0,0001$) и МДИ+Либре (94% vs. 98%, $p=0,001$) в началото и края на проследяването.
3. **Време, прекарано в хипогликемия (цел<4%)**: Не бяха регистрирани епизоди на тежка хипогликемия за периода на наблюдение. Времето прекарано в леки епизоди на хипогликемии в началото и края на проучването не се променя сигнификатно за цялата група. В края на наблюдавания период продължителността на епизодите на кръвна глюкоза (КГ) <3,5 ммол/л са **редуцирани с 50%**. В групата на ПТ+Енлайт значимо е редуцирано времето на КГ <3,5 ммол/л, както следва изходно спрямо крайно време: **3% vs 0,4% ($p=0,02$)**
4. **Време, прекарано в значима хипергликемия (КГ>14 ммол/л, цел <5%)**: Общото време, прекарано в значима хипергликемия, за всички участници намалява в края 6-я месец с 1,5% (13,5 vs. 12%), като най-значимо подобрение се наблюдава в групата на ПТ и Либре - от 13% на 10%, $p<0,05$. Най-малко време с КГ над 14 ммол/л сигнификатно са прекарвали децата от групата на СУПТ.
5. **Коефициент на вариабилност (цел <36%)**: На шестия месец се отчита намаляване на КГ вариабилност с 3% (**29% vs 26%, $p=0,03$**). Най-изразено подобрение се наблюдава в групата на ПТ с Енлайт - спад с 5%, следвана от ПТ с Либре – спад с 4%.
6. **Метаболитен контрол**: Средният гликиран хемоглобин се подобрява с 0,4% за всички участници (**НbA1c 0 мес.- 7,6% vs 6-ти мес. – 7,2%, $p=0,03$**). Установява се значима корелация между прогнозирания НbA1c (eНbA1c), автоматично изчислен от сензорите и рутинно измервания от венозна кръв НbA1c в началото и края на проследяването. Междинният eНbA1c (3-ти мес.) корелира с кръвния гликиран хемоглобин на 6-я мес. (eНbA1c 7,2% 3 мес. vs НbA1c 7,2% 6 мес., $r=0,85$, $p<0,001$), което го прави възможен за въвеждане нов показател за оценка на диабетния контрол, спестявайки вземане на кръв. Товарът от медицински процедури при децата и юношите с диабет е изключително голям, което обуславя значимостта на този резултат за облекчаване на клиничната практика.
7. **Качество на живот**, оценено чрез попълване на въпросник Kidscreen-27, вариант за деца 8-18 години и вариант за родители. Макс. възможен скор при добро качество на живот е 135 точки.
Съществува единодушие по отношение на общата оценка на качеството на живот между деца и родители, както следва: 105,7±0,9 vs. 103,2±18,8 т., $p>0,05$.

Родителите дават значимо по-висока оценка в разделите: училище, приятели и семейна среда и свободно време.

Изводи:

1. Шест месеца след въвеждането употребата на глюкозен сензор (CGM) сред деца и юноши с тип 1 ЗД се наблюдава значимо подобрене в метаболитния контрол (HbA1c).
2. Съществува силна сигнификантна корелация между измерения конвенционално гликиран хемоглобин и калкулирания от сензора на 3 месец от проследяването eHbA1c, което позволява той да се използва при оценката на контрола на пациентите.
3. Коефициентът на кръвно-глюкозна вариабилност (CV%) остава трайно под 36% при непрекъснато използване на CGM. Времето в таргет (TIR) е в обратна зависимост с нивото на HbA1c и не зависи от продължителността на сензорната употреба, като остава трайно над целевите 70% при всички пациенти със сензор в изследваната група.
4. Времето в хипогликемия под 3,9 mmol/l стабилно се задържа около и под международно предложения таргет от 4%. В края на наблюдавания период продължителността на епизодите на кръвна глюкоза (КГ) <3,5 ммол/л са редуцирани с 50%.
5. Времето, прекарано в хипергликемия (>14 mmol/l) все още е над 5% и значимо преобладава над времето с КГ <3,9 ммол/л. Хипергликемиите пряко и значимо се отразяват на HbA1c по време на цялото проследяване, като не се наблюдава повишен риск от ДКА при пациентите на иновативна терапия.
6. Силната значима връзка на CGM показателите с метаболитния контрол ги определя като подходящи за въвеждане в допълнителен панел в рутинното наблюдение на пациентите с диабет, които постоянно използват сензор. Като изчисленият HbA1c (GMI), времето в таргет (TIR), коефициентът на вариабилност (CV%) и времето в хипергликемия са с най-голямата тежест при провеждане на оценката.

Приноси на проекта:

1. За първи път у нас се оценяват ползите от постоянна употреба на CGM системи сред българските деца, вкл. отличната корелация на eHbA1c и конвенционално изследвания HbA1c. Установена е ролята на иновативните сензорни показатели „време в обхват“, „време в хипогликемия“, „време в хипергликемия“ в контрола на български пациенти, както и е уточнен най-спешния таргет за подобрене в контрола и намаляване на бъдещите усложнения – времето в хипергликемия >14 mmol/l.
2. За първи път са предложени промени в рутинното диспансерно наблюдение на децата с диабет, ползващи технологични средства при лечението си.

3. За първи път в България е оценено качеството на живот на пациентите с тип 1 ЗД под 18 год. възраст с различни видове терапия от тяхна гледна точка и от тази на родителите им чрез въпросника KidScreen 27, преведен и достъпен и за бъдещи изследвания.

Подкрепеният от Фонд „Наука” към МУ-Варна проект е част от дисертационен труд за придобиване на научно-образователна степен „доктор” от д-р Юлия Баздарска на тема „Иновации за подобряване на успехите в лечението на деца и юноши с диабет”, успешно защитен на 29.05.2020 г., както и от няколко публикации и участия, вкл. в международни конгреси. Проектът допринесе за развитието на уменията и знанията в областта на новите технологии при тип 1 захарен диабет и за научно-приложни данни, необходими за усъвършенстването на лечението и прогнозата на диабета.