

Systemy ciągłego monitorowania stężenia glukozy (ang. *continuous glucose monitoring*, CGM) są obecnie najszybciej rozwijającą się technologią w dziedzinie diabetologii. W związku z coraz większą dokładnością oraz zaawansowaniem systemów monitorowania stężenia glukozy, a jednocześnie ich powszechną dostępnością pojawiły się w literaturze nowe wskaźniki prawidłowej kontroli glikemii. Na szczególną uwagę zasługuje wskaźnik czasu spędzonego w glikemii docelowej (ang. *time in range*, TIR), który jest ściśle związany z występowaniem powikłań pod postacią mikroangiopatii oraz makroangiopatii. W 2019 roku Batellino i wsp. opublikowali międzynarodowy konsensus dotyczący docelowych wartości glikemii dla pacjentów stosujących systemy CGM, który został zaakceptowany przez wiele międzynarodowych towarzystw, w tym także Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD). „Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2024 PTD” do celów leczenia cukrzycy dotyczących kontroli glikemii poza wskaźnikiem HbA1c włączają także parametry z systemów CGM, ze szczególnym uwzględnieniem wskaźnika TIR (70-180mg/dl, 3,9–10mmol/l), którego docelowa wartość powinna wynosić >70%.

Niniejszą rozprawę doktorską stanowi cykl tematycznie powiązanych ze sobą publikacji, których celem było określenie, co warunkuje wydłużenie czasu spędzonego w glikemii docelowej przez dzieci i nastolatków chorujących na cukrzycę typu 1.

Celem badania kliniczno-kontrolnego: “Factors affecting the prolongation of glycemic time in range among children with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring systems: A case control study.” było zidentyfikowanie czynników, które wpływają na wydłużenie czasu glikemii w zakresie wartości docelowych oszacowanym na podstawie CGM wśród dzieci chorych na cukrzycę typu 1. Przeanalizowano dane pochodzące od 110 dzieci (1-17 lat) chorujących na cukrzycę typu 1 powyżej roku, leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny za pomocą pompy insulinowej (ang. *continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII), stosujących CGM co najmniej 3 miesiące, z czasem rejestracji danych >70%. Rodzice lub prawni opiekunowie proszeni byli także o wypełnienie kwestionariusza dotyczącego codziennych nawyków oraz wykorzystywanych funkcji pompy insulinowej. Uczestników podzielono na dwie grupy: osiągających cele terapeutyczne (TIR >70%) oraz niespełniających tych kryteriów (TIR ≤70%). Grupa z TIR ≤70% charakteryzowała się powtarzającymi się epizodami hiperglikemii oraz wysokim wskaźnikiem zmienności glikemii (ang. *coefficient of variation*, CV). Pacjenci z TIR >70% znacznie częściej korzystali z systemu wstrzymania podaży insuliny przed niskim poziomem glikemii (ang. *the predictive low-glucose suspend system*, PLGS), zachowywali odpowiednie interwały czasowe między podaniem insuliny a

spożyciem posiłku, korzystali z funkcji pompy insulinowej "kalkulator bolusa" oraz częściej generowali elektroniczne raporty z oprogramowania pompy insulinowej lub systemu CGM. W obydwu grupach odnotowano akceptowalny odsetek hipoglikemii (3%), niezależnie od osiągniętych wartości TIR. W powyższym badaniu wykazano, iż głównym problemem pacjentów nieosiągających celu terapeutycznego, jakim jest TIR >70% są powtarzające się epizody hiperglikemii oraz duża zmienność glikemii. Czynniki, które mogą powodować wydłużenie TIR to: stosowanie zaawansowanych funkcji systemów CGM, zachowanie odpowiedniego odstępu czasowego od podaży insuliny do spożycia posiłku, stosowanie funkcji „kalkulator bolusa” oraz duże zaangażowanie pacjenta w proces terapeutyczny (regularne, samodzielne generowanie raportów z oprogramowania pompy i CGM).

Biorąc pod uwagę fakt, iż głównym problemem pacjentów chorych na cukrzycę typu 1, którzy nie osiągają oczekiwanej kontroli metabolicznej są powtarzające się epizody hiperglikemii kolejne badanie było próbą znalezienia rozwiązania na bardzo powszechny kliniczny problem, jakim jest hiperglikemia poposiłkowa. Jest to zjawisko częste, zwłaszcza w odniesieniu do posiłków o wysokim indeksie glikemicznym (ang. *glycemic index*, IG). Nadal brak jest optymalnego sposobu podaży insuliny do posiłków o wysokim IG. W ostatnich latach w literaturze pojawiało się pojęcie super bolusa (SB), w którym dawka insuliny doposiłkowej jest zwiększona, z jednoczesnym wstrzymaniem lub zmniejszeniem podaży insuliny bazalnej. Brak jest jednoznacznej definicji, jak taki bolus powinien być skonstruowany oraz brak jest badań klinicznych z wykorzystaniem tego rodzaju bolusa. Dostępne dane odnoszą się do badań przeprowadzonych w modelu in-silico. Praca „Super Bolus—A Remedy for a High Glycemic Index Meal in Children with Type 1 Diabetes on Insulin Pump Therapy?—A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial” oraz jej szczegółowy, opublikowany protokół miała na celu wykazanie, czy SB jest efektywniejszą metodą zapobiegania hiperglikemii poposiłkowej, niż bolus standardowy (ang. *normal bolus*, NB). Super bolus został zdefiniowany, jako zwiększenie dawki insuliny doposiłkowej obliczonej na podstawie indywidualnego współczynnika insulina-wymiennik węglowodanowy (ang. *insulin-to-carbohydrate ratio*, ICR) o 50% z jednoczesnym wstrzymaniem podaży insuliny bazalnej przez 2 godziny. NB został zdefiniowany jako dawka insuliny doposiłkowej obliczona na podstawie ICR. Do badania zakwalifikowano 72 dzieci, w wieku 10-17 lat, chorych na cukrzycę typu 1 powyżej roku, leczonych metodą CSII > 3 miesiące. Wszyscy pacjenci podczas badania byli hospitalizowani, współczynniki ICR były ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie glikemii mierzonej 2 godziny po posiłku. Interwencją było spożycie śniadania o wysokim IG (płatki śniadaniowe z mlekiem) o tej samej porze przez 2 dni. W losowej kolejności uczestnicy

otrzymywali do śniadania SB lub NB. Pierwotnym punktem końcowym było stężenie glukozy zmierzone za pomocą glukometru (ang. *self-monitoring of blood glucose*, SMBG) w 90-tej minucie okresu obserwacji (okres obserwacji wynosił 180 minut). Podczas całego czasu trwania badania pacjenci byli podłączeni do tego samego CGM oraz mieli wykonywane oznaczenia SMBG co 30 minut.

W niniejszym badaniu wykazano, iż SB jest skuteczną strategią zapobiegania hiperglikemii poposiłkowej. Po podaży SB odnotowano istotnie statystycznie niższe wartości glikemii podczas całego okresu obserwacji (także w pierwotnym punkcie końcowym). Ponadto, po zastosowaniu SB pacjenci przebywali istotnie dłużej w zakresie docelowych wartości glikemii, w porównaniu z NB. SB powodował jednak częstsze występowanie epizodów hipoglikemii. Niemalże 90% z nich stanowiły epizody alertowego stężenia glukozy (54-69 mg/dl, 3.0–3.8 mmol/L), które pojawiały się pod koniec okresu obserwacji. Po zastosowaniu NB odnotowano istotnie wyższy odsetek epizodów hiperglikemii oraz ponad dwukrotnie dłuższy czas spędzony w hiperglikemii. Biorąc pod uwagę powyższe wywnioskowano, że SB jest skuteczną strategią zapobiegania hiperglikemii poposiłkowej, jednak czas wstrzymania podaży insuliny bazalnej powinien być wydłużony, np. do 3 godzin.