GLUKOOSISENSOROINNIN VAIKUTUS TYYPIN 1 DIABETEKSEN HOITOTULOKSIIN

Nousiainen Katja

Kandidaatin tutkielma

Ravitsemustiede

Lääketieteen laitos

Terveystieteiden tiedekunta

Itä-Suomen yliopisto

Huhtikuu 2021

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö
Ravitsemustiede
NOUSIAINEN KATJA P: Glukoosisensoroinnin vaikutus tyypin 1 diabeteksen hoitotuloksiin
Kandidaatin tutkielma, 34 sivua
Ohjaaja: Nuorempi tutkija, FM Topi Meuronen
Huhtikuu 2021

Avainsanat: Tyypin 1 diabetes, jatkuva glukoosisensorointi (CGM), jatkuva jaksoittainen glukoosisensorointi (FGM), HbA_{1c}, psykososiaalinen hyvinvointi

GLUKOOSISENSOROINNIN VAIKUTUS TYYPIN 1 DIABETEKSEN HOITO-TULOKSIIN

Tyypin 1 diabeteksen (T1D) omahoidossa keskeisessä roolissa on verenglukoositason pitäminen mahdollisimman normaalina, mikä edellyttää insuliiniannoksien ja nautitun hiilihydraatin määrän säätelyä sekä verenglukoositason aktiivista omaseurantaa. Omaseuranta on perinteisesti tehty kapillaarimittauksin (sormenpäämittaukset), mutta nykyään on kehitetty kudosglukoosia mittaavia glukoosisensoreita, jotka helpottavat verenglukoosin mittausta. Kudosglukoosisensorit voidaan jakaa päätoimintaperiaatteensa mukaan kahteen ryhmään; jatkuvan glukoosiseurannan sensorit (continuous glucose monitoring, CGM) ja jatkuvan *jaksoittaisen* glukoosiseurannan sensorit (flash glucose monitoring, FGM). Sensorityyppien välinen merkittävä ero on se, että CGM-sensoreihin voi asettaa hälytyksiä ilmaisemaan verenglukoosin nousuista ja laskuista, kun taas FGM-sensoreista tämä ominaisuus puuttuu.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on tarkastella sekä CGM- että FGM-sensoreiden vaikutuksia T1D:ta sairastavien aikuisten fyysiseen ja psykososiaaliseen hyvinvointiin. Tavoitteena on myös havainnoida, hyötyvätkö toiset potilasryhmät glukoosisensoroinnista enemmän tai vähemmän kuin toiset. Katsaukseen kerättyjen tutkimusten perusteella vaikuttaisi siltä, että niin CGM- kuin FGM-sensoritkin auttavat alentamaan hemoglobiini HbA_{1c}:n (HbA_{1c}) pitoisuutta niillä henkilöillä, joilla pitoisuus on ollut lähtötilanteessa viitearvojen yläpuolella. HbA_{1c}-pitoisuuden pieneneminen auttaa pienentämään T1D:n aiheuttamien pitkäaikaisten komplikaatioiden riskiä. Molempien sensorityyppien on havaittu myös vähentävän hypoglykemioiden kokonaiskestoa vuorokaudessa erityisesti henkilöillä, joilla HbA_{1c} on ollut lähtötilanteessa viitearvojen sisällä. CGM-sensoreiden on havaittu vähentävän hypoglykemioiden kestoa myös niillä T1D:ta sairastavilla, joiden oma kyky tunnistaa hypoglykemioita on heikentynyt ja joilla on sen myötä tavallista korkeampi hypoglykemiariski. Hypoglykemioiden keston vähentyminen alentaa niiden aiheuttamaa terveysriskiä. CGM-sensoreiden osalta on lievää näyttöä siitä, että ne saattavat vähentää myös vakavien hypoglykemioiden lukumäärää, mutta näyttö on molempien sensorityyppien osalta niin vähäistä, että kattavia johtopäätöksiä niiden vaikutuksesta on mahdotonta tehdä. Myös psykososiaalisten vaikutusten osalta näyttö on vähäistä, mutta tutkimustulokset viittaavat siihen, että sekä CGM- että FGM-sensoroinnilla saattaa olla lievä positiivinen vaikutus diabetessidonnaiseen elämänlaatuun.

SISÄLTÖ

1. JOHDANTO 4
2. TYYPIN 1 DIABETES (T1D) 5
2.1 Diagnosointi ja oirekuva 5
2.2 Esiintyvyys ja altistavat tekijät 7
2.3 Hoito ja seuranta 8
3. TEKNOLOGIA DIABETEKSEN OMAHOIDOSSA 10
3.1 Jatkuva glukoosiseuranta, CGM 10
3.2 Jatkuva jaksoittainen glukoosiseuranta, FGM 11
4. GLUKOOSISENSOROINNIN VAIKUTUS HOITOTULOKSIIN 12
4.1 Fyysiset vaikutukset 12
4.1.1 HbA_{1c} 16
4.1.2 Hypoglykemioiden kesto vuorokaudessa 17
4.1.3 Vakavien hypoglykemiakohtausten määrä 20
4.2 Psykososiaaliset vaikutukset 21
5. POHDINTA 25
6. JOHTOPÄÄTÖKSET 28
LÄHTEET 30

1. JOHDANTO

Tyypin 1 diabetes (T1D) on autoimmuunisairaus, jossa elimistön oma autoimmuunijärjestelmä tuhoaa haiman insuliinia erittäviä beetasoluja (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). Beetasolujen tuhoutumisen seurauksena elimistön oma insuliinintuotanto heikkenee, mikä johtaa plasman glukoosipitoisuuden merkittävään kohoamiseen. T1D:n hoidossa elinikäinen insuliinihoito on välttämätöntä, sillä ilman insuliinia veren glukoosipitoisuus nousee rajusti johtaen happomyrkytykseen eli ketoasidoosiin, koomaan ja lopulta kuolemaan. T1D:n yleisenä hoitotavoitteena on mahdollisimman hyvä, sujuva ja terve elämä ja konkreettisina tavoitteina tämän saavuttamiseksi ovat oireettomuus ja verenglukoosin pitäminen mahdollisimman normaalina. Verenglukoosin normaalina pitäminen edellyttää huolellista omahoitoa, jossa insuliinimäärä suhteutetaan nautitun hiilihydraatin määrään sekä edeltävään verenglukoositasoon onnistuneesti ja ateriavälit pidetään riittävän tiiviinä alhaisen verenglukoositason ehkäisemiseksi. (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020)

Myös verenglukoositason omaseuranta on keskeinen osa T1D:n omahoitoa, ja verenglukoosin mittauskertojen määrän kasvun onkin havaittu korreloivan paremman verenglukoositason kanssa (Ziegler ym. 2011, Miller ym. 2013, Murata ym. 2015). Verenglukoosi tulisi mitata aamulla herätessä, illalla ennen nukkumaanmenoa sekä päivän mittaan aina ennen aterioita (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). Tarve useammille mittauksille arvioidaan yksilöllisesti ja tavoitteellinen mittauskertojen määrä kirjataan hoitosuunnitelmaan (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). Toteutunut mittauskertojen määrä kuitenkin jää usein tavoitteellista määrää alhaisemmaksi (Peyrot ym. 2005). Perinteisesti verenglukoositason mittaus on tehty kapillaariglukoosimittauksin (sormenpäämittaukset), mutta markkinoilla on nykyään myös kudosglukoosia mittaavia sensoreita (Leelarathna ja Wilmot 2018). Sensoriteknologia mahdollistaa vaivattomamman verenglukoosimittauksen, sillä verenglukoosin voi tarkastaa sekunneissa joko suoraan sensorin lukulaitteesta tai viemällä lukulaitteen tai älypuhelimen sensorin lähelle (Rodbard 2017).

Tutkielman tavoitteena on kartoittaa glukoosisensoroinnin vaikutuksia T1D:ta sairastavien elämänlaatuun niin fyysisen kuin psykososiaalisenkin hyvinvoinnin kannalta. Tällä hetkellä T1D:n hoitotulokset eivät vastaa teknologian luomia mahdollisuuksia, eikä sensoreiden saantikriteereistä ole valtakunnallista linjausta vaan saatavuus vaihtelee hoitopaikkakohtaisesti (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). Glukoosisensoreiden yleisten saantikriteerien määrittämiseksi olisi tärkeää tietää, mikäli osa T1D:ta sairastavista hyötyy

glukoosisensoroinnista enemmän tai vähemmän kuin toiset. Tällöin glukoosisensoreita saataisiin kohdennettua tehokkaammin niistä hyötyville henkilöille. Tutkielman toisena tavoitteena onkin tarkastella, onko glukoosisensoroinnin hyödyllisyydessä merkittäviä eroja eri potilasryhmien välillä.

2. TYYPIN 1 DIABETES (T1D)

Diabetes on yleisnimi laajalle kirjolle aineenvaihdunnan häiriötiloja, joille yhteistä on kohonnut glukoosin pitoisuus plasmassa (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). Aiemmin käytössä ollutta jakoa tyypin 1 ja tyypin 2 diabeteksiin (T1D ja T2D) pidetään nykyään usein vanhentuneena, sillä tyypit kuvaavat sairauden ääripäitä ja niiden väliin jää paljon tapauksia, joissa sairastuneella on molempien tyyppien piirteitä (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). Tässä tutkielmassa T1D-nimitystä käytetään autoimmuuniperäisestä insuliininpuutosdiabeteksesta, joka vaatii elinikäistä insuliinikorvaushoitoa.

2.1 Diagnosointi ja oirekuva

T1D:n diagnosointi tapahtuu tyypillisesti kahdessa osassa; ensiksi diagnosoidaan korkean verenglukoosipitoisuuden perusteella diabetes, minkä jälkeen määritetään diabeteksen alatyyppi (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). Diabeteksen niin sanottuja klassisia oireita, joiden perusteella hoitoon usein hakeudutaan, ovat voimakas jano, suuret virtsamäärät, väsymys sekä selittämätön, usein voimakas laihtuminen. Klassiset oireet liittyvät pääsääntöisesti T1D:een ja ne kehittyvät yleensä nopeasti, päivien tai viikkojen aikana. Klassisista oireista kärsivän henkilön diabetesdiagnoosi voidaan tehdä jo satunnaisen verenglukoosimittauksen perusteella, mikäli verenglukoositaso on yli 11 mmol/l. Jos oireet ovat kehittyneet nopeasti ja hoitoon on hakeuduttu aikaisin, voi pitkän aikavälin verenglukoositasoa kuvaava hemoglobiini HbA_{1c} (HbA_{1c}) olla tässä vaiheessa toisinaan jopa normaali. Oireettomilla henkilöillä diabetesdiagnoosi perustuu joko paastoglukoosiarvoihin, kahden tunnin glukoosirasituskokeen arvoihin tai HbA_{1c}-arvoihin. Näiden kokeiden raja-arvot on esitetty taulukossa 1. (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020)

Taulukko 1. Diabetesdiagnoosin raja-arvot laskimoverestä otetusta plasmanäytteestä (Mukailtu: Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020)

Mitattava suure	**Normaali**	**Diabetes**
Paastoarvo, mmol/l (mg/dl)	≤6,0 (108) (WHO) ≤5,5 (99) (ADA)	≥7,0 (126)
Glukoosirasituskokeen kahden tunnin arvo, mmol/l (mg/dl)	<7,8 (140)	>11,0 (198)
Satunnainen arvo oireellisella potilaalla, mmol/l (mg/dl)		>11,0 (198)
HbA_{1c}, % (mmol/mol)	<6 (42)	≥6,5 (48)

WHO, World Health Organization, Maailman terveysjärjestö
ADA, American Diabetes Association, Amerikan diabetesjärjestö
[Taulukon lähde: Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020]

Diabeteksen alatyypin määrittämiseen ei ole yksiselitteisiä diagnostisia kriteereitä, joskin suuntaa-antavia ohjeistuksia ja tarkentavia testejä on olemassa (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). T1D:n diagnosoinnin kannalta keskeisiä markkereita ovat muun muassa ketoasidoosi, klassisten oireiden melko äkillinen ilmaantuminen, laihtuminen ja diagnosoitavan nuori ikä. T1D:n diagnosoinnin tukena voidaan käyttää myös muun muassa GAD-vasta-ainetestiä sekä plasman C-peptidipitoisuuden mittaamista. GAD-vasta-aineiden pitoisuus on yleensä koholla T1D:ssa kun taas insuliinineritystä mittaava C-peptidipitoisuus on T1D:ssa tavallista alhaisempi. Lisätutkimuksia käytetään lähinnä diagnoosin tukena, sillä esimerkiksi GAD-vasta-aineita havaitaan noin 80 prosentilla T1D:een sairastuneista, eikä negatiivinen vasta-ainelöydös näin ollen automaattisesti sulje pois T1D:n mahdollisuutta. (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020)

T1D:een liittyy niin äkillisten kuin pitkäaikaistenkin komplikaatioiden riski (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). Äkillisiä komplikaatioita ovat erittäin matala verenglukoositaso (vakava hypoglykemia), insuliinin puutteesta johtuva korkea verenglukoositaso (hyperglykemia) ja sitä seuraava happomyrkytys (ketoasidoosi). Vakava hypoglykemia on tila, jossa verenglukoosin alhaisuus johtaa kognitiivisten kykyjen heikkenemiseen tai jopa tajuttomuuteen ja tilanteen korjaaminen vaatii ulkopuolisen apua. Ketoasidoosi puolestaan on tila, joka kehittyy, kun insuliinin puutteen takia elimistö vapauttaa rasvahappoja energianlähteeksi. Runsaan rasvahappojen käytön seurauksena ketoaineiden pitoisuus veressä kasvaa johtaen ketoosiin ja ketoasidoosiin. Ketoasidoosi on

hengenvaarallinen tila, joka vaatii sairaalahoitoa, sillä hoitamattomana se johtaa koomaan ja lopulta kuolemaan. Pitkäaikaisia diabeteksen aiheuttamia komplikaatioita ovat niin sanotut diabeettiset mikro- ja makrovaskulaariset komplikaatiot. Mikrovaskulaarisiin komplikaatioihin kuuluvat retinopatia (silmäsairaus), nefropatia (munuaissairaus) ja neuropatia (hermostomuutos) kun taas makrovaskulaarisilla komplikaatioilla tarkoitetaan sydän- ja verisuonitauteja. (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020)

2.2 Esiintyvyys ja altistavat tekijät

Suomessa on maailman korkein T1D:n ilmaantuvuus; noin 0,9 % väestöstä sairastaa sitä (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2020). Suomessa T1D:n ilmaantuvuus lähes tuplaantui vuosina 1990–2005 mutta vuoden 2005 jälkeen ilmaantuvuus ei ole juurikaan muuttunut (noin 65 sairastunutta/100 000 henkilövuotta) (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). Kansainvälisesti T1D:n ilmaantuvuus on kasvussa (Dablea 2009). Eri väestöjen välillä on jopa noin 400-kertaisia eroja T1D:n ilmaantuvuudessa (Soltesz ym. 2007).

T1D:n aiheuttajia tai sille altistavia tekijöitä ei tunneta vielä juurikaan, eikä siihen toistaiseksi ole ehkäisykeinoja, vaikka niitä pyritään etsimään (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). Nykyisen tiedon perusteella uskotaan, että T1D:n puhkeaminen on sille altistavan geeniperimän sekä ympäristötekijöiden summa. T1D:n ilmaantuvuus on suurinta Euroopassa sekä muissa eurooppalaista geeniperimää olevissa kansoissa kuten Yhdysvalloissa, Australiassa ja Uudessa-Seelannissa (Soltesz ym. 2007). Korkeaa ilmaantuvuutta näissä kansoissa voi geeniperimän lisäksi selittää kuitenkin myös korkea elintaso ja sen mukanaan tuomat ympäristö- ja elintapatekijät. Myös T1D:n tilastointi saattaa näissä maissa olla muita alueita tarkempaa, mikä voi aiheuttaa tulosharhaa. Ympäristötekijöiden vaikutuksesta T1D:n puhkeamiseen tiedetään vielä melko vähän. Sen puhkeamisen on kuitenkin havaittu noudattavan usein sykliä, jossa sen ilmaantuvuus kasvaa aina kylmänä vuodenaikana erityisesti maissa, joissa vuodenaikojen väliset lämpötilavaihtelut ovat suuria (Soltesz ym. 2007). Tämän havainnon perusteella epäillääänkin, että T1D:n puhkeamisen laukaisevana tekijänä voi toimia jokin infektio tai kylmä ilmasto (Soltesz ym. 2007). Ympäristötekijöiden vaikutus myös luultavasti selittää T1D:n ilmaantuvuuden kasvun Suomessa vuosina 1990–2005, jolloin altistavien ympäristötekijöiden lisääntyminen on todennäköisesti lisännyt geneettisesti alttiilla henkilöillä T1D:n puhkeamista (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020).

2.3 Hoito ja seuranta

T1D:n hoitotavoitteena olevan hyvän, terveen ja sujuvan elämän saavuttaminen vaatii jatkuvaa omahoitoa koko loppuelämän ajan (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). Oireettomuuden ja lisäsairauksien ehkäisemisen kannalta keskeistä on normaalin verenglukoositason ylläpitäminen. Normaaliin verenglukoositasapainoon tähdättäessä pyritään ehkäisemään hypo- ja hyperglykemioita sekä välttämään verenglukoositason suuria heittelyitä (ns. verensokerivuoristorata). T1D:ta sairastavilla verenglukoositason hallinta tapahtuu itse annosteltavan insuliinin avulla ja normaalin verenglukoositason ylläpitäminen vaatii onnistunutta insuliiniannosten suhteuttamista sekä aterian hiilihydraattimäärään että senhetkiseen verenglukoositasoon. Tämän lisäksi insuliinin annostelussa tulee ottaa huomioon myös fyysisen aktiivisuuden sekä elimistön stressitilojen, kuten kuumeen, vaikutus verenglukoositasoon. Insuliinin annostelu tehdään perinteisesti monipistosmenetelmällä, jossa annostellaan pitkävaikutteinen, niin sanottu perusinsuliini 1–2 kertaa vuorokaudessa, minkä lisäksi annostellaan pikavaikutteista niin sanottua ateriainsuliinia aina ennen ruokailua tai sen yhteydessä. Monipistoshoidon sijasta insuliinin annosteluun voidaan käyttää myös insuliinipumppua, joka annostelee elimistöön jatkuvasti pikavaikutteista insuliinia käyttäjän ohjaamina määrinä. (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020)

Normaalin verenglukoositason saavuttaminen vaatii pääsääntöisesti tiheää ja säännöllistä verenglukoositason omaseurantaa, sillä omaseuranta toimii pohjana niin insuliinin annostelulle kuin aterioiden rytmittämisellekin. Useissa tutkimuksissa onkin havaittu verenglukoosin mittauskertojen suuren lukumäärän olleen suoraan yhteydessä parempaan verenglukoositasoon (Ziegler ym. 2011, Miller ym. 2013, Murata ym. 2015, Moström ym. 2017). Suomessa käytössä olevassa Käypä hoito -suosituksessa (2020) verenglukoosimittauksia suositellaan tehtäväksi ainakin aamulla herätessä, päivän mittaan aina ennen aterioita sekä illalla nukkumaan mentäessä. Näiden perusmittausten lisäksi verenglukoosin mittaamista suositellaan hypoglykemiaa epäiltäessä sekä joissain tapauksissa fyysisen rasituksen yhteydessä ja ennen vastuullista tehtävää, kuten autolla ajamista (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). Päivittäisten verenglukoosimittausten ajankohdat ja tavoitteellinen määrä suhteutetaan yksilöllisesti T1D:ta sairastavan elämänrytmiin ja hoitotasapainoon sekä kirjataan hoitosuunnitelmaan (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). Vahvasta näytöstä verenglukoosimittauksen hyödyllisyydestä ja konkreettisesta numeerisesta tavoitteesta huolimatta tavoitteelliset mittausmäärät eivät kuitenkaan aina toteudu. Peyrot ym. (2005) havaitsivat tekemässään monikansallisessa tutkimuksessa, että merkittävä osuus T1D:ta

sairastavista mittaa verenglukoosiaan ohjeellista harvemmin. Tuoreemmassa ruotsalaistutkimuksessa Moström ym. (2017) päätyivät samansuuntaisiin tuloksiin havaitessaan, että vain noin 44 % tutkittavista T1D:ta sairastavista mittasi verenglukoosiaan neljä kertaa päivässä tai useammin. Tyypillisimpiä syitä verenglukoosin liian vähäiseen mittaamiseen ovat ajan puute, epäkäytännöllisyys, unohtaminen, sosiaalinen häpeä ja kipu (Vincze ym. 2004, Moström ym. 2017).

Verenglukoositason seuraamiseen on määritetty yleiset viitearvot HbA_{1c}:lle, paastoglukoosille sekä verenglukoosille kaksi tuntia aterian jälkeen (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). Nämä viitearvot on koottu taulukkoon 2. Yleisten viitearvojen pohjalta määritetään jokaiselle diabetesta sairastavalle yksilölliset omahoidon tavoitteet, jotka voivat olla yleisiä viitearvoja tiukemmat tai löyhemmät. Yksilöllisten tavoitteiden suunnittelussa otetaan huomioon diabetesta sairastavan yleinen elämäntilanne sekä voimavarat ja yksilölliset tavoitteet kirjataan hoitosuunnitelmaan. T1D:ssa hoidon seuranta on tärkeää, sillä sen avulla voidaan havaita omahoidon muutostarpeet hyvissä ajoin. Kaikkien T1D:ta sairastavien tulee käydä vähintään 6–12 kuukauden välein seurantakäynnillä, jossa tutkitaan HbA_{1c}-arvo sekä käydään läpi omahoidon onnistuneisuutta, siinä jaksamista ja yleistä mielialaa. T1D:ta sairastaville tehdään myös vuosittain kattavampi tarkastus, jossa tutkitaan tarkemmin muun muassa neuro- ja nefropatian etenemistä. Seurantakäyntien tiheys sovitetaan yksilöllisesti vastaamaan T1D:ta sairastavan tarpeita, ja lääkäri- tai diabeteshoitajakäyntien rinnalle voidaan lisätä myös esimerkiksi psykologikäyntejä. (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020)

Taulukko 2. Diabeteksen hoidon yleiset tavoitteet glukoositasapainon osalta (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020)

Mittari	**Tavoite**	**Huomioita**
HbA_{1c}, % (mmol/mol)	Alle 7,0 (53)	Ellei henkilöllä esiinny vakavia hypoglykemioita
Glukoosipitoisuuden paastoarvo, mmol/l	Alle 7	Pääsääntöinen taso omamittauksissa
Aterian jälkeinen glukoosipitoisuus (noin 2 tuntia aterian jälkeen), mmol/l	Alle 10	Pääsääntöinen taso omamittauksissa

[Taulukon lähde: Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020]

3. TEKNOLOGIA DIABETEKSEN OMAHOIDOSSA

Teknologian rooli T1D:n omahoidossa on ollut kasvussa jo pitkään. Ensimmäiset omatoimisen verenglukoosimittaamisen mahdollistavat kapillaarimittarit tulivat markkinoille 1970-luvulla, ja 1980-luvulla niiden käyttö yleistyi kiinteäksi osaksi T1D:n omahoitoa (Leelarathna ja Wilmot 2018). 2000-luvun alussa markkinoille ilmestyivät ensimmäiset jatkuvan glukoosiseurannan (continuous glucose monitoring, CGM) mahdollistavat sensorit, mutta niiden käyttöaste pysyi melko matalana lähinnä korkean hinnan ja mittausten epätarkkuuden vuoksi. Vuonna 2014 markkinoille tuli ensimmäinen ja toistaiseksi ainoa jatkuvan *jaksoittaisen* glukoosiseurannan (flash glucose monitoring, FGM) mahdollistava sensorityyppi (FreeStyle Libre, Abbot Diabetes Care, Witney UK). FGM-sensoreiden hinta on huomattavasti CGM-sensoreita alhaisempi, minkä ansiosta ne saavuttivat suuren suosion heti markkinoille tultuaan. Teknologinen kehitys mahdollistaa luultavasti tulevaisuudessa entistä paremman ja vaivattomamman verenglukoositason säätelyn. (Leelarathna ja Wilmot 2018)

3.1 Jatkuva glukoosiseuranta, CGM

CGM-sensorointi perustuu ihon alle asetettavaan sensoriin, joka mittaa kudosnesteen glukoosipitoisuutta noin 10 sekunnin välein ja tallentaa mittausten keskiarvon 1–5 minuutin välein (Poolsup ym. 2013). Ammattilaiskäyttöön on olemassa retrospektiivisiä CGM-sensoreita, joissa käyttäjä ei itse näe mittaustuloksia, vaan sensori vain kerää verenglukoosidataa myöhemmin tutkittavaksi (Rodbard 2017). Kerätyn verenglukoosidatan perusteella ammattilainen saa kattavan kuvan verenglukoosin vaihteluista, mikä voi auttaa omahoidon ongelmakohtien havaitsemisessa ja korjaamisessa. Valtaosa käytettävistä CGM-sensoreista on kuitenkin yksityiskäyttöön tarkoitettuja ajantasaisia CGM-sensoreita, joissa ihonalainen sensori lähettää tiedot reaaliaikaisesti lukulaitteeseensa (Petrie ym. 2017). Ajantasaista CGM-sensoria käytettäessä käyttäjä pystyy itse seuraamaan mittaustuloksia sensorin lukulaitteesta sekä asettamaan siihen hälytyksiä haluamilleen glukoositasoille, jolloin glukoositason saavuttaessa asetetun raja-arvon lukulaite alkaa hälyttää (Petrie ym. 2017). Hälytyksen voi myös asettaa ilmoittamaan nopeasti muuttuvasta glukoositasosta, jolloin se voi auttaa ennaltaehkäisemään nopeasti kehittyviä hypo- ja hyperglykemioita paremmin (Petrie ym. 2017). Koska CGM-sensorit mittaavat kudosnesteen glukoosipitoisuutta, ne kuvaavat plasman glukoosipitoisuutta hieman viiveellä. Erityisesti plasman glukoositason muuttuessa nopeasti sensorin viiveaika saattaa olla 15 minuuttia ja näin ollen hälytys voi tulla myöhässä (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). Hypoglykemiaoireiden yhteydessä

verenglukoositaso tulee aina selvittää kapillaarimittauksella, sillä se mittaa senhetkisen verenglukoositason luotettavasti (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020).

CGM-sensorit vaativat toimiakseen alkukalibroinnin sekä uudelleenkalibroinnin 1–2 kertaa päivässä, jotta niiden mittaustarkkuus pysyy riittävän hyvänä (Acciaroli ym. 2016, Petrie ym. 2017). Aiemmin CGM-sensoreita ei suositeltu käytettävän sormenpäämittausten korvaajana insuliinia annosteltaessa, mutta niiden mittaustarkkuuden parannuttua Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto hyväksyi ensimmäisen sormenpäämittauksen korvaavan CGM-sensorin vuonna 2016 (Food and Drug Administration 2016). CGM-sensoreita voidaan käyttää myös yhdessä insuliinipumpun kanssa siten, että pumpun insuliinin annostelu reagoi CGM-sensorin mittaamaan verenglukoosipitoisuuteen (ns. sensoroiva pumppu) (Insuliininpuutos-diabetes, Käypä hoito -suositus 2020). Tällöin verenglukoosin ollessa alhainen tai laskiessa voimakkaasti insuliinipumppu lopettaa insuliinin annostelun (ns. ”matalan pysäytys” ja ”ennakoiva matalan pysäytys” -toiminnot), minkä seurauksena hypoglykemian syntyminen hidastuu tai jopa estyy (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020).

3.2 Jatkuva jaksoittainen glukoosiseuranta, FGM

CGM-sensoroinnin tavoin myös FGM-sensorointi perustuu ihon alle asetettavaan sensoriin, joka mittaa kudosnesteen glukoosipitoisuutta minuutin välein (Ang ym. 2020). Toisin kuin CGM-sensori, FGM-sensori ei kuitenkaan lähetä mittaustietojaan jatkuvasti lukulaitteeseen vaan näyttää tiedot vain, kun sensori skannataan viemällä lukulaite sen lähelle (Petrie ym. 2017). FGM-sensori helpottaa verenglukoosin mittaamista, sillä sen avulla mittaus kestää vain sekunteja, ei vaadi muuta välineistöä kuin pienen lukulaitteen tai älypuhelimen ja voidaan tehdä vaatteidenkin läpi (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). FGM-sensori myös tallentaa mittaustietoja 8 tunnin ajan, joten jos sensori skannataan alle 8 tunnin välein, saadaan sillä tallennettua glukoosiprofiili koko vuorokauden ajalta (Bolinder ym. 2016). FGM-sensoreiden etuna perinteiseen sormenpäämittaukseen verrattuna onkin vaivattomamman mittaamisen lisäksi myös se, että yksittäisen, senhetkisen verenglukoosiarvon sijaan FGM-sensori kykenee piirtämään kuvaajan kudosglukoosin vaihteluista viimeisen 8 tunnin aikana sekä suuntanuolen, joka näyttää glukoosipitoisuuden muuttumissuunnan (Bolinder ym. 2016). Koska myös FGM-sensorit mittaavat kudosnesteen glukoosipitoisuutta, kuvaavat nekin plasman glukoosipitoisuutta hieman viiveellä, ja niitä koskevat samat luotettavuusrajoitukset kuin CGM-sensoreita (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020).

FGM-sensoreiden mittaustarkkuus on samalla tasolla uusimpien CGM-sensoreiden kanssa ja ne on hyväksytty korvaamaan sormenpäämittaukset (Ang ym. 2020). Toisin kuin CGM-sensorit, FGM-sensorit ovat tehdaskalibroituja eikä niitä tarvitse kalibroida käytön aikana ollenkaan, mikä tekee käytöstä vaivattomampaa (Leelarathna ja Wilmot 2018). Näin ollen FGM-sensorointi vähentää sormenpäämittausten tarpeen lähes olemattomaksi (Bolinder ym. 2016). FGM-sensoreiden etuna on myös sensorin 14 päivän käyttöaika, kun valtaosassa CGM-sensoreita käyttöaika on vain 7–10 päivää (Ang ym. 2020). FGM-sensoreita ei pysty yhdistämään insuliinipumppuun, joten niitä ei voida käyttää sensoroivan pumppujärjestelmän muodostuksessa (Rodbard 2017). Merkittävin ero CGM- ja FGM-sensoreiden välillä on kuitenkin niiden hinta; FGM-sensorit ovat huomattavasti CGM-sensoreita edullisempia ja näin ollen niiden yleistyminen T1D:n hoidossa on CGM-sensoreita todennäköisempää.

4. GLUKOOSISENSOROINNIN VAIKUTUS HOITOTULOKSIIN

Glukoosisensoroinnin vaikutus T1D:n hoitotuloksiin voidaan jakaa fyysisten ja psykososiaalisten vaikutusten tarkasteluun. Molemmat osa-alueet on tärkeää huomioida tarkasteltaessa glukoosisensoroinnin vaikutuksia, sillä yhdessä ne muodostavat T1D:ta sairastavan henkilön kokonaisvaltaisen hyvinvoinnin tason. Valtaosa glukoosisensorointia käsittelevistä tutkimuksista on keskittynyt sensoroinnin fyysisten vaikutusten kartoittamiseen ja jättänyt psykososiaalisten vaikutusten arvioinnin vähälle tai kokonaan pois. Tämä epätasapaino tutkimuskohteiden välillä tulee ottaa huomioon tuloksia arvioidessa; siinä missä fyysisistä vaikutuksista on saatavilla tutkimustietoa enemmän ja johdonmukaisesti, on psykososiaalisia vaikutuksia käsittelevä tieto paljon vähäisempää ja hajanaisempaa.

4.1 Fyysiset vaikutukset

Perinteisesti T1D:n hoitotasapainon tarkkailemisen markkerina on käytetty HbA_{1c}-arvoa, sillä se kuvaa viimeisen 3–4 kuukauden keskimääräistä verenglukoositasoa (Carlson ym. 2020). Myös tässä tutkielmassa hyvään tai huonoon hoitotasapainoon viitattaessa puhutaan HbA_{1c}-arvosta, sillä hoitotasapaino-käsite on vakiintunut kuvaamaan tätä. Sensoriteknologian kehittyminen on kuitenkin mahdollistanut myös muiden mittareiden käytön verenglukoositason tarkkailussa. Jatkuvan, ympärivuorokautisen glukoositason tarkkailun ansiosta dataa glukoositasosta ja sen vaihtelusta on saatavilla enemmän kuin koskaan aiemmin. Uusia sensoreiden mahdollistamia glukoositason mittareita ovat mm. hypo- ja hyperglykemiajaksojen

lukumäärä vuorokaudessa ja niiden yhteenlaskettu kesto sekä normaaliglukoositasossa (ns. normoglykemia) vietetty aika (Rodbard 2017).

Tässä tutkielmassa tarkastellut 10 tutkimusta on kerätty taulukoihin 3 ja 4. Tutkimuksista neljä käsittelee CGM-sensorointia, viisi FGM-sensorointia ja yksi molempia. Tähän tutkielmaan on valikoitu vain tutkimuksia, joissa tutkimusjoukko on koostunut T1D:ta sairastavista aikuisista. CGM-tutkimusten osalta tutkielmaan on pyritty valikoimaan mahdollisimman tuoreita tutkimuksia, sillä sensoriteknologian kehittymisen myötä yli 10 vuotta vanhojen tutkimustulosten yleistettävyys nykyaikaan on kyseenalainen. Koska tämän tutkielman ensisijaisena tarkoituksena on tarkastella glukoosisensoroinnin vaikutusta T1D:n hoitotuloksiin, on aineistosta rajattu pois myös tutkimukset, joissa käytössä on ollut pelkän CGM-sensorin sijaan sensoroiva pumppu. CGM-tutkimuksissa on pyritty suosimaan myös niitä tutkimuksia, joissa valtaosa tutkittavista on ollut monipistoshoitoisia, sillä tällä hetkellä monipistoshoito on selkeästi insuliinipumppua yleisempi T1D:n hoitomuoto (Beck ym. 2017, Lind ym. 2017). Tutkimusnäyttöä arvioidessa tulee ottaa huomioon, että FGM-sensoreista on toistaiseksi tehty aikuisella tutkimusjoukolla vain kaksi satunnaistettua vertailututkimusta (randomized controlled trial, RCT) (Bolinder ym. 2016, Reddy ym. 2018). RCT-tutkimusten vähäisyyden vuoksi tähän tutkielmaan on valikoitu myös retrospektiivisiä ja prospektiivisiä FGM-tutkimuksia, kun taas kaikki käsitellyt CGM-tutkimukset ovat RCT-tutkimuksia.

Taulukko 3: CGM-tutkimukset

Viite (maa)	Tutkimustyyppi ja tutkimuksen kesto	Tutkimusjoukko	Sisäänottokriteerit	Keskeisimmät tulokset
The Juvenile Diabetes Research Foundation CGM Study Group 2009 (Yhdysvallat)	RCT 12 kk	CGM=83 HbA_{1c}: 7,1 MDI (8) ja CSII (75)		BL HbA_{1c} ≥7,0 ryhmässä HbA_{1c} pieneni 0,4 prosenttiyksikköä (7,6 →7,2). Ei muutosta ryhmässä, jossa BL HbA_{1c} <7,0. ≤3,3 mmol/l hypoglykemioiden kesto väheni 36,7 %. Normoglykemian kesto kasvoi 8,4 %. Vakavien hypoglykemiakohtausten määrä väheni.
van Beers CA ym. 2016 (Alankomaat)	RCT (ristikkäistoteutus) 16 vk + 16 vk (välissä 12 vk)	CGM ja CTRL=52 HbA_{1c}: 7,5 MDI (29) ja CSII (23) SMBG: 5	HU SMBG ≥3	HbA_{1c}:ssä ei muutosta. Hypoglykemioiden kesto väheni 40,4 %, hyperglykemioiden kesto väheni 15 % ja normoglykemian kesto kasvoi 14,7 % CGM-jakson aikana. Vakavien hypoglykemiakohtausten määrä väheni. Hypoglykemiatietoisuudessa havaittiin lievää parantumista toisen testin mukaan.
Beck RW ym. 2017 (Yhdysvallat)	RCT 24 kk	CGM=102, CTRL=53 HbA_{1c}: 8,6 MDI	HbA_{1c} 7,5–10,00 SMBG ≥3	HbA_{1c} pieneni 1 prosenttiyksikön (8,6 → 7,7). Hypoglykemioiden kesto väheni 33,8 %. Hyperglykemioiden kesto väheni 7,1 %.
Lind M ym. 2017 (Ruotsi)	RCT (ristikkäistoteutus) 26 vk + 26 vk (välissä 17 vk)	CGM ja CTRL=142 HbA_{1c}: 8,7 MDI	HbA_{1c} ≥7,5	HbA_{1c} oli 0,43 prosenttiyksikköä (7,92 vs. 8,35) matalampi CGM-jaksojen aikana kuin SMBG-jaksojen aikana. Verenglukoosin vaihteluväli pieneni.
Reddy M ym. 2018 (Iso-Britannia)	RCT 8 vk	CGM (20), FGM (20) HbA_{1c}: 7,3 (56) MDI	HU ja/tai HR	HbA_{1c} pieneni molemmissa ryhmissä noin 0,2 prosenttiyksikköä. FGM ei vähentänyt hypoglykemioiden kestoa, CGM vähensi 29,5 %. Ero oli vielä selkeämpi hypoglykemioissa, joissa verenglukoosi <3,5 mmol/l. Ei vakavia hypoglykemiakohtauksia kummassakaan ryhmässä.

Lyhenteet: RCT=randomized controlled trial, satunnaistettu vertailututkimus; CGM (N)=continuous glucose monitoring, jatkuvan glukoosiseurannan sensoria käyttävä tutkimusjoukko; HbA_{1c} %=keskimääräinen hemoglobiini HbA_{1c}-pitoisuus tutkimuksen alussa; MDI (N)=multiple daily injection, monipistoshoitoiset; CSII (N)=continuous subcutaneous insulin infusion, insuliinipumppua käyttävät; BL HbA_{1c}=baseline HbA_{1c}, hemoglobiini HbA_{1c}-pitoisuus lähtötilanteessa; CTRL (N)=control, sormenpäämittausta käyttävä kontrolliryhmä; HU=hypoglycaemia unawareness, hypoglykemioiden tunnistamattomuus (Gold-testin pistemäärä ≥4); SMBG krt/vrk=self-monitoring of blood glucose, sormenpäämittausten päivittäinen määrä tutkimuksen alussa; FGM (N)=(flash glucose monitoring) jatkuvan jaksoittaisen glukoosiseurannan sensoria käyttävä tutkimusjoukko; HR=hypoglycaemia risk, korkea hypoglykemiariski (vakava hypoglykemia viimeisen 12 kk aikana).

Taulukko 4: FGM-tutkimukset

Viite (Maa)	Tutkimustyyppi ja tutkimuksen kesto	Tutkimusjoukko	Keskeisimmät tulokset
Bolinder ym. 2016 (5 maata)	RCT 6 kk	FGM=119, CTRL=120 HbA_{1c}: 6,7 [≤7,5] MDI (161) ja CSII (78) SMBG: 5,4 (FGM), 5,6 (CTRL) [≥3]	HbA_{1c}:ssä ei muutosta. Hypoglykemioiden kesto väheni 38 % ja lukumäärä 26 % verrattuna kontrolliryhmään. Merkittävien hyperglykemioiden (≥13,8 mmol/l) kesto väheni 19 %. Normoglykemian kesto kasvoi. Interventioryhmässä oli vähemmän vakavia hypoglykemioita kuin kontrolliryhmässä (2 vs. 4).
Moreno-Fernandez ym. 2018 (Espanja)	Retrospektiivinen tutkimus 24 vk	FGM=18, CTRL=18 HbA_{1c}: 7,4 (FGM), 7,8 (CTRL) CSII SMBG: 5,2 (FGM), 5,0 (CTRL)	HbA_{1c} pieneni 0,4 prosenttiyksikköä (7,4 → 7,1). Hypoglykemioiden kestossa tai lukumäärässä ei muutosta. Vakavien hypoglykemiakohtausten määrässä ei muutosta.
Paris ym. 2018 (Belgia)	Prospektiivinen tutkimus 12 kk	FGM=120 HbA_{1c}: 8,5 MDI (90) ja CSII (30) SMBG: 2,9	HbA_{1c} pieneni 0,6 prosenttiyksikköä (8,5 → 7,9). BL HbA_{1c} ≥7,5 ryhmässä HbA_{1c} pieneni 0,8 prosenttiyksikköä (8,95 → 8,16). Ei muutosta ryhmässä, jossa BL HbA_{1c} <7,5. Hypoglykemioiden kokonaiskestossa ei muutosta mutta niiden määrä kasvoi. Vakavissa hypoglykemioissa ei muutosta (ei kohtauksia).
Heald ym. 2019 (Iso-Britannia)	Prospektiivinen tutkimus 3-6 kk	FGM=92 HbA_{1c}: 9,7 MDI (89) ja CSII (3)	HbA_{1c} pieneni 1,4 prosenttiyksikköä (9,7 → 8,3). Henkilöiden, joiden HbA_{1c} ≥9,5 lukumäärä väheni huomattavasti.
Nana ym. 2019 (Iso-Britannia)	Retrospektiivinen tutkimus 3-12 kk	FGM=90 HbA_{1c}: 8,8 MDI (77) ja CSII (14) SMBG: 7,5	HbA_{1c} pieneni 0,7 prosenttiyksikköä (8,7 → 8,0). HbA_{1c} pieneni erityisesti niillä, joiden BL HbA_{1c} >9. Ei muutosta niillä, joiden BL HbA_{1c} <7,5. HbA_{1c} pieneni MDI-ryhmässä, kun taas CSII-ryhmässä ei. Itseraportoitujen hypoglykemioiden lukumäärä väheni 52 %.

Lyhenteet: RCT=randomized controlled trial, satunnaistettu vertailututkimus; FGM (N)=(flash glucose monitoring) jatkuvan jaksoittaisen glukoosiseurannan sensoria käyttävä tutkimusjoukko; CTRL (N)=control, sormenpäämittausta käyttävä kontrolliryhmä; HbA_{1c} % [sisäänottokriteeri]=keskimääräinen hemoglobiini HbA_{1c}-pitoisuus tutkimuksen alussa; MDI (N)=multiple daily injection, monipistoshoitoiset; CSII (N)=continuous subcutaneous insulin infusion, insuliinipumppua käyttävät; SMBG krt/vrk [sisäänottokriteeri]=self-monitoring of blood glucose, sormenpäämittausten päivittäinen määrä tutkimuksen alussa; BL HbA_{1c}=baseline HbA_{1c}, hemoglobiini HbA_{1c}-pitoisuus lähtötilanteessa.

4.1.1 HbA_{1c}

Punasoluissa oleva hemoglobiini sitoo itseensä glukoosia verestä ja HbA_{1c}-arvo kuvaa tätä niin sanotun glykolysoituneen hemoglobiinin määrää (Terveyskirjasto 2016). Mitä korkeampi veren glukoosipitoisuus on, sitä enemmän glukoosia sitoutuu hemoglobiiniin (Terveyskirjasto 2016). Sitoutuminen tapahtuu vähitellen, joten yksittäisillä verenglukoositason vaihteluilla ei ole vaikutusta HbA_{1c}-arvoon lähes ollenkaan, vaan se tarjoaa tietoa keskimääräisestä glukoositasosta edellisten 3–4 kuukauden ajalta (Carlson ym. 2020). HbA_{1c}-arvon on havaittu korreloivan positiivisesti diabeettisten mikrovaskulaaristen komplikaatioiden kanssa, ja sen alenemisen on havaittu vähentävän komplikaatioiden kehittymistä merkitsevästi (Sacks 2011). Tämän takia HbA_{1c} on tärkeä mittari T1D:n hoitotasapainon ja lisäsairauksien riskin arvioimisessa. HbA_{1c}-mittauksissa on käytössä kaksi eri yksikköä: mmol/mol ja prosentti. Suomessa on vuodesta 2010 lähtien käytetty tarkempaa mmol/mol-yksikköä, mutta tässä tutkielmassa yksikkönä käytetään prosentteja, sillä niitä on käytetty valtaosassa tarkastelluista tutkimuksista (Terveyskirjasto 2016). Tutkielman yksikkömuutokset on tehty HUSLABin muuntotaulukon avulla (HUSLAB 2010).

CGM-sensoroinnin on havaittu laskevan HbA_{1c}-pitoisuutta niillä T1D:ta sairastavilla, joilla HbA_{1c} on ollut lähtötilanteessa viitearvojen ulkopuolella (>7–7,5 %) (The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group 2009, Beck ym. 2017). Hyvässä hoitotasapainossa olevilla henkilöillä, joilla HbA_{1c} on lähtötilanteessa viitearvoissa tai lähellä niitä, CGM-sensorointi ei puolestaan ole juurikaan vaikuttanut HbA_{1c}-arvoihin (The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group 2009, van Beers ym. 2016). Lind ym. (2017) myös huomasivat tekemässään ristikkäiskokeessa (crossover trial), että HbA_{1c}-arvot palasivat CGM-sensorointijakson jälkeen ennalleen vaihdettaessa takaisin sormenpäämittauksiin. On myös huomionarvoista, että vaikka CGM-sensoria käytetään pääasiallisesti yhdessä insuliinipumpun kanssa, on sillä havaittu olevan positiivisia vaikutuksia myös monipistoshoitoisilla (Beck ym. 2017, Lind ym. 2017).

FGM-sensoroinnin vaikutukset HbA_{1c}-arvoihin ovat hyvin samanlaiset kuin CGM-sensoreilla. Myös FGM-sensoreita tutkittaessa HbA_{1c}:n alenemista on havaittu lähinnä niillä T1D:ta sairastavilla, joiden HbA_{1c}:n lähtötaso on yli 7–7,5 %, kun taas hyvässä hoitotasapainossa olevilla FGM-sensoroinnilla ei ole juurikaan ollut vaikutusta HbA_{1c}-arvoihin (Bolinder ym. 2016, Paris ym. 2018, Nana ym. 2019). Paris ym. (2018) jopa havaitsivat juuri ja juuri

merkitsevän HbA_{1c}-arvojen kohoamisen FGM-sensoroinnin myötä niillä tutkittavilla, joiden HbA_{1c} oli lähtötilanteessa alle 7,5 %. FGM-sensoroinnin vaikutus HbA_{1c}-arvoihin vaikuttaisi olevan sitä voimakkaampi, mitä korkeampi HbA_{1c} on lähtötilanteessa (Heald ym. 2019, Nana ym. 2019). Nana ym. (2019) myös havaitsivat, että FGM-sensoroinnilla ei ollut vaikutusta insuliinipumppua käyttävien HbA_{1c}-arvoihin, kun taas monipistoshoitoisilla HbA_{1c} pieneni FGM-sensoroinnin myötä. Tuloksia tulkitessa tulee kuitenkin ottaa huomioon, että kyseisessä tutkimuksessa monipistoshoitoisilla oli lähtötilanteessa korkeampi HbA_{1c}-taso kuin insuliinipumppua käyttävillä, mikä luultavasti selittää hoitomuotojen välisen eron tuloksissa (Nana ym. 2019).

Sekä CGM- että FGM-sensoroinnilla on havaittu olevan positiivinen vaikutus HbA_{1c}-arvoihin. CGM- ja FGM-sensoreita vertaavassa satunnaistetussa vertailututkimuksessa HbA_{1c}-arvojen havaittiin laskevan lievästi molemmissa ryhmissä, eikä ryhmien välillä havaittu eroa muutoksen voimakkuudessa (Reddy ym. 2018). Heald ym. (2019) huomasivat myös, että FGM-sensoroinnin myötä henkilöiden, joiden HbA_{1c} oli ≥9,5 %, lukumäärä väheni merkitsevästi. Tämä tulos viittaisi siihen, että FGM-sensoroinnista voi olla apua myös henkilöille, joilla on merkittäviä ongelmia omahoidon kanssa ja/tai alhainen hoitomotivaatio.

4.1.2 Hypoglykemioiden kesto vuorokaudessa

Hypoglykemia määritellään tyypillisimmin tilaksi, jossa verenglukoosipitoisuus on alle 3,9 mmol/l (70 mg/dl) joko yksittäisessä sormenpäämittauksessa tai yhtäjaksoisesti vähintään 15 minuutin ajan glukoosisensorin havaitsemana (International Hypoglycaemia Study Group 2017). Hypoglykemiat voidaan jakaa vakaviin (severe) ja ei-vakaviin (non-severe) sen perusteella, tarvitaanko niiden hoitamiseen ulkopuolisen apua. Tämän lisäksi tässä tutkielmassa käytetään suosituksen mukaisesti nimitystä ”merkittävä hypoglykemia” tilasta, jossa verenglukoosi on ≤3,0 mmol/l (54 mg/dl), mutta jonka hoitamiseen ei tarvita ulkopuolista apua. Merkittävään hypoglykemiaan vaadittavia verenglukoosipitoisuuksia ei esiinny terveellä väestöllä ja niiden on havaittu indikoivan hypoglykemioiden aiheuttamien kliinisesti merkittävien haittavaikutusten kanssa. (International Hypoglycaemia Study Group 2017)

Hypoglykemian oireissa, niiden tunnistamisessa ja oirekynnyksessä, eli verenglukoosi-pitoisuudessa, jossa oireita alkaa ilmaantua, on suuria eroja (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). Yleisiä hypoglykemiaoireita ovat muun muassa adrenaliinivälitteiset oireet kuten hikoilu, kohonnut sydämen syke, vapina, nälän tunne ja jotkin psykologiset

muutokset kuten levottomuus tai ahdistuneisuus. Muita tyypillisiä oireita ovat aivojen glukoosinpuutteesta johtuva kognitiivisten kykyjen heikkeneminen, joka hoitamattomana johtaa tajuttomuuteen ja lopulta kuolemaan. Hypoglykemia voi oireilla myös psykologisina muutoksina kuten sormien ja varpaiden puutumisena, huulien pistelynä ja näkökentän muutoksina. Hypoglykemiaoireiden oirekynnys riippuu pääosin HbA_{1c}-pitoisuudesta sekä hypoglykemioiden esiintymistiheydestä mutta siinä on myös yksilöllisiä eroja. Hypoglykemiaoireet lieventyvät usein T1D:n keston myötä tai HbA_{1c}-pitoisuuden ollessa pieni. (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020)

Valtaosa T1D:ta sairastavista pelkää hypoglykemiaa enemmän kuin T1D:n aiheuttamia mahdollisia pitkäaikaisia komplikaatioita (Cryer ym. 2005). Hypoglykemiat ja niiden pelko ovatkin merkittävä este optimaalisen hoitotasapainon saavuttamisessa ja voivat johtaa jopa hoitotasapainon heikentymiseen, jos verenglukoositasoa pyritään pitämään korkeana hypoglykemioiden välttämiseksi. Hypoglykemioiden välttäminen ei ole tärkeää ainoastaan niiden aiheuttamien akuuttien oireiden ja riskien, vaan myös niiden pitkäaikaisvaikutusten takia. Mikäli hypoglykemioita esiintyy usein, alkavat niiden aikaansaamat oireet vähitellen heikentyä. Tämä oireiden heikentyminen vaikeuttaa hypoglykemioiden tunnistamista sekä madaltamalla hypoglykemian oirekynnystä että lisäämällä oireiden tunnistamattomuutta (hypoglycemia unawareness). Jopa lievästi hypoglykeemisten verenglukoosipitoisuuksien on havaittu aiheuttavan elimistössä lieviä adrenaliinivälitteisiä reaktioita, ja näin ollen myös ne voivat heikentää hypoglykemioiden tunnistettavuutta. Heikentynyt hypoglykemioiden tunnistus lisää hypoglykemioiden kestoa, mikä puolestaan heikentää niiden tunnistusta entisestään. Tämän noidankehän katkaisemiseksi myös lieviä hypoglykemioita tulisi välttää mahdollisimman tehokkaasti 2–3 viikon ajan. (Cryer ym. 2005)

Ennen sensoriteknologian kehittymistä ei-vakavien hypoglykemioiden yleisyysarviot perustuivat T1D:ta sairastavien omiin arvioihin. Tutkittavien omiin arvioihin perustuvien tutkimusten mukaan merkittäviä hypoglykemioita esiintyy T1D:ta sairastavilla aikuisilla noin kaksi kertaa viikossa (Östenson ym. 2014, Frier ym. 2016). Sensoriteknologian myötä hypoglykemioiden yleisyydestä on kuitenkin saatavilla tarkempaa tietoa, ja sen valossa merkittävät hypoglykemiat voivat olla huomattavasti uskottua yleisempiä. Esimerkiksi Bolinder ym. (2016) havaitsivat tekemässään monikansallisessa tutkimuksessa, että merkittäviä hypoglykemioita esiintyi keskimäärin lähes kerran päivässä ja merkittävässä hypoglykemiassa vietetyn ajan kokonaiskesto oli yli 1,5 tuntia vuorokaudessa. Myös Reddyn ym. (2018) saamat tulokset olivat samansuuntaisia; tutkittavat raportoivat kokevansa hypoglykemiaa

(tutkimuksessa käytetty hypoglykemian rajana <3,3 mmol/l) keskimäärin 3 kertaa viikossa, mutta sensorointijaksolla hypoglykemiatilassa vietetty aika oli keskimäärin 1–1,5 tuntia vuorokaudessa. Tämä ero arvioitujen ja mitattujen hypoglykemioiden välillä ei suoraan kerro hypoglykemioiden tunnistamattomuudesta, vaan hypoglykemioiden tunnistamattomuuden diagnosointiin on olemassa omia kyselyitä (Geddes ym. 2007). Tyypillisimmin hypoglykemioiden tunnistamattomuutta mitataan yksikysymyksisellä Gold-testillä, joka pisteytetään yhdestä seitsemään (Geddes ym. 2007). Gold-testin pistemäärä ≥4 viittaa hypoglykemioiden tunnistamattomuuteen ja sitä onkin käytetty sisäänottokriteerinä tutkimuksissa, jotka ovat keskittyneet hypoglykemioiden tunnistamattomuudesta kärsiviin henkilöihin (Geddes ym. 2007, van Beers ym. 2016, Reddy ym. 2018).

CGM-sensoroinnin hypoglykemioiden kokonaiskestoa vähentävästä vaikutuksesta on melko vahvaa tutkimusnäyttöä (Rodbard 2017). Hypoglykemioiden vähenemistä pidetään kliinisesti merkittävänä, jos niiden kokonaiskesto vähenee vähintään 30 % (Cryer ym. 2005). CGM-tutkimuksissa hypoglykemioiden kesto on laskenut 29,5–40,7 %, eli CGM-sensoroinnilla vaikuttaisi olevan kliinisesti merkittävä vaikutus hypoglykemioiden kestoon (van Beers ym. 2016, Beck ym. 2017, Reddy ym. 2018). Toisin kuin HbA_{1c}:n kohdalla, hypoglykemioiden keston vähenemistä on havaittu niin hyvässä kuin huonossakin hoitotasapainossa olevilla, eikä ryhmien välillä ole ollut suuria eroja (The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group 2009). CGM-sensorointi on merkittävästi vähentänyt hypoglykemioiden kestoa myös hypoglykemioiden tunnistamattomuudesta kärsivillä (van Beers ym. 2016, Reddy ym. 2018).

FGM-sensoroinnin vaikutuksesta hypoglykemioiden kestoon on ristiriitaisempaa tutkimustietoa. Hyvässä hoitotasapainossa olevilla T1D:ta sairastavilla toteutetussa satunnaistetussa vertailututkimuksessa Bolinder ym. (2016) havaitsivat hypoglykemioiden keston vähentyneen 38 % FGM-sensoroinnin myötä. Myöhemmissä kohorttitutkimuksissa vastaavaa ilmiötä ei kuitenkaan ole havaittu, vaan hypoglykemioiden kesto on pysynyt niissä ennallaan (Moreno-Fernandez ym. 2018, Paris ym. 2018). Paris ym. (2018) jopa havaitsivat hypoglykemioiden lukumäärän kasvaneen, mutta kokonaiskeston pysyneen samana. Nana ym. (2019) havaitsivat hypoglykemioiden lukumäärän vähentyneen 52 % FGM-sensoroinnin myötä, mutta lukumäärä perustui sensoridatan sijaan tutkittavien omiin havaintoihin, joten tulokset eivät välttämättä anna täysin todenmukaista kuvaa hypoglykemioiden muutoksesta. Toisin kuin CGM-sensoroinnilla, FGM-sensoroinnilla ei ole havaittu olevan vaikutusta hypoglykemioiden kestoon hypoglykemioiden tunnistamattomuudesta kärsivillä (Reddy ym. 2018).

Yhdessäkään CGM- tai FGM-tutkimuksessa hypoglykemioiden keston ei havaittu kasvaneen merkitsevästi edes HbA_{1c}:n parantumisen yhteydessä. Kahdessa CGM-tutkimuksessa jopa havaittiin yhtäaikainen HbA_{1c}:n parantuminen ja hypoglykemioiden keston vähentyminen (The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group 2009, Beck ym. 2017). Tutkimustulokset viittaavatkin siihen, että sensoriteknologiaa hyödyntämällä HbA_{1c}:n laskeminen on mahdollista tehdä hypoglykemioita lisäämättä. Sekä CGM- että FGM-sensoroinnista voi myös olla hyötyä jo valmiiksi hyvässä hoitotasapainossa oleville, joiden tavoitteena on hypoglykemioiden välttäminen.

4.1.3 Vakavien hypoglykemiakohtausten määrä

Vakavalle hypoglykemialle ei ole asetettu yksittäistä glukoosipitoisuuden raja-arvoa, vaan hypoglykemia lasketaan vakavaksi silloin, kun siitä toipumiseen tarvitaan ulkopuolisen apua (Käypä hoito 2020). Vakavien hypoglykemioiden oireita ovat muun muassa merkittävä kognitiivisten toimintojen heikentyminen, kouristelu, tajuttomuus, ja jopa kuolema (Käypä hoito 2020). Noin 30–40 % T1D:ta sairastavista kokee vuosittain 1–3 vakavaa hypoglykemiaa (International Hypoglycaemia Study Group 2015). Todellisuudessa määrän uskotaan kuitenkin olevan huomattavasti kyseistä arviota suurempi, sillä monet jättävät vakavat hypoglykemiat raportoimatta hoitotaholle esimerkiksi ajo-oikeuden menettämisen pelossa (Pedersen-Bjergaard 2015). Vakavien hypoglykemioiden riski jopa kolminkertaistuu hyvässä hoitotasapainossa, kun HbA_{1c} on noin 7 % verrattuna heikompaan hoitotasapainoon, jossa HbA_{1c} on noin 9 % (Nathan ym. 1993). Näin ollen olisikin tärkeää löytää ratkaisuja, jotka auttaisivat pienentämään vakavien hypoglykemioiden riskiä myös hyvässä hoitotasapainossa olevilla.

Vakavien hypoglykemioiden harvinaisuuden ja kyseenalaisen tilastoinnin takia niiden määrän muutoksesta on vaikeaa saada luotettavia tutkimustuloksia ($p<0,05$). Yksiselitteisten tutkimustulosten saamiseen tarvittaisiin luultavasti todella suuri tutkimusjoukko ja pitkä seuranta-aika, jotta vakavia hypoglykemioita tilastoitaisiin tutkimuksen aikana riittävästi. Esimerkiksi kahdessa hypoglykemioita tarkastelleessa tutkimuksessa vakavia hypoglykemioita ei havaittu tutkimuksen aikana lainkaan (Paris ym. 2018, Reddy ym. 2018). Kahdessa CGM-tutkimuksessa sensoroinnin havaittiin vähentävän vakavien hypoglykemioiden määrää ja vain toisessa muutos oli tilastollisesti merkitsevä ($p=0,033$) (The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group 2009, van Beers ym. 2016).

Tilastollisesti merkitsevä väheneminen saatiin tutkimuksessa, jossa tutkimusjoukko koostui hypoglykemian tunnistamattomuudesta kärsivistä ja vakavien hypoglykemioiden yleisyys oli lähtötilanteessa keskimääräistä suurempi (van Beers ym. 2016).

FGM-sensoroinnin vaikutusta vakavien hypoglykemioiden esiintyvyyteen on toistaiseksi tutkittu hyvin vähän, ja saadut tulokset ovat jokseenkin ristiriitaisia. Bolinder ym. (2016) havaitsivat FGM-sensoria käyttäneellä interventioryhmällä vähemmän vakavia hypoglykemioita kuin kontrolliryhmällä (2 tapausta vs. 4 tapausta), mutta vakavien hypoglykemioiden määrä oli tutkimuksessa niin alhainen, ettei ryhmien välistä eroa voida pitää merkitsevänä. Toisessa vakavien hypoglykemioiden määrää käsitelleessä tutkimuksessa FGM-sensoroinnin puolestaan ei havaittu vaikuttavan niiden määrään millään tavalla (Moreno-Fernandez ym. 2018). Näistä tuloksista poiketen lapsilla ja nuorilla tehdyssä tutkimuksessa FGM-sensoroinnin havaittiin vähentävän vakavia hypoglykemioita merkitsevästi (Messaaoui 2019).

Sekä CGM- että FGM-sensoreiden vaikutuksesta vakavien hypoglykemioiden määrään tarvittaisiin lisää tutkimusta. FGM-sensorien osalta tutkimus on niin vähäistä, ettei sen perusteella voida arvioida sensoroinnin vaikutusta vakavien hypoglykemioiden yleisyyteen lähes lainkaan. Vaikka CGM-sensoroinnin osalta tutkimusta on huomattavasti enemmän, ovat tutkimustulokset silti epävarmoja ja hieman ristiriitaisia. Tilastollisesti merkitsevää vakavien hypoglykemioiden vähenemistä CGM-sensoroinnin myötä on havaittu lähinnä hypoglykemioiden tunnistamattomuudesta kärsivillä (Choudhary ym. 2013, van Beers ym. 2016).

4.2 Psykososiaaliset vaikutukset

Kuten muidenkin pitkäaikaissairauksien, myös T1D:n hoidossa tulee fyysisen hyvinvoinnin lisäksi ottaa huomioon myös psykososiaalinen hyvinvointi, elämänlaatu ja hoidossa jaksaminen (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020). Psykososiaalinen ja hoidossa jaksamisen tuki ovatkin keskeinen osa T1D:n hoidonohjausta, ja niistä keskustelu hoitohenkilökunnan kanssa kuuluu T1D:n seurantakäyntien sisältöön vähintään kerran vuodessa. T1D:n omahoidon ja elämänlaadun välillä on kaksisuuntainen vuorovaikutus; yleinen elämänlaatu vaikuttaa omahoidossa onnistumiseen, ja omahoidossa onnistuminen sekä hyvä hoitotasapaino puolestaan vaikuttavat merkittävästi elämänlaatuun. Yleisen elämänlaadun ohella myös hoidossa jaksamista on tärkeää tarkkailla ja arvioida säännöllisesti. Koska hyvän hoitotasapainon saavuttaminen vaatii T1D:ta sairastavalta aktiivista omahoitoa, ovat hoidossa

kuormittuminen (diabetes distress), hoitomotivaation vähäisyys ja hoitoväsymys merkittäviä ongelmia, sillä ne ovat yhteydessä huonompaan hoitotasapainoon. Elämänlaadun arviointiin käytetään Suomessa joko yleisiä elämänlaadun arviointivälineitä tai suomen kielelle käännettyä diabetekseen keskittyvää ADDQoL19 (Audit of Diabetes Dependent Quality of Life) -kyselyä, joka vaikuttaisi sopivan Suomen olosuhteisiin hyvin. Myös T1D:n hoidossa kuormittumisen arviointiin on olemassa arviointivälineitä, mutta niitä ei ole toistaiseksi käännetty suomen kielelle. (Insuliininpuutosdiabetes, Käypä hoito -suositus 2020)

Vaikka diabetestutkimuksessa pääpaino on yleensä fyysisen hyvinvoinnin tarkastelussa, on diabeteksen vaikutuksia myös psykososiaaliseen hyvinvointiin tutkittu jonkin verran. Erityisesti viimeisten kahdenkymmenen vuoden aikana diabeteksen ja elämänlaadun välisiin yhteyksiin on kiinnitetty enemmän huomiota ja niitä onkin alettu tutkia huomattavasti aiempaa enemmän (Pouwer ja Hermanns 2009). Valtaosassa tutkimuksista on tutkittu sekä T1D:ta että T2D:ta sairastavien psykososiaalista hyvinvointia eikä saatuja tuloksia ole aina eritelty diabetestyypin mukaan, vaikka sairauksien haasteet ovat osittain erilaisia. Tämän takia tarkkaa tietoa juuri T1D:n aiheuttamista psykososiaalisista haasteista on vielä niukasti. Vuonna 2001 tehdyssä suuressa kansainvälisessä Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) -tutkimuksessa havaittiin, että T1D:ta sairastavista yli 40 %:lla psyykkinen hyvinvointi on heikko (Peyrot ym. 2005). Heistä kuitenkin vain 9 % oli saanut psykologista hoitoa viimeisen viiden vuoden sisällä, mikä kielii diabeteshoidon psykososiaalisen osa-alueen puutteellisuudesta (Peyrot ym. 2005). DAWN-tutkimuksessa saatujen tulosten perusteella toteutettiinkin laajamittaisia hankkeita, joiden tarkoituksena oli lisätä diabeteshoitoon aiempaa enemmän omahoidon ja psykososiaalisen hyvinvoinnin tukea (Peyrot 2012). Näistä toimista huolimatta hoidossa ei vieläkään ole päästy toivottuun tilanteeseen, vaikka huomattavaa parannusta onkin jo tapahtunut (Peyrot 2012).

Kliininen masennus sekä lievemmät masennusoireet ovat yksi merkittävimmistä T1D:n kanssa yhdessä esiintyvistä psyykkisistä häiriöistä ja niitä esiintyy diabetesta sairastavilla enemmän kuin terveellä väestöllä keskimäärin (Rubin ja Peyrot 1999). Masennusoireiden esiintyvyys vaikuttaisi olevan noin kaksi kertaa suurempi T1D:ta sairastavilla kuin terveillä verrokeilla, mutta täyttä yksimielisyyttä asiasta ei ole, sillä tutkimusnäyttö on toistaiseksi jokseenkin vajavaista (Anderson ym. 2001, Barnard ym. 2006). Myös ahdistuneisuusoireet sekä ahdistuneisuushäiriöt vaikuttaisivat olevan yleisempiä T1D:ta sairastavien keskuudessa kuin terveellä väestöllä (Young-Hyman ym. 2016). Pitkäaikaissairauksien, kuten T1D:n, on havaittu lisäävän ahdistuneisuushäiriöistä erityisesti yleistyneen ahdistuneisuushäiriön sekä

paniikkihäiriön kehittymisen riskiä (Smith ym. 2012). T1D:een liittyy myös joitakin erityisiä piirteitä, jotka voivat aiheuttaa ahdistuneisuutta (Young-Hyman ym. 2016). Tällaisia piirteitä ovat muun muassa hypo- ja hyperglykemioihin liittyvät riskit ja niiden pelko, hoitotasapainotavoitteiden saavuttamattomuus sekä insuliinihoitoon liittyvät huolet, kuten pistospelko (Young-Hyman ym. 2016). T1D:n ja ahdistuneisuusoireiden ja -häiriöiden yhteyttä arvioidessa tulee kuitenkin ottaa huomioon, että tutkimusta on tehty vasta erittäin vähän eikä T1D:ta ja T2D:ta ole lähes koskaan eroteltu tulosvaiheessa toisistaan, mikä vaikeuttaa saatujen tulosten tulkintaa. Masennuksen ja ahdistuneisuuden lisäksi syömishäiriöt ovat T1D:ta sairastavilla muuta väestöä yleisempiä (Young ym. 2013).

Psyykkisten häiriöiden lisäksi T1D:n hoidonohjauksessa tulee kiinnittää huomiota hoidossa kuormittumiseen. Tyypin 1 diabeteskuormituksella (T1D-kuormituksella) tai diabeteksen hoidossa kuormittumisella tarkoitetaan sitä psykologista kuormitusta, joka aiheutuu diabeteksen kanssa elämisestä (Polonsky ym. 2005). Kuormituksen aiheuttajia ovat muun muassa hoitoon liittyvät huolet (tyytymättömyys itsehoidon tuloksiin), kyvykkyyteen liittyvät huolet (kokemus siitä, ettei pärjää T1D:n kanssa) ja sosiaaliset huolet (pelko arvostelluksi tulemisesta) (Fisher ym. 2015). T1D-kuormitusta ei tule sekoittaa masennusoireisiin, vaan se tulee tiedostaa ja käsitellä omana kokonaisuutenaan (Fisher ym. 2015). Toisin kuin masennusoireiden, joiden osalta näyttö on hieman vajavaista, T1D-kuormituksen on havaittu olevan suoraan yhteydessä huonompaan hoitotasapainoon sekä ongelmiin omahoidossa (Fisher ym. 2015). Tanskalaistutkimuksessa T1D-kuormituksen havaittiin olevan yhteydessä paitsi huonompaan hoitotasapainoon myös heikompaan elämänlaatuun (Joensen ym. 2013). Sekä fyysinen että psyykkinen elämänlaatu olivat heikompia kuormittuneilla, mutta suurempi heikentyminen havaittiin psyykkisessä hyvinvoinnissa (Joensen ym. 2013). Kuormittuneisuuden havaittiin olevan yhteydessä myös heikompaan diabetekseen liittyvään itsepystyvyydentunteeseen (diabetes empowerment, self-efficacy) (Joensen ym. 2013). Terveellisten elämäntapojen, kuten fyysisen aktiivisuuden ja terveellisen ruokavalion havaittiin puolestaan korreloivan positiivisesti vähäisemmän kuormittuneisuuden kanssa (Joensen ym. 2013). Korkean T1D-kuormituksen on havaittu olevan suoraan yhteydessä myös heikompaan itsetuntoon ja heikompaan keho- ja ruokasuhteeseen kuin vähemmän kuormittuneilla verrokeilla (Powers ym. 2017). Powers ym. (2017) havaitsivat myös masennusoireiden olevan yleisempiä korkean T1D-kuormituksen yhteydessä.

Glukoosisensoroinnin vaikutusta T1D:ta sairastavien psykososiaaliseen hyvinvointiin on tutkittu jonkin verran, mutta se on usein sisällytetty fyysisiä vaikutuksia tutkivaan tutkimukseen

toissijaisena tutkimuskohteena. Näin ollen kattavaa ja johdonmukaista tutkimusta, jossa olisi keskitytty ainoastaan psykososiaalisen hyvinvoinnin arviointiin, on vielä niukasti. CGM-sensoroinnin on havaittu joissakin tutkimuksissa parantaneen niin yleistä kuin diabetesliitännäistä elämänlaatuakin (Polonsky ym. 2017). Toisissa tutkimuksissa muutosta ei kuitenkaan ole havaittu kummankaan osa-alueen kohdalla (Polonsky ym. 2017). Molemmissa hypoglykemioiden tunnistamattomuudesta kärsiviä henkilöitä tutkineissa tutkimuksissa CGM-sensoroinnin havaittiin vähentäneen hypoglykemiapelkokyselyn (Hypoglycemia Fear Survey, HFS) mukaan hypoglykemiaan liittyviä huolia (van Beers ym. 2016, Reddy ym. 2018). Polonsky ym. (2017) analysoivat Beckin ym. (2017) saamia tutkimustuloksia ja havaitsivat CGM-sensoroinnin parantaneen hypoglykemiaitseluottamusta (hypoglycemic confidence), joka mittaa sitä, kuinka hyvin T1D:ta sairastava kokee pystyvänsä suojautumaan vakavilta hypoglykemioilta. Myös Lind ym. (2017) havaitsivat hypoglykemiaitseluottamuksen parantuneen CGM-sensorointijaksojen aikana. Polonsky ym. (2017) havaitsivat myös T1D-kuormituksen pienentyneen CGM-sensoroinnin myötä erityisesti sosiaalisen ja hoitoon liittyvän kuormituksen osalta. Muista tutkimuksista poiketen Lind ym. (2017) havaitsivat diabetesliitännäisen elämänlaadun paranemisen lisäksi myös yleisen elämänlaadun parantuneen lievästi CGM-jakson aikana.

FGM-sensoroinnin vaikutuksista psykososiaaliseen hyvinvointiin on vielä toistaiseksi niin vähän tutkimusta, että valtaosa havainnoista perustuu vain yksittäisiin tutkimuksiin. Bolinder ym. (2016) eivät havainneet merkitsevää muutosta elämänlaadussa tai hypoglykemioihin liittyvissä huolissa. Nana ym. (2019) puolestaan havaitsivat T1D-kuormituksen pienentyneen FGM-sensoroinnin myötä kaikilla viidellä testatulla osa-alueella. Myös Tyndall ym. (2019) havaitsivat T1D-kuormituksen pienemistä, mutta samaan aikaan masennus- ja ahdistuneisuusoireiden havaittiin lisääntyneen. Yleisen elämänlaadun on havaittu paranevan yhdessä, ainoastaan FGM-sensoroinnin psykologisiin vaikutuksiin keskittyneessä tutkimuksessa (Mitsuishi ym. 2018). Tässä tutkimuksessa tutkimusjoukko oli kuitenkin suhteellisen pieni (n=57), ja FGM-sensorin käyttöaika vain kaksi viikkoa, joten tulokset eivät välttämättä anna totuudenmukaista kuvaa pitkäaikaisista vaikutuksista (Mitsuishi ym. 2018).

Siitä huolimatta, että glukoosisensoroinnin vaikutukset psykososiaaliseen hyvinvointiin ovat olleet kaiken kaikkiaan melko vähäisiä, ovat käyttäjät kuitenkin olleet sensorointiin tyytyväisiä. Tyytyväisyyttä on mitattu joko yleisellä diabeteksen hoitotyytyväisyyskyselyllä (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, DTSQ) tai varta vasten CGM-sensoroinnin tyytyväisyyden arviointia varten kehitetyllä kyselyllä (CGM-Satisfaction Survey).

Hoitotyytyväisyyden on havaittu kasvaneen CGM-sensoroinnin myötä ja myös sensoriin itseensä on oltu tyytyväisiä (van Beers ym. 2016, Beck ym. 2017, Lind ym. 2017). Myös FGM-sensorin käytön on havaittu lisäävän hoitotyytyväisyyttä niin DTSQ-kyselyllä mitattuna kuin vapaasanaisten arviointienkin perusteella (Bolinder ym. 2016, Mitsuishi ym. 2018, Nana ym. 2019).

5. POHDINTA

Kirjallisuuskatsauksen perusteella glukoosisensorointi vaikuttaisi parantavan T1D:n hoitotuloksia merkitsevästi. Hoitotulosten parantumista on havaittu useilla eri osa-alueilla ja potilasryhmillä. CGM-sensoroinnista ovat hyötyneet erityisesti hypoglykemioiden tunnistamattomuudesta kärsivät henkilöt, sillä sensorin hälytykset voivat paljastaa verenglukoosin laskun jo huomattavasti ennen hypoglykemian oirekynnystä (van Beers ym. 2016, Reddy ym. 2018). FGM-sensoroinnin aikaansaamat positiiviset vaikutukset selittynevät pitkälti glukoositason mittauskertojen lisääntymisellä. Paris ym. (2018) tutkivat sensorin skannauskertojen lukumäärän ja HbA_{1c}:n muutoksen välistä yhteyttä ja havaitsivat HbA_{1c}:n pienenemisen olevan sitä voimakkaampaa, mitä useammin sensori skannattiin. Myös Bolinder ym. (2016) havaitsivat glukoositason mittauskertojen kolminkertaistuneen FGM-sensoroinnin myötä ja arvelivat sen selittäneen sensoroinnin positiivisia vaikutuksia. Tutkimuksessa havaittiin mittauskertojen myös pysyneen yhtä korkeana koko puolen vuoden tutkimusjakson ajan, mikä viittaisi siihen, että ilmiö ei selity pelkällä sensorin aikaansaamalla ”uutuudenviehätyksellä”, vaan on luultavasti pysyvä (Bolinder ym. 2016).

Vaikka glukoosisensoroinnin vaikutuksen psykososiaaliseen hyvinvointiin on havaittu olevan vain pieni, voi se silti vaikuttaa välillisesti elämänlaadun paranemiseen. Esimerkiksi Moströmin ym. (2017) havaitsemat verenglukoosin sormenpäämittaamisesta aiheutuneet haitat, kuten siihen kuluva aika, epäkäytännöllisyys ja sosiaalinen häpeä luultavasti vähentyvät glukoosisensoroinnin myötä. Näiden muutosten vaikutus hyvinvointiin saattaa kuitenkin jäädä helposti havaitsematta käytettäessä kyselyitä, joita ei ole tehty varta vasten kartoittamaan glukoosisensoroinnin vaikutuksia. Tulevaisuudessa olisikin tärkeää kehitellä glukoosisensoroinnin vaikutuksiin keskittyviä elämänlaatua arvioivia kyselyitä, sillä niiden avulla voitaisiin tehokkaammin havaita juuri sensoroinnin aikaansaamia vaikutuksia. Koska T1D:n hoitotulosten ja psykososiaalisen hyvinvoinnin välillä oleva yhteys on kaksisuuntainen, voivat myös glukoosisensoroinnin myötä parantunut hoitotasapaino ja omahoidossa paremmin onnistuminen vaikuttaa yleiseen elämänlaatuun. Tämä muutos kehittyy luultavasti hitaasti, kun

sisäistetyt ajatusmallit kuten komplikaatioiden pelko muuttuvat ja omahoitoitseluottamus kasvaa. Hitaan kehittymisen takia muutos voi jäädä helposti havaitsematta tutkimuksissa, joiden kesto on esimerkiksi vain puoli vuotta.

Glukoosisensoroinnilla ei ole toistaiseksi havaittu olevan merkittäviä haittavaikutuksia. Sekä CGM- että FGM-sensoreiden on joissakin tutkimuksissa havaittu aiheuttavan iho-ongelmia sensorin kiinnitysalueelle (Bolinder ym. 2016, Lind ym. 2017). Valtaosa iho-ongelmista on ollut lieviä mutta myös vakavia iho-ongelmia, kuten voimakasta ihottumaa on havaittu (Bolinder ym. 2016). Ainoastaan Bolinder ym. (2016) tarkastelivat sensorin käytöstä aiheutuvien haittavaikutusten lisäksi myös sensorin asentamisen aiheuttamia oireita. He huomasivatkin, että lähes 40 % FGM-sensoria käyttäneistä raportoivat jonkinasteisia sensorin asentamisesta aiheutuvia haittavaikutuksia (Bolinder ym. 2016). Varsinaisia sensorin käytöstä aiheutuvia haittavaikutuksia havaittiin kuitenkin vain 8 %:lla tutkittavista (Bolinder ym. 2016). Yhdessäkään tutkimuksessa glukoosisensorin käytön ei havaittu olevan yhteydessä muihin vakaviin haittavaikutuksiin, kuten vakaviin hypoglykemioihin (Bolinder ym. 2016, Beck ym. 2017, Lind ym. 2017, Moreno-Fernandez ym. 2018). Kuitenkin, jotta glukoosisensoroinnin mahdollisista haittavaikutuksista ja niiden yleisyydestä saataisiin kattavampi kuva, tulisi sekä CGM- että FGM-sensoreiden osalta tehdä lisää tutkimusta.

Teknologinen kehitys tulee luultavasti mullistamaan T1D:n omahoitoa jatkossa yhä enemmän; jo nykyisellääänkin esimerkiksi sensoroiva insuliinipumppu vähentää insuliinin omatoimisen annostelun tarvetta huomattavasti (Rodbard 2017). Niin viralliset kuin yksityisetkin toimijat ovat viime vuosina kiinnostuneet yhä enemmän sensoroivien pumppujen kehityksestä, ja asian tiimoilta on myös muodostunut alati kasvava kansalaisliike. Liike on rohkaissut yksityishenkilöitä jakamaan verenglukoosidataansa vapaasti nähtäville, jolloin suuren tietomäärän ansiosta ymmärrystä verenglukoosin vaihteluista voidaan parantaa ja sen perusteella luoda entistä parempia algoritmeja verenglukoosin ennakoimiseen. Yhä useammat yksityishenkilöt myös yhdistävät tietojaan ja taitojaan, ja rakentavat itse sensoroivia pumppuja omaan käyttöönsä. Muutamat näistä toimijoista ovat myös pyrkineet siirtymään teollisuuteen ja tuottamaan sensoroivia pumppuja kaupallisesti mutta havainneet pian, että kaupallisen tuotannon alkuun saamiseenkin vaadittaisiin satoja miljoonia dollareita. Vaikka itserakennetut pumput ovatkin pääosin testaamattomia niin toimivuutensa kuin turvallisuutensakin osalta, ne ovat kuitenkin tuoneet sensoroivien pumppujen tarpeen laajaan tietoisuuteen. Myös viralliset toimijat, kuten teknologiayhtiöt ja diabetesjärjestöt ovat kehitelleet teknologiaa sensoroivia pumppuja varten, mutta teknologian korkea hinta on hidaste myös heille. Sensoroivien

pumppujen on kuitenkin havaittu parantavan verenglukoosin säätelyä vähentäen esimerkiksi hypoglykemioiden kokonaiskestoa, joten niiden kehitys vaikuttaisi olevan kannattavaa. (Rodbard 2017)

Ikävä kyllä edistynyt teknologia on usein myös kallista ja näin ollen esimerkiksi sensoroivien pumppujen vakiintuminen osaksi T1D:n jatkuvaa itsehoitoa on luultavasti vielä kaukana tulevaisuudessa. Ennen sitä olisikin tärkeää pyrkiä arvioimaan sensoroivaa pumppua edullisemman glukoosisensoroinnin kustannustehokkuutta, koska myös sillä on havaittu olevan positiivinen vaikutus T1D:n itsehoidon tuloksiin. Arvioitaessa FGM-sensoroinnin kustannustehokkuutta Espanjan terveydenhuollossa Bolinderin ym. (2016) saamien tuloksien perusteella havaittiin, että verrattuna perinteisiin sormenpäämittauksiin FGM-sensorointi tulisi lähes puolet halvemmaksi (Bolinder ym. 2016, Oyagüez ym. 2020). Merkittävä kustannusero johtui lähinnä siitä, että FGM-sensoroinnin arvioitiin vähentävän vakavia hypoglykemioita alle puoleen aiemmasta, jolloin niiden aiheuttamat kustannukset, kuten sairaalakäynnit, vähenivät huomattavasti (Oyagüez ym. 2020). Siihen nähden, kuinka vähän tietoa FGM-sensoroinnin vaikutuksista vakavien hypoglykemioiden yleisyyteen on, arvio kuulostaa melko korkealta (Bolinder ym. 2016, Moreno-Fernandez ym. 2018, Messaaoui 2019, Oyagüez ym. 2020). Huomionarvoista kuitenkin on, että vaikka vakavien hypoglykemioiden osuus kustannusarviosta poistettaisiin kokonaan, olisivat hoitomuodot kyseisen arvion mukaan kustannuksiltaan lähes samat (Oyagüez ym. 2020). Myös Isossa-Britanniassa on tehty FGM-sensoreiden kustannustehokkuusarvio Bolinderin ym. (2016) saamien tulosten pohjalta (Hellmund ym. 2018). Tässä arviossa FGM-sensorointi havaittiin lähes kolmanneksen sormenpäämittauksia kalliimmaksi, mutta kun arvioon otettiin mukaan vakavien hypoglykemioiden aiheuttamat kustannukset, kutistui hoitomuotojen välinen kuluero alle sataan puntaan (115 euroon) vuodessa (Hellmund ym. 2018).

Kun CGM-sensoroinnin kustannustehokkuutta arvioitiin Beckin ym. (2017) tekemän tutkimuksen pohjalta, havaittiin sen olevan puolen vuoden tutkimusjakson ajalla perinteisiä sormenpäämittauksia kalliimpaa (Wan ym. 2018). Kustannusero selittyi lähinnä CGM-sensorien hinnalla, eikä vähentynyt sormenpäämittausliuskojen kulutus riittänyt kompensoimaan sitä (Wan ym. 2018). Tutkimuksen kesto oli kuitenkin niin lyhyt, että CGM-sensoroinnin myötä parantuneen hoitotasapainon vaikutukset terveyteen eivät olleet vielä tulleet ilmi (Wan ym. 2018). Kun arviossa otettiin huomioon nämä pitkän aikavälin vaikutukset, kuten vähentynyt pitkäaikaisten komplikaatioiden riski ja niiden myötä parantunut elämänlaatu, CGM-sensoroinnin havaittiin olevan kustannustehokasta, sillä yhden täydellisen terveen

elinvuoden hinnaksi jäi alle 100 000 dollaria (n. 83 500 euroa) (Wan ym. 2018). Wan ym. (2018) laski puolen vuoden CGM-sensoroinnin hinnaksi noin 2500 dollaria (n. 2100 euroa), kun taas Hellmund ym. (2018) ja Oyagüez ym. (2020) laskivat FGM-sensorien maksavan vuodessa vain noin 1000–1100 euroa. Mikäli kyseiset arviot pitävät paikkansa, on CGM-sensorointi noin neljä kertaa FGM-sensorointia kalliimpaa. Kun kustannuksissa otetaan huomioon myös sormenpäämittausten aiheuttamat kulut, kasvaa CGM- ja FGM-sensoroinnin välinen hintaero entisestään, sillä CGM-sensoroinnin yhteydessä sormenpäämittausten tarve on suurempi kuin FGM-sensoroinnin yhteydessä (Bolinder ym. 2016, Wan ym. 2018).

Omahoidon lisäksi myös hoidonohjauksen laadulla on vaikutusta T1D:n hoitotuloksiin. Koska eri valtioiden välillä voi olla merkittäviäkin eroja T1D:n hoidonohjauskäytännöissä, voi kansainvälisten tulosten yleistäminen suomalaisiin T1D:ta sairastaviin olla hieman kyseenalaista. Tutkimusnäyttö vaikuttaisi kuitenkin vahvasti puoltavan sitä, että sekä CGM- että FGM-sensoroinnilla on positiivisia vaikutuksia T1D:n hoitotavoitteisiin, joten niiden hyödyllisyyttä suomalaisille T1D:ta sairastaville olisi tärkeää pyrkiä arvioimaan. Jotta kaikki T1D:ta sairastavat olisivat glukoosisensoreiden saannin osalta tasa-arvoisessa asemassa, tulisi sensoreille määrittää valtakunnalliset saantikriteerit. Myös erityisesti FGM-sensoreiden kustannustehokkuus pitäisi pyrkiä arvioimaan Suomessa, sillä aiemmat tulokset sen kustannusarvioinnista viittaavat siihen, että se ei välttämättä tulisi perinteistä sormenpää-mittaamista kalliimmaksi.

6. JOHTOPÄÄTÖKSET

Kirjallisuuskatsauksen perusteella voidaan havaita, että sekä CGM- että FGM-sensoroinnilla on saavutettu positiivisia tuloksia T1D:n hoidossa. Molempien sensorityyppien on havaittu alentavan HbA_{1c}-pitoisuutta henkilöillä, joilla pitoisuus on ollut alkutilanteessa viitearvojen yläpuolella. HbA_{1c}-pitoisuuden alenemista on sensoroinnin myötä havaittu myös henkilöillä, joilla pitoisuus on ollut lähtötilanteessa erittäin korkea, mikä viittaa siihen, että glukoosisensoroinnista on hyötyä myös niille henkilöille, joilla on suuria haasteita omahoidossa tai alhainen hoitomotivaatio. Toinen merkittävä havainto on, että erityisesti CGM-sensorointi auttaa vähentämään hypoglykemioiden kokonaiskestoa. Tämä ilmiö on havaittu myös hypoglykemioiden tunnistamattomuudesta kärsivien keskuudessa, mikä viittaa siihen, että CGM-sensorointi voisi auttaa myös tätä korkeasta hypoglykemiariskistä kärsivää joukkoa. FGM-sensoroinninkin on havaittu vähentävän hypoglykemioiden kestoa hyvässä hoitotasapainossa olevilla henkilöillä, mutta tuloksen varmistamiseksi tarvittaisiin lisää

tutkimusta. Glukoosisensoroinnista vaikuttaisi siis olevan hyötyä huonossa hoitotasapainossa olevien henkilöiden lisäksi myös hyvässä hoitotasapainossa oleville, joilla ei ole merkittäviä itsehoidon haasteita. Huomionarvoista on myös se, että yhdessäkään tutkimuksessa HbA_{1c}:n aleneminen ei lisännyt hypoglykemioiden kestoa silloin, kun käytössä oli joko CGM- tai FGM-sensori.

Erityisesti FGM-sensoreiden hyödyllisyyden arviointia varjostaa toistaiseksi kuitenkin tutkimusten vähäisyys. Jotta FGM-sensoroinnin vaikutuksista saataisiin luotettavampi kuva, tarvittaisiin lisää RCT-tutkimuksia, joissa tutkimusjoukkoa ei rajattaisi kattamaan vain hyvässä hoitotasapainossa olevia T1D:ta sairastavia henkilöitä. Myös T1D:ta sairastavien psykososiaalisesta hyvinvoinnista tarvittaisiin lisää tutkimusta, sillä tällä hetkellä tutkimus on vielä hyvin hajanaista. Kirjallisuuskatsauksen perusteella voidaan kuitenkin todeta, että nykyisen tutkimuksen valossa sekä CGM- että FGM-sensorit vaikuttavat hyödyttävän laajaa kirjoa T1D:ta sairastavia, minkä takia niiden käyttöön saannista pitäisi pyrkiä tekemään valtakunnallisia linjauksia Suomessakin.

LÄHTEET

Acciaroli G, Vettoretti M, Facchinetti A, Sparacino G, Cobelli C. From Two to One Per Day Calibration of Dexcom G4 Platinum by a Time-Varying Day-Specific Bayesian Prior. Diabetes technology & therapeutics 2016:18(8):472-479.

Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis. Diabetes Care 2001;24(6):1069-1078.

Ang E, Lee ZX, Moore S, Nana M. Flash glucose monitoring (FGM): A clinical review on glycaemic outcomes and impact on quality of life. J Diabetes Complications 2020;34(6):107559-107559.

Barnard KD, Skinner TC, Peveler R. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 1 diabetes: systematic literature review. Diabet Med 2006;23(4):445-448.

Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K ym. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317(4):371-378.

Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. Lancet 2016;388(10057):2254-2263.

Carlson AL, Criego AB, Martens TW, Bergenstal RM. HbA1c. Endocrinol Metab Clin North Am 2020;49(1):95-107.

Choudhary P, Ramasamy S, Green L ym. Real-Time Continuous Glucose Monitoring Significantly Reduces Severe Hypoglycemia in Hypoglycemia-Unaware Patients With Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2013;36(12):4160-4162.

Cryer PE, Childs BP, Clark CG, Cox DJ. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care 2005;28(5):1245-1249.

Dabelea D. The accelerating epidemic of childhood diabetes. Lancet 2009;373(9680):1999-2000.

Fisher L, Polonsky WH, Hessler DM ym. Understanding the sources of diabetes distress in adults with type 1 diabetes. J Diabetes Complications 2015;29(4):572-577.

Food and Drug Administration. FDA expands indication for continuous glucose monitoring system, first to replace fingerstick testing for diabetes treatment decisions. Julkaistu 20.12.2016. Saatavilla www-muodossa: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expands-indication-continuous-glucose-monitoring-system-first-replace-fingerstick-testing

Frier BM, Jensen MM, Chubb BD. Hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes in the UK: self-reported frequency and effects. Diabet Med 2016;33(8):1125-1132.

Geddes J, Wright RJ, Zammit NN, Deary IJ, Frier BM. An evaluation of methods of assessing impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes Care 2007;30(7):1868-1870

Heald A, Yadegarfar G, Anderson SG ym. The FreeStyle Libre flash glucose monitoring system: how it has improved glycaemic control for people with type 1 diabetes in Eastern Cheshire, UK. Cardiovascular endocrinology & metabolism 2019 (painossa).

Hellmund R, Weitgasser R, Blissett D. Cost calculation for a flash glucose monitoring system for UK adults with type 1 diabetes mellitus receiving intensive insulin treatment. Diabetes Res Clin Pract 2018;138:193-200.

HUSLAB. B- HbA1c muuntotaulukko. Päivitetty 2/2010. Saatavilla pdf-muodossa: https://huslab.fi/ohjekirjan_liitteet/hb_a1c_muuntotaulukko.pdf

Insuliininpuutosdiabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkärien yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020 (viitattu 21.01.2021). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 2015;38(8):1583-1591.

International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2017;40(1):155–157.

Joensen LE, Tapager I, Willaing I. Diabetes distress in Type 1 diabetes—a new measurement fit for purpose. Diabet Med 2013;30(9):1132-1139.

Leelarathna L, Wilmot EG. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. Diabet Med 2018;35(4):472-482.

Lind M, Polonsky W, Hirsch IB ym. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317(4):379-387.

Messaaoui A, Tenoutasse S, Crenier L. Flash Glucose Monitoring Accepted in Daily Life of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes and Reduction of Severe Hypoglycemia in Real-Life Use. Diabetes technology & therapeutics 2019;21(6):329-335.

Miller K, Beck R, Bergenstal R ym. Evidence of a Strong Association Between Frequency of Self-Monitoring of Blood Glucose and Hemoglobin A1c Levels in T1D Exchange Clinic Registry Participants. Diabetes Care 2013;36(7):2009-2014.

Mitsuishi S, Nishimura R, Harashima S ym. The Effect of Novel Glucose Monitoring System (Flash Glucose Monitoring) on Mental Well-being and Treatment Satisfaction in Japanese People with Diabetes. Advances in therapy 2018;35(1):72-80.

Moreno-Fernandez J, Pazos-Couselo M, González-Rodriguez M ym. Clinical value of Flash glucose monitoring in patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Endocrinologia, diabetes y nutricion 2018;65(10):556-563.

Moström P, Ahlén E, Imberg H, Hansson PO, Lind M. Adherence of self-monitoring of blood glucose in persons with type 1 diabetes in Sweden. BMJ open diabetes research & care 2017;5(1):e000342-e000342.

Murata T, Tsuzaki K, Yoshioka F ym. 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. Journal of diabetes investigation 2015;6(6):687-691.

Nana M, Moore SL, Ang E, Lee ZX, Bondugulapati LNR. Flash glucose monitoring: Impact on markers of glycaemic control and patient-reported outcomes in individuals with type 1 diabetes mellitus in the real-world setting. Diabetes Res Clin Pract 2019;157:107893-107893.

Nathan D.M, Genuth S, Lachin J ym. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. N Engl J Med 1993;329(14):977-986.

Oyagüez I, Merino-Torres JF, Brito M ym. Cost analysis of the flash monitoring system (FreeStyle Libre 2) in adults with type 1 diabetes mellitus. BMJ open diabetes research & care 2020;8(1):e001330.

Paris I, Henry C, Pirard F, Gérard AC, Colin IM. The new FreeStyle libre flash glucose monitoring system improves the glycaemic control in a cohort of people with type 1 diabetes followed in real-life conditions over a period of one year. Endocrinology, diabetes & metabolism 2018;1(3):e00023-n/a.

Pedersen-Bjergaard U, Færch L, Allingbjerg ML, Agesen R, Thorsteinsson B. The influence of new European Union driver's license legislation on reporting of severe hypoglycemia by patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2015;38(1):29-33.

Petrie R, Peters A, Bergenstal R, Holl RW, Fleming GA, Heinemann L. Improving the Clinical Value and Utility of CGM Systems: Issues and Recommendations. Diabetes Care 2017;40(12):1614-1621.

Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Snoek FJ, Matthews DR, Skovlund SE. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. Diabet Med 2005;22(10):1379-1385.

Peyrot M, Burns KK, Davies M, ym. Diabetes Attitudes Wishes and Needs 2 (DAWN2): A multinational, multi-stakeholder study of psychosocial issues in diabetes and person-centred diabetes care. Diabetes Res Clin Pract 2012;99(2):174-184.

Polonsky WH, Fisher L, Earles J ym. Assessing Psychosocial Distress in Diabetes: Development of the Diabetes Distress Scale. Diabetes Care 2005;28(3):626-631.

Polonsky WH, Hessler D, Ruedy K, Beck RW. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. Diabetes Care 2017;40(6):736-741.

Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. Diabetology and metabolic syndrome 2013;5(1):39-39.

Pouwer F, Hermanns N. Insulin therapy and quality of life: A review. Diabetes/metabolism research and reviews 2009;25(1):4-10.

Powers M, Richter S, Ackard DM, Craft C. Diabetes Distress Among Persons With Type 1 Diabetes: Associations With Disordered Eating, Depression, and Other Psychological Health Concerns. The Diabetes educator 2017;43(1):105-113.

Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, Spanudakis E, Anantharaja S, Oliver N. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. Diabet Med 2018;35(4):483-490.

Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. Diabetes technology & therapeutics 2017;19(3):25-37

Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. Diabetes/metabolism research and reviews 1999;15(3):205-218.

Sacks DB. A1C Versus Glucose Testing: A Comparison. Diabetes care, 2011;34(2):518-523.

Smith K.J, Béland M, Clyde M, ym. Association of diabetes with anxiety: A systematic review and meta-analysis. J Psychosom Res 2012;74(2):89-99.

Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology? Pediatric diabetes 2007;8(6):6-14.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Diabeteksen yleisyys. Päivitetty 23.9.2020. Saatavilla www-muodossa: https://thl.fi/fi/web/kansantaudit/diabetes/diabeteksen-yleisyys

Terveyskirjasto. Hemoglobiini HbA1c (B-HbA1c). Päivitetty 4.5.2016. Saatavilla www-muodossa: https://www.terveyskirjasto.fi/snk03092

The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Sustained Benefit of Continuous Glucose Monitoring on A1C, Glucose Profiles, and Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2009;32(11):2047-2049.

Tyndall V, Stimson RH, Zammitt NN ym. Marked improvement in HbA1c following commencement of flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes. Diabetologia 2019;62(8):1349-1356.

van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ ym. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. Lancet, Diabetes & endocrinology 2016;4(11):893-902.

Vincze G, Barner JC, Lopez D. Factors Associated With Adherence to Self-Monitoring of Blood Glucose Among Persons With Diabetes. The Diabetes educator 2004;30(1):112-125.

Wan W, Skandari MR, Minc A ym. Cost-effectiveness of Continuous Glucose Monitoring for Adults With Type 1 Diabetes Compared With Self-Monitoring of Blood Glucose: The DIAMOND Randomized Trial. Diabetes Care 2018;41(6):1227-1234.

Young V, Eiser C, Johnson B ym. Eating problems in adolescents with Type 1 diabetes: a systematic review with meta-analysis. Diabet Med 2013;30(2):189-198.

Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2016;39(12):2126-2140.

Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatric diabetes 2011;12(1):11-17.

Östenson CG, Geelhoed-Duijvestijn P, Lahtela J, Weitgasser R, Markert Jensen M, Pedersen-Bjergaard U. Self-reported non-severe hypoglycaemic events in Europe. Diabet Med 2014;31(1):92-10.