

Lek. Emilia Kowalczyk-Korcz

Czynniki wpływające na poprawę czasu spędzonego w glikemii docelowej.

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: Prof. dr hab. n.med. Agnieszka Szypowska

Klinika Diabetologii Dziecięcej i Pediatrii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, postępowanie terapeutyczne, super bolus, wysoki indeks glikemiczny, hiperglikemia poposiłkowa, glikemia poposiłkowa, bolus posiłkowy, , system ciągłego monitorowania glikemii

Key words: type 1 diabetes, disease management, super bolus, high glyceimic index, postprandial hyperglycemia, postprandial glyceimia; meal bolus, continuous glucose monitoring system

Ta praca nigdy by nie powstała bez wsparcia bliskich mi osób.

*Bardzo dziękuję Pani Prof. Agnieszce Szypowskiej
za poświęcony czas, wiarę w moje możliwości oraz otrzymane szanse na rozwój.*

*Ze szczególną wdzięcznością myślę również o pacjentach,
których zaufanie jest motywacją do pracy oraz kolegach i koleżankach z zespołu,
którzy tworzą środowisko współpracy i wsparcia.*

WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PRACĘ DOKTORSKĄ

Lp.	Artykuł	Impact Factor	Punkty MEiN
1.	Kowalczyk-Korczyk, E. ; Dymińska, M.; Szypowska, A. 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. <i>Nutrients</i> 2024, 16, 263. https://doi.org/10.3390/nu16020263	5,9	140
2.	Kowalczyk-Korczyk E. , Szypowska A. Factors affecting the prolongation of glycemic time in range among children with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring systems: A case control study. <i>Int J Diabetes Dev Ctries</i> (2024). https://doi.org/10.1007/s13410-024-01310-y	0,9	20
3.	Kowalczyk E , Dzygał K, Szypowska A. Super Bolus: a remedy for a high glycemic index meal in children with type 1 diabetes on insulin pump therapy?-study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> . 2022, 29;23(1):240. https://doi.org/10.1186/s13063-022-06173-4 .	2,5	100
	Łącznie:	9,3	260

Spis treści

1.	WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	6
2.	STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM.....	8
3.	STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM.....	11
4.	WSTĘP	14
4.1	SYSTEMY CIĄGŁEGO MONITOROWANIA STĘŻENIA GLUKOZY.....	14
4.2.	RAPORT AMBULATORYJNEGO PROFILU GLIKEMII.....	22
4.3	CZAS W ZAKRESIE DOCELOWYM.....	26
4.4	HIPERGLIKEMIA POPOSIŁKOWA	34
5.	ZAŁOŻENIA I CEL PRACY.....	37
6.	KOPIE OPUBLIKOWANYCH PRAC.....	38
6.1	KOWALCZYK-KORCZ E, SZYPOWSKA A. FACTORS AFFECTING THE PROLONGATION OF GLYCEMIC TIME IN RANGE AMONG CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES USING CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEMS: A CASE CONTROL STUDY. <i>INT J DIABETES DEV CTRIES</i> 2024.	38
6.2	KOWALCZYK E., DŻYGAŁO K., SZYPOWSKA, A. SUPER BOLUS: A REMEDY FOR A HIGH GLYCEMIC INDEX MEAL IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES ON INSULIN PUMP THERAPY?—STUDY PROTOCOL FOR A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. <i>TRIALS</i> 2022, 23, 240.	48
6.3	KOWALCZYK-KORCZ, E., DYMIŃSKA, M., SZYPOWSKA A. 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. <i>NUTRIENTS</i> 2024, 16, 263.....	58
7.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	72
8.	BIBLIOGRAFIA	76
9.	OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO	84
10.	OŚWIADCZENIE WSPÓŁAUTORÓW PUBLIKACJI	88

1. Wykaz stosowanych skrótów

Skrót	Rozwinięcie w języku angielskim	Rozwinięcie w języku polskim
CGM	continuous glucose monitoring	ciągłe monitorowanie stężenia glukozy
CSII	continuous subcutaneous insulin infusion	ciągły podskórny wlew insuliny
CV	coefficient of variation	współczynnik zmienności
FGM	flash glucose monitoring	system monitorowania stężenia glukozy typu flash
GMI	glucose management indicator	wskaźnik kontroli stężenia glukozy
HbA1c	glycated hemoglobin	hemoglobina glikowana
HCLS	hybrid closed-loop	system zamkniętej pętli
h-GI	high- glyceimic index	wysoki indeks glikemiczny
ICR	insulin-to-carbohydrate ratio	współczynnik insuliny -wymiennik węglowodanowy
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine	Międzynarodowa Federacja Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej
IG	glyceimic index	indeks glikemiczny
ISPAD	the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes	Międzynarodowe Towarzystwo do spraw Cukrzycy Dzieci i Młodzieży
MDI	multiple daily injections	metoda wielokrotnych iniekcji insuliny
NB	normal bolus	bolus standardowy
PLGS	the predictive low-glucose suspend system	system predykcyjnego, automatycznego zatrzymania przed niskim poziomem glikemii
PTD	The Polish Diabetes Association	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
SB	super bolus	super bolus
SBP	Systolic blood pressure	ciśnienie skurczowe
SMBG	self-monitoring of blood glucose	samokontrola glikemii za pomocą glukometru
TAR	time above target glucose range	czas w glikemii powyżej zakresu docelowego
TBR	time below target glucose range	czas w glikemii poniżej zakresu docelowego

T1TR	time in tight range	czas w glikemii w wąskim zakresie docelowym
T1R	time in range	czas w glikemii w zakresie docelowym
T1D	type 1 diabetes	cukrzyca typu 1

2. Streszczenie w języku polskim

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 poposiłkowej 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.

3. Streszczenie w języku angielskim

Continuous glucose monitoring (CGM) systems are currently the fastest growing technology in the field of diabetology. Due to the increasing accuracy and sophistication of glucose monitoring systems and their widespread availability at the same time, new indicators of proper glyceamic control have appeared in the literature. Of particular note is the time in range (TIR) index, which is closely related to the incidence of complications in the form of microangiopathy and macroangiopathy. In 2019, Batellino et al. published an international consensus on glyceamic targets for patients using CGM systems, which has been accepted by many international societies, including the Polish Diabetes Association (PTD). "Clinical Recommendations for the Management of People with Diabetes 2023 of the PTD" include parameters from CGM systems in addition to the HbA1c index for glyceamic control targets, with particular emphasis on the TIR index (70-180mg/dl, 3.9-10 mmol/l), whose target value should be >70%.

This doctoral dissertation is a series of related publications, which aimed to isolate the factors affecting the prolongation of time spent in target glyceamic by children and adolescents with type 1 diabetes.

The purpose of the case-control study: "Factors affecting the prolongation of glyceamic time in range among children with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring systems: A case control study." was to identify factors that affect the prolongation of glyceamic time in range estimated by the CGM systems among children with type 1 diabetes. Data from 110 children (1-17 years old) with type 1 diabetes over one year, treated with continuous subcutaneous insulin infusion by an insulin pump, using CGM for at least 3 months, with data recording time over 70% were analyzed. Parents or legal caregivers were also asked to complete a questionnaire concerning daily habits, a type of using insulin, devices, and their settings in diabetes therapy. Participants were divided into two groups: those achieving therapeutic goals (TIR >70%) and those not meeting these criteria (TIR ≤70%). The group with TIR ≤70% was characterized by repeated episodes of hyperglycemia and a high glyceamic coefficient of variation (CV). Patients with TIR >70% were significantly more likely to use the predictive low-glucose suspend system (PLGS), maintain appropriate time intervals between insulin administration and a meal consumption, use the insulin pump's function "bolus calculator", and were more likely to generate electronic reports from the insulin pump and/or CGM system

software. In both groups, we recorded an acceptable rate of hypoglycemia (3%), regardless of achieved TIR values. In the above study, we presented that the main problem of patients not reaching the therapeutic goal of TIR >70% is repeated episodes of hyperglycemia and high glycemic variability. Factors that can result in prolonged TIR include: use of advanced features of CGM systems, maintenance of an appropriate time interval from insulin delivery to meal consumption, use of the "bolus calculator" function, and high patient involvement in the therapeutic process (regular self-generation of reports and their analysis).

Taking into consideration that the main problem of type 1 diabetes patients who do not achieve the expected metabolic control is repeated episodes of hyperglycemia, the next study was an attempt to find a solution to a very common clinical problem, which is postprandial hyperglycemia. It is commonly observed, especially with regard to high glycemic index (GI) meals. There is still no optimal way to adjust insulin to high GI meals. In recent years, the concept of a super bolus (SB), in which the dose of meal insulin is increased with subsequent decreased or suspended basal insulin, was mentioned in the literature. There is no clear definition of how SB should be created, and there are no clinical trials using this type of bolus. The available data refer to studies conducted in an in-silico model. The study, "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," and its detailed, published protocol, aimed to demonstrate whether SB is a more effective method of preventing postprandial hyperglycemia than a standard bolus (*normal bolus*, NB). Super bolus was defined as an increased by 50% dose of prandial insulin calculated on the basis of an individual's insulin-to-carbohydrate ratio (ICR) with subsequent suspended basal insulin for 2 hours. NB was defined as the dose of prandial insulin calculated based on the ICR.

Seventy-two children, aged 10-17 years, with type 1 diabetes for more than a year and treated with CSII for more than 3 months were enrolled. All patients were hospitalized during the study, ICRs were estimated accordingly. The intervention was the consumption of a high GI breakfast (cereal with milk) for the two separate days. In random order, participants received SB or NB for the breakfast. The primary endpoint was the glucose level measured with a glucometer at the 90th minute of the observation period (the observation period was 180minutes). Throughout the study, patients were connected to the same CGM and had SMBG measured every 30 minutes.

In this study, we demonstrated that SB is an effective strategy for preventing postprandial hyperglycemia. After SB administration, there were statistically significant lower glycemic values during the entire follow-up period (including the primary endpoint).

In addition, patients stayed significantly longer in the glycemic time in range after SB, compared to NB. However, SB resulted in more hypoglycemic episodes. Almost 90% of these were hypoglycemia alert values in the range of 54-69 mg/dl, 3.0-3.8 mmol/L, which occurred at the end of the observation period. After NB, there was a significantly higher percentage of hyperglycemic episodes and more than double the time spent in hyperglycemia. Taking this into account, we concluded that SB is an effective strategy for the prevention of postprandial hyperglycemia, but the time of suspending basal insulin should be extended, f.ex. up to 3 hours.

4. Wstęp

4.1 Systemy ciągłego monitorowania stężenia glukozy

Cukrzyca typu 1 (ang. *type 1 diabetes*, T1D) jest jedną z najczęściej występujących chorób autoimmunizacyjnych w populacji pediatrycznej. Jest to schorzenie wymagające dużej samodyscypliny i zaangażowania pacjenta w proces terapeutyczny. Niezbędnym narzędziem w skutecznym zarządzaniu cukrzycą jest regularna kontrola glikemii. Przez ostatnie 100 lat sposoby kontroli stężenia glukozy zmieniły się diametralnie. W 1909 r. Stanley Rossiter Benedict opublikował swoją przełomową pracę na temat metod pomiaru stężenia glukozy w moczu.¹ Oznaczenie to stało się głównym testem do monitorowania stężenia glukozy do czasu odkrycia reakcji enzymatycznych opartych na oksydazie glukozy pod koniec lat 50-tych XX wieku.² Metoda enzymatyczna została przystosowana do pomiaru stężenia glukozy w osoczu w laboratoriach klinicznych - początkowo ręcznie, a następnie metodami zautomatyzowanymi. Kolejno obserwowano postęp w rozwoju pasków testowych, natomiast dopiero pod koniec lat 70. i na początku lat 80. koncepcja samokontroli stężenia glukozy we krwi (ang. *self monitoring of blood glucose*, SMBG) za pomocą glukometrów stała się powszechnie stosowana.² Kolejnym rewolucyjnym etapem kontroli stężenia glukozy był rozwój systemów ciągłego monitorowania (ang. *continuous glucose monitoring*, CGM), który trwa do dzisiaj. Pierwszy taki system wprowadzono na rynek w 1999 r., początkowo do stosowania jedynie w warunkach klinicznych.³ Obecnie systemy CGM są użytkowane w warunkach domowych, posiadają wiele zaawansowanych funkcji i są największym osiągnięciem dotyczącym nowoczesnych technologii w dziedzinie diabetologii.

CGM to metoda pomiaru, która daje pełny wgląd w to, jak kształtuje się stężenie glukozy w ciągu całej doby. System został stworzony, aby pacjent w sposób łatwy, szybki i dyskretny miał stały dostęp do informacji o stężeniu glukozy w czasie rzeczywistym. Składa się z trzech części: sensora (czujnika), transmitera (nadajnika) i odbiornika - w części modeli sensor został zintegrowany z transmittersem. Układ w sposób ciągły dokonuje pomiaru stężenia glukozy, a następnie automatycznie przesyła dane do urządzenia odbiorczego. Odbiornikiem może być, zależnie od systemu: pompa insulinowa, czytnik, smartfon lub zegarek. System CGM poprzez wbudowane alarmy zarówno hipo-, jak i hiperglikemii pozwala na natychmiastową interwencję. Istnieje możliwość włączenia także innych ostrzeżeń, jak: alarmy

tempa zmian aktywowane przy gwałtownym wzroście lub spadku stężenia glukozy oraz alarmy predykcyjne ostrzegające o zbliżaniu się stężenia glukozy do wyznaczonego dolnego i górnego limitu. Zasada działania systemów CGM opiera się na pomiarze stężenia glukozy w płynie śródtkankowym, nie we krwi, jak w przypadku pomiaru za pomocą glukometru. Przy stabilnych wartościach glikemii wartości te są do siebie zbliżone, przy gwałtownych zmianach różnica ta może się istotnie zwiększać. Jest to fizjologiczne zjawisko - glukoza pojawia się w płynie śródtkankowym nieco później, niż w krwioobiegu (*ang. lag time*). Dokładność urządzeń oraz algorytmów służących do monitorowania stężenia glukozy ulega stałej poprawie. Pomiar precyzji pomiaru określany jest za pomocą wskaźnika MARD (*ang. mean absolute relative difference*), im jego wartość niższa, tym precyzja pomiaru wyższa. Uważa się, że $MARD \leq 10\%$ pozwala na bezpieczne podejmowanie decyzji terapeutycznych, co do dawki stosowanej insuliny.⁴

Na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat nastąpiło wiele rewolucyjnych postępów dotyczących technologii CGM. Dokładność systemów wzrosła diametralnie i obecnie jest zbliżona do pomiarów z krwi. Dzięki temu sensory nie wymagają kalibracji (są fabrycznie skalibrowane), a oznaczenia dokonywane za ich pośrednictwem zostały zatwierdzone do podejmowania decyzji terapeutycznych dotyczących dawkowania insuliny. Było to kluczowym elementem do stworzenia systemów zamkniętej pętli (*ang. hybrid closed-loop systems, HCLS*). Ponadto, doszło do zmniejszenia wielkości urządzeń (zarówno sensorów, jak i transponderów), stopniowej integracji sensora z transponderem oraz wydłużenia czasu żywotności sensorów. Mimo faktu, że obecnie stosowane systemy CGM w większości nie wymagają kalibracji nadal istnieją sytuacje, w których zalecane jest potwierdzenie uzyskiwanych wartości za pomocą pomiaru stężenia glukozy z krwi. Weryfikacja taka powinna nastąpić przy hipoglikemii oraz każdorazowo, gdy występuje rozbieżność między doświadczanymi objawami, a wartościami wskazywanymi przez CGM.⁵ Korzyści wynikające z zastosowania CGM mogą się różnić, w zależności od użytkowanego systemu. Powszechnie wiadomo jednak, że systemy CGM poprawiają jakość życia pacjentów z cukrzycą oraz zmniejszają obciążenie chorobą.³ Przyczyniają się do poprawy wyrównania metabolicznego, zmniejszając ilość powikłań choroby, a tym samym wydłużają życie.³ Zastosowanie systemu CGM w terapii wiąże się z redukcją epizodów hipoglikemii oraz obniżeniem odsetka HbA1c od 0,22% do nawet 2,05%, niezależnie od sposobu podaży insuliny.^{6,7,8} U nastolatków, którzy cechują się najgorszym ze

wszystkich grup wiekowych wyrównaniem metabolicznym choroby, samo wprowadzenie do terapii systemu CGM prowadzi do redukcji HbA1c o 0,37% w porównaniu do SMBG.⁹ Wykazano, że regularne stosowanie systemu CGM ma duże znaczenie w redukcji epizodów nocnych hipoglikemii (nawet o 54%).¹⁰ U dzieci z cukrzycą średnio przez 27 nocy w roku występują epizody hipoglikemii, z czego 23% to hipoglikemie trwające ponad 2h.¹⁰ Są one związane z odległymi powikłaniami, takimi jak: zaburzenia funkcji poznawczych, utrata przytomności oraz problemy emocjonalne zarówno wśród dzieci, jak i rodziców.¹⁰ Obecnie zwraca się także uwagę na jak najwcześniejsze wprowadzenie do terapii cukrzycy systemu CGM, ponieważ jest to związane z długoterminowymi korzyściami, zwłaszcza w odniesieniu do redukcji odsetka HbA1c.⁵

Obecnie stosowane w Polsce w populacji pediatrycznej systemy CGM, które są kompatybilne z dostępną na rynku pompą insulinową to system Medtronic Guardian™ 3, Medtronic Guardian™ 4, Simplera™ (kompatybilność z odpowiednimi pompami Medtronic MiniMed™ 780G®, 720G®/740G®, 640G®). Sensory Simplera™ oraz Guardian™ 3 mogą być stosowane przez dzieci po drugim roku życia, natomiast Guardian™ 4 po 7 roku życia. System Medtronic MiniMed™ 780G jest oficjalnym systemem dostępnym na polskim rynku działającym w zamkniętej pętli HCLS i jest przeznaczony do stosowania przez pacjentów w wieku 7-80 lat z cukrzycą typu 1, u których całkowita dobową dawkę insuliny wynosi co najmniej 8 jednostek.¹¹ Systemy dostępne obecnie w Polsce bez dedykowanej pompy insulinowej to Dexcom G6®, Dexcom G7®, Dexcom One+® oraz Free Style Libre 2®. System Dexcom G6® jest kompatybilny z pompami insulinowymi takimi, jak: Tandem t:slim, Omnipod 5, Omnipod 7 oraz aplikacją do hybrydowego systemu zamkniętej pętli Camp APS FX.¹² Sensory firmy Dexcom są stosowane u najmłodszych, zostały zatwierdzone u dzieci od 2 roku życia, cechują się brakiem konieczności kalibracji systemu oraz sensorem działającym przez 10 dni.¹² Dodatkowo w systemie Dexcom One+ oraz Dexcom G7® zintegrowano sensor wraz z transponderem z jednoczesnym zmniejszeniem rozmiaru całego urządzenia w stosunku do wersji poprzednich.¹² System Dexcom G7® został właśnie wprowadzony na rynek polski, cechuje się najniższym wskaźnikiem MARD (zwłaszcza, gdy elektroda jest umieszczona na ramieniu) oraz zmniejszeniem sensora i transpondera (jak w modelu One+).¹³ Kolejne generacje systemu Dexcom poprzez coraz łatwiejsze i wygodniejsze użytkowanie systemu (zmniejszenie sensora, który został zintegrowany z transponderem, łatwiejsza aplikacja, mniejszy obszar

przylegania do skóry) przyczyniają się do dłuższego czasu, przez który pacjenci korzystają z systemu CGM, a dzięki temu osiągają dłuższy czas w zakresie docelowym.¹³

Innym rodzajem monitorowania glikemii jest system „flash” (ang. *flash glucose monitoring*, FGM) składający się z sensora umieszczanego na ramieniu na okres 14 dni oraz czytnika. Urządzeniem działającym w ten sposób, dostępnym na polskim rynku od połowy 2017 r. jest Free Style Libre® firmy Abbott. System został zatwierdzony do użytkowania przez dzieci od 4 roku życia.¹⁴ Cechuje go zintegrowany czujnik sensora z transponderem oraz niewielki, płaski kształt.¹⁴ Urządzenie nie wymaga kalibracji, a jedynie skanowania poprzez zbliżenie czytnika do sensora, co pozwala na odczyt glikemii. Obecnie powszechnie użytkowany jest system FreeStyle Libre 2®, który nie zmienił się pod względem wymiarów i kształtu w stosunku do poprzedniej wersji, ale dodano do niego moduł bluetooth, który umożliwia bezpośrednią komunikację z telefonem i otrzymywanie alarmów predykcyjnych bez konieczności skanowania. FreeStyle Libre 2® może działać, jak systemem ciągłego monitorowania glikemii i pozwala na odczyt danych o stężeniu glukozy w czasie rzeczywistym. Do rozpoczęcia korzystania z systemu Free Style Libre 2® nadal konieczne jest zeskanowanie sensora przez czytnik, następnie po 60 minutach okresu inicjalizacji system dokonuje pomiarów co minutę.¹⁴ Duże znaczenie ma urządzenie odbiorcze, jeśli czujnik zostanie uruchomiony (zeskanowany) za pomocą aplikacji w urządzeniu mobilnym nie ma możliwości jednoczesnego odczytywania danych za pomocą czytnika, jest natomiast dostęp do alarmów przy ustalonych progach hipo, jak i hiperglikemii. W przypadku uruchomienia czujnika za pomocą czytnika istnieje możliwość odczytywania (skanowania) za pomocą zarówno aplikacji mobilnej, jak i czytnika, brak jest wówczas możliwości korzystania z funkcji alarmów. Urządzenie odbiorcze (czytnik lub telefon) wskazuje aktualną wartość stężenia glukozy, dane o stężeniach glukozy z ostatnich 8 godzin oraz trend zmiany w postaci symbolu strzałki. Strzałka trendu wskazuje, w którym kierunku i jak szybko zmienia się aktualne stężenie glukozy.

W największym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu dotyczącym stosowania systemów „flash” FGM IMPACT wykazano, że stosowanie FGM wiąże się z 38% redukcją czasu spędzonego w hipoglikemii, bez zmiany dobowej dawki insuliny.¹⁵ W grupie dzieci i młodzieży używającej systemu zaobserwowano istotnie statystycznie wydłużenie TIR o $1,0 \pm 2,8$ godzin/dobę, redukcję HbA1c o $0,4 \pm 0,6\%$ oraz istotny wzrost satysfakcji z leczenia wśród rodziców, jak i pacjentów.¹⁵ Wadą systemu FGM jest brak alarmów o hipo- lub

hiperglikemii (dotyczy wersji Free Style Libre 1®) oraz brak połączenia z urządzeniem dozującym insulinę.¹⁵ Porównując system FGM z systemem CGM w badaniu CORRIDA wykazano jednoznacznie wyższość systemów CGM.¹⁶ Różnice pomiędzy systemami dotyczyły niższego odsetka czasu spędzonego w hipoglikemii u użytkowników CGM ($5.3 \pm 2.5\%$ vs. $7.3 \pm 4.4\%$; $p=0.035$), co było widoczne zwłaszcza w godzinach nocnych.¹⁶ Ponadto systemy CGM prowadzą do wyższego odsetka czasu w zakresie docelowym ($75.6 \pm 9.7\%$ vs. $67.4 \pm 17.8\%$; $p=0.0339$).¹⁶

Jeszcze inną opcją monitorowania glikemii w czasie rzeczywistym jest system Eversense® -obecnie dostępny jest model Eversense® E3.¹⁷ Został on stworzony, aby zminimalizować ograniczenia będące powodem rezygnacji z wyżej wymienionych metod, tj. dyskomfortu wynikającego z noszenia sensora, trudności z założeniem, problemów w umocowaniu, zmian skórnych w miejscu przylegania oraz dyskomfortu podczas uprawiania sportu oraz konieczności kalibracji (w starszych modelach CGM),^{18,19} Wspomniane urządzenie umieszczane jest pod skórą przez niewielkie nacięcie na górnej części ramienia na okres 180 dni. Dane dotyczące stężenia glukozy przesyłane są na smartfon do dedykowanej aplikacji za pomocą transmitera umieszczonego na skórze, bezpośrednio nad sensorem.¹⁷ Ponadto urządzenie ma wbudowany alarm wibracyjny informujący o hipo- lub hiperglikemii niezależnie od obecności telefonu w otoczeniu.¹⁷ Badanie PRECISE II wykazało dużą dokładność pomiarów wykonywanych za pomocą urządzenia (99,3% pomiarów w granicach akceptowalnego klinicznie marginesu błędu) oraz bezpieczeństwo stosowania w grupie dorosłych pacjentów.¹⁸ W prospektywnym badaniu PRECISION zweryfikowano dokładność dokonywanych pomiarów przez system Eversense po zaktualizowaniu oprogramowania systemu.¹⁹ Wykazano, iż zaktualizowany algorytm cechuje się wartością MARD względem wartości referencyjnej wynoszącą 8,5% (95% CI: 8,0%-9,1%).¹⁹ Brak jest natomiast danych dotyczących wiarygodności pomiarów oraz bezpieczeństwa stosowania w populacji pediatrycznej.

Aby osiągnąć, jak najwięcej korzyści z systemu CGM bardzo ważnym aspektem jego użytkowania jest stosowanie alertów dotyczących progowych wartości stężenia glukozy oraz prawidłowa interpretacja trendów w postaci strzałek, które wyświetlane są na urządzeniu odbiorczym. Tabela 1 przedstawia najczęściej użytkowane systemy CGM wraz z interpretacją strzałek trendów.²⁰ Mimo niezaprzeczalnych zalet i wielu korzyści wynikających z

użytkowania systemów CGM istnieją sytuacje kliniczne, w których pacjenci rezygnują z ich użytkowania. Obecnie dostępne dane wskazują jednoznacznie, że główną przyczyną zaprzestania korzystania z systemów CGM jest podrażnienie skóry w miejscu przylegania plastra sensora.⁵









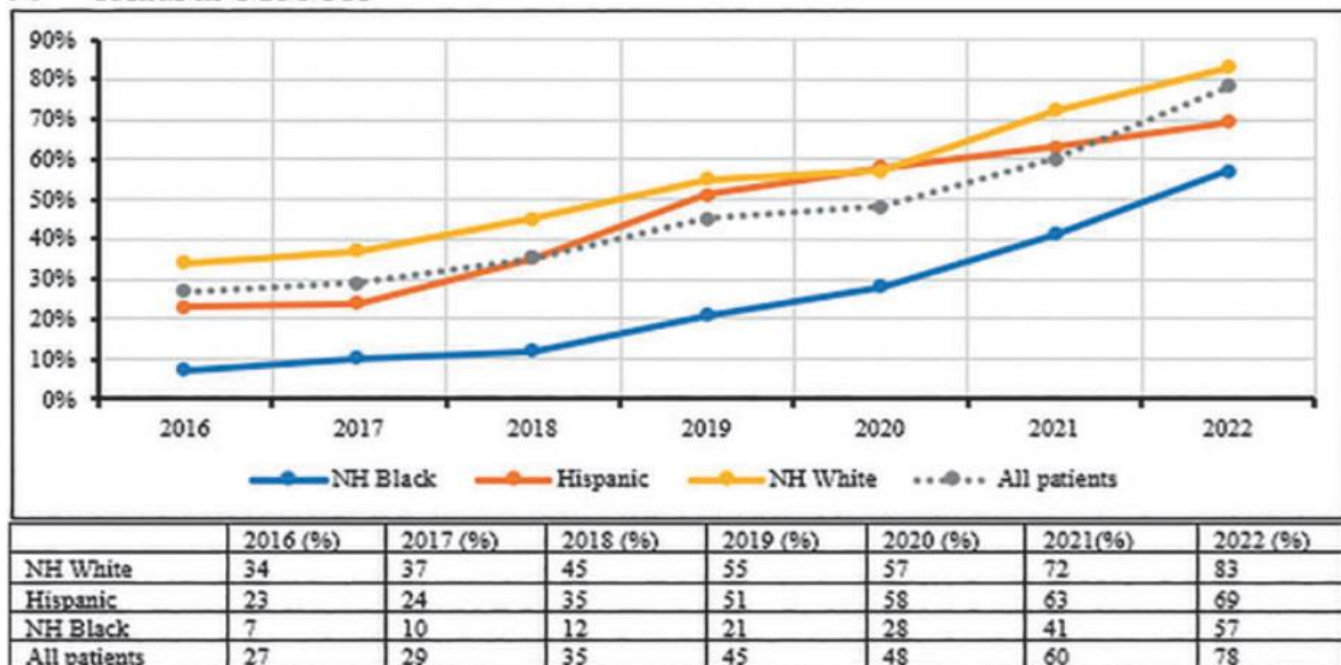
System	Abbott Free Style Libre®	Dexcom G4/G5/G6® One+®	Senseonics Inc. Eversense®	Medtronic Simplera Guardian 3,4 Guardian™ Connect
	ND	ND	ND	>3mg/dl/min (>0,17mmol/L/min)
	ND	>3mg/dl/min (>0,17mmol/L/min)	ND	2-3mg/dl/min (0,11-0,17mmol/L/min)
	>2mg/dl/min (>0,11mmol/L/min)	2-3mg/dl/min (0,11-0,17mmol/L/min)	>2mg/dl/min (>0,11mmol/L/min)	1-2mg/dl/min (0,06-0,11mmol/L/min)
	1-2mg/dl/min (0,06-0,11mmol/L/min)	1-2mg/dl/min (0,06-0,11mmol/L/min)	1-2mg/dl/min (0,06-0,11mmol/L/min)	ND
	<1 mg/dl/min (<0,006mmol/L/min)	<1 mg/dl/min (<0,006mmol/L/min)	<1 mg/dl/min (<0,006mmol/L/min)	Brak strzałki trendu <1 mg/dl/min (<0,006mmol/L/min)
	1-2mg/dl/min (0,06-0,11mmol/L/min)	1-2mg/dl/min (0,06-0,11mmol/L/min)	1-2mg/dl/min (0,06-0,11mmol/L/min)	ND
	>2mg/dl/min (>0,11mmol/L/min)	2-3mg/dl/min (0,11-0,17mmol/L/min)	>2mg/dl/min (>0,11mmol/L/min)	1-2mg/dl/min (0,06-0,11mmol/L/min)
	ND	>3mg/dl/min (>0,17mmol/L/min)	ND	2-3mg/dl/min (0,11-0,17mmol/L/min)
	ND	ND	ND	>3mg/dl/min (>0,17mmol/L/min)

Tabela 1. Najczęściej użytkowane systemy monitorowania stężenia glukozy wraz z interpretacją strzałek trendów dotyczących tempa zmiany stężenia glukozy.²⁰

Dostęp do systemów CGM nie jest uniwersalny i zależy od warunków socjoekonomicznych kraju oraz polityki zdrowotnej. W Polsce, w populacji pediatrycznej istnieje obecnie dobry dostęp do systemów CGM. Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia dzieci z cukrzycą typu 1 wymagające intensywnej insulinoterapii z nieświadomością hipoglikemii (brak objawów prodromalnych hipoglikemii, z wykluczeniem hipoglikemii poalkoholowej) otrzymują 70% refundację kosztów zarówno sensorów, jak i transmitera do systemów CGM, które pozwalają na dawkowanie insuliny na podstawie uzyskanych odczytów.^{21,22} System Free Style Libre jest refundowany w 80% dla dzieci od 4-18 roku życia z cukrzycą typu 1, niezależnie od konieczności przyjmowania insuliny.^{21,23}

Ostatnie dziesięciolecie związane jest z dynamicznym rozwojem oraz dostępnością do nowych technologii w terapii cukrzycy. Według danych pochodzących z europejskiego rejestru German/Austrian Diabetes Patienten Verlaufsdocumentation (DPV) oraz amerykańskiego rejestru T1D Exchange (T1DX) w 2017r. w populacji pediatrycznej niespełna 60% pacjentów korzystało z systemów CGM.²³ Wówczas w populacji dorosłych max. 30% pacjentów korzystało z tej technologii (o połowę mniej użytkowników, niż wśród dzieci).²³ Obecnie liczba ta diametralnie wzrosła i uważa się, że do 80% pacjentów korzysta z systemów CGM, Rycina 2.^{24,25,26} W populacji pediatrycznej odsetek użytkowników systemów CGM jest najwyższy wśród najmłodszych dzieci, a najniższy wśród nastolatków.²⁵ Zależy on także od rasy (najwyższy wśród rasy kaukaskiej) oraz rodzaju ubezpieczenia zdrowotnego (parametr specyficzny dla polityki zdrowotnej danego kraju) – osoby korzystające z prywatnego ubezpieczenia częściej korzystają z CGM.²⁵

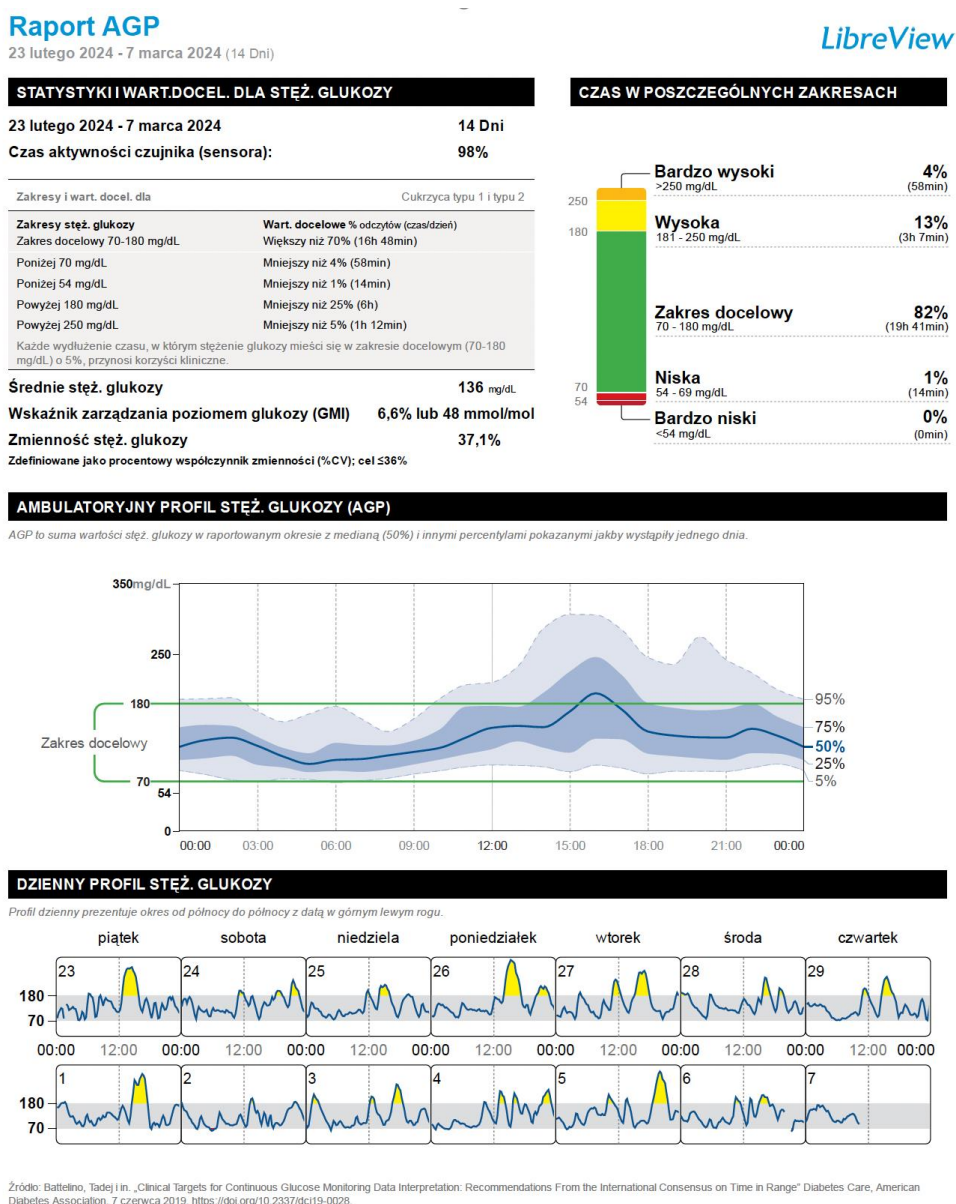
A Trends in CGM Use



Rycina 2. Trend użycia systemów CGM wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 na przestrzeni lat 2016-2022.²⁴

4.2. Raport ambulatoryjnego profilu glikemii

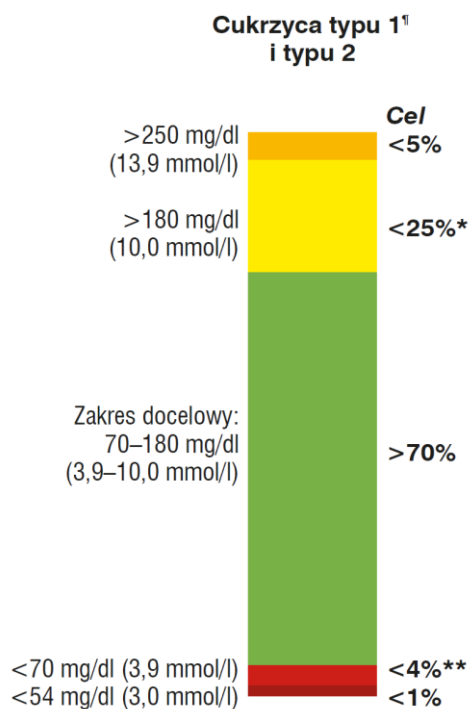
Ważnym aspektem korzystania z systemów CGM jest dostęp do wystandaryzowanych raportów (raport AGP, ang. *ambulatory glucose profile*), które stały się integralnym elementem w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Niezależnie od producenta urządzenia monitorującego stężenie glukozy raport AGP wygląda w taki sam, wystandaryzowany sposób – jest jednostronicowym, graficznym podsumowaniem kontroli stężenia glukozy danego pacjenta.²⁷ Przykładowy dokument przedstawia Rycina 3.



Rycina 3. Przykładowy raport ambulatoryjnego profilu stężenia glukozy z FreeStyle Libre.

Raport generowany z systemu CGM składa się z trzech części: (1) statystyk dotyczących docelowych wartości stężenia glukozy wraz z wykresem graficznym; (2) wizualnej formy dobowego profilu stężeń glukozy – przedstawia dobową zmienność stężenia glukozy w wybranym przedziale czasu oraz (3) dziennych profili stężenia glukozy.²⁷

Ważnym aspektem oceny raportów CGM jest także standaryzacja kolorów, w których przedstawione są poszczególne zakresy stężeń glukozy.²⁸ Aby jeszcze łatwiej i szybciej uzyskać ogólną informację dotyczącą kontroli stężenia glukozy. Czas w zakresie docelowym oznaczany jest kolorem zielonym, wartości powyżej docelowych oznaczane są odpowiednio na żółto i pomarańczowo, natomiast wartości poniżej zakresu docelowego na czerwono i bordowo, Rycina 4.²⁸



Rycina 4. Zakresy docelowych wartości stężenia glukozy zgodnie z międzynarodowym konsensusem.²⁹

Stąd powszechnie stosowane w kontekście systemów CGM hasło „more green, less red” („więcej zielonego, mniej czerwonego”).²⁸ Idealny wykres z systemu CGM określa akronim FNIR (*flat* - płaski, *narrow* - wąski, *in range* - w zakresie).²⁸ Dzięki dostępności do wystandaryzowanych elektronicznych raportów z CGM możliwe jest odbywanie wideo lub

telekonsultacji, co w pewnych sytuacjach pozwala na zapewnienie ciągłości opieki diabetologicznej.

Zgodnie z międzynarodowym konsensusem dotyczącym docelowych wartości stężenia glukozy dla pacjentów stosujących CGM ocena raportu rekomendowana jest w 10 punktach.^{27,30,31}

1. Ilość dni, która została poddana analizie. Większość programów docelowo ustawia ten okres na 14 dni, ponieważ jest to minimalny czas, który pozwala na wiarygodną ocenę kontroli stężenia glukozy.^{30,32} U pacjentów z dużymi wahaniami glikemii warto przeanalizować jednak dłuższy okres, zwłaszcza celem oceny epizodów hipoglikemii, np. 4 tygodnie.
2. Należy ocenić, jak dużo danych jest dostępnych, jaki procent czasu w wybranym okresie pacjent użytkował system, czy były przerwy w jego użytkowaniu. Czas rejestracji powinien wynosić co najmniej 70% (z minimum 14 dni) - koreluje to silnie ze średnią glikemią z ostatnich 3 miesięcy, TIR oraz epizodami hiperglikemii.
3. Średnie stężenie glukozy.
4. Wskaźnik kontroli glikemii parametr oceniający kontrolę glikemii na podstawie średnich wartości stężenia glukozy. Wyliczany jest w następujący sposób: $GMI (\%) = 3,31 + 0,02392 \times \text{średnie stężenie glukozy (mg/dl)}$ ³³
5. Zmienność stężenia glukozy Wyliczana jest w następujący sposób:
 $CV (\%) = [\text{odchylenie standardowe} / \text{średnie stężenie glukozy} \times 100]$. Zalecana wartość <36%.
6. Czas powyżej zakresu docelowego (ang. *time above target glucose range*, TAR), poziom 2: procentowa wartość z analizowanego okresu, kiedy stężenie glukozy wynosiło >250mg/dl (13.9 mmol/L). Rekomendowane wartości:
<5% (tj. 1 godz. 12 min/ dzień)^a

<10% (tj. 2 godz. 24 min/ dzień)^b

7. Czas powyżej zakresu docelowego, poziom 1: procentowa wartość z analizowanego okresu czasu, kiedy stężenie glukozy wynosiło >180mg/dl (10 mmol/L)^{a,b} lub >140 mg/dL (7.8 mmol/l)^c. Rekomendowane wartości:

<25% (tj. 6 godz/ dzień)^{a,c}

<50% (tj. 12 godz/ dzień)^b

8. Czas w zakresie docelowym procentowa wartość z analizowanego okresu czasu, kiedy stężenie glukozy było w zakresie 70–180 mg/dl (3.9–10 mmol/l)^{a,b} lub 63–140 mg/dl (3.5–7.8 mmol/l)^c. Rekomendowane wartości:

>70% (tj. 16godz. 48 min/ dzień)^{a,c}

>50% (tj. 12 godz./ dzień)^b

9. Czas poniżej zakresu docelowego (ang. *time below target glucose range*, TBR)—poziom 1: procentowa wartość z analizowanego okresu czasu, kiedy stężenie glukozy wynosiło <70 mg/dl (3.9 mmol/l)^{a,b} lub <63 mg/dl (3.5 mmol/l)^c. Rekomendowane wartości:

<4% (tj. <58 min/ dzień)^{a,b}

<1% (tj. 15 min/ dzień)^c

10. Czas poniżej zakresu docelowego poziom 2: procentowa wartość z analizowanego okresu czasu, kiedy stężenie glukozy wynosiło <54 mg/dl (3 mmol/l)^{a,c}. Rekomendowane wartości:

<1% (tj. <14 min/ dzień)^{a,c}

0%^b

^a Zakresy i cele dla ogólnej populacji osób chorych na cukrzycę typu 1 lub 2.

^b Zakresy i cele dla osób starszych i/lub pacjentów ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii.

^c Zakresy i cele dla kobiet ciężarnych z cukrzycą typu 1.

4.3 Czas w zakresie docelowym

Ustalenie spójnego celu dotyczącego optymalnej kontroli stężenia glukozy jest kluczowe w diabetologii, by zalecenia dla pacjentów były jednoznaczne, niezależnie od ośrodka terapeutycznego. Nadrzędnym celem takiego postępowania jest zapobieganie rozwojowi powikłań zarówno ostrych, jak i przewlekłych. W pediatrii, a zwłaszcza w cukrzycy o wczesnym początku kluczowe znaczenie ma unikanie ostrych epizodów hipoglikemii, jak i hiperglikemii, ponieważ mają one negatywny wpływ zarówno na funkcje poznawcze, jak i strukturę rozwijającego się mózgu.⁵ Postępowanie, w którym są jasno określone cele terapeutyczne prowadzi ostatecznie do częstszego ich osiągnięcia oraz poprawy komfortu psychicznego pacjentów.⁵

Odsetek HbA1c jest dotychczas najlepiej poznanym i od lat stosowanym jako „złoty standard” markerem służącym do oceny wyrównania metabolicznego pacjentów z cukrzycą.³⁴ Korelacja między wysokością odsetka HbA1c, a rozwojem powikłań cukrzycy jest bardzo dobrze udokumentowanym zjawiskiem.^{5,34,35} Ponadto, powszechna dostępność aparatów zarówno w przychodniach, jak i klinikach diabetologicznych, szybkość oznaczenia i standaryzacja procedury, która została zatwierdzona przez International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) sprawiają, że nadal jest to metoda bardzo ważna i powszechnie stosowana na świecie.⁵ Zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Towarzystwa do spraw Cukrzycy Dzieci i Młodzieży (*The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*, ISPAD) należy dążyć do wartości HbA1c <7.0% (<53 mmol/mol).⁵ Niższy cel <6.5% (<48 mmol/mol) dotyczy pacjentów w okresie remisji lub we wczesnym 3. stadium cukrzycy oraz kiedy terapia jest prowadzona w oparciu o nowoczesne metody leczenia, takie jak: systemy ciągłego monitorowania stężenia glukozy lub algorytmy automatycznej podaży insuliny pod nadzorem wysoko wykwalifikowanego zespołu diabetologicznego.⁵ Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) jako cel terapeutyczny u dzieci wskazują docelową wartość HbA1c $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol) przy stabilnej glikemii, zminimalizowaniu epizodów hipoglikemii oraz utrzymaniu dobrej jakości życia.³⁶ Zalecane jest dokonywanie oznaczenia HbA1c u każdego pacjenta z cukrzycą, co około 3 miesiące (3-4x w roku).^{5,36} Parametr ten nie jest niezawodny i posiada pewne ograniczenia. Podczas interpretacji wyniku należy brać pod uwagę czynniki, które zakłócają zależność pomiędzy wartością HbA1c a średnią glikemią.^{5,36,37}

Czynniki, które powodują fałszywie zawyżone wartości to: niedokrwistości niedoborowe (niedobór żelaza, witaminy B12, kwasu foliowego), ciąża (III trymestr), przewlekła choroba nerek (uremia).⁵ Czynniki prowadzące do fałszywego obniżenia odsetka HbA1c to: okres zdrowienia z niedokrwistości niedoborowych (okres leczenia preparatami żelaza, kwasu foliowego i witaminy B12), hemoliza, ciąża (II trymestr), przewlekła choroba nerek (dializoterapia, leczenie erytropoetyną), nagła utrata krwi, mukowiscydoza, chemioterapia.⁵ Ponadto należy wziąć pod uwagę indywidualne czynniki wpływające na długość przeżycia czerwonych krwinek, genetyczne czynniki wpływające na glikację czy rasę.^{37,38}

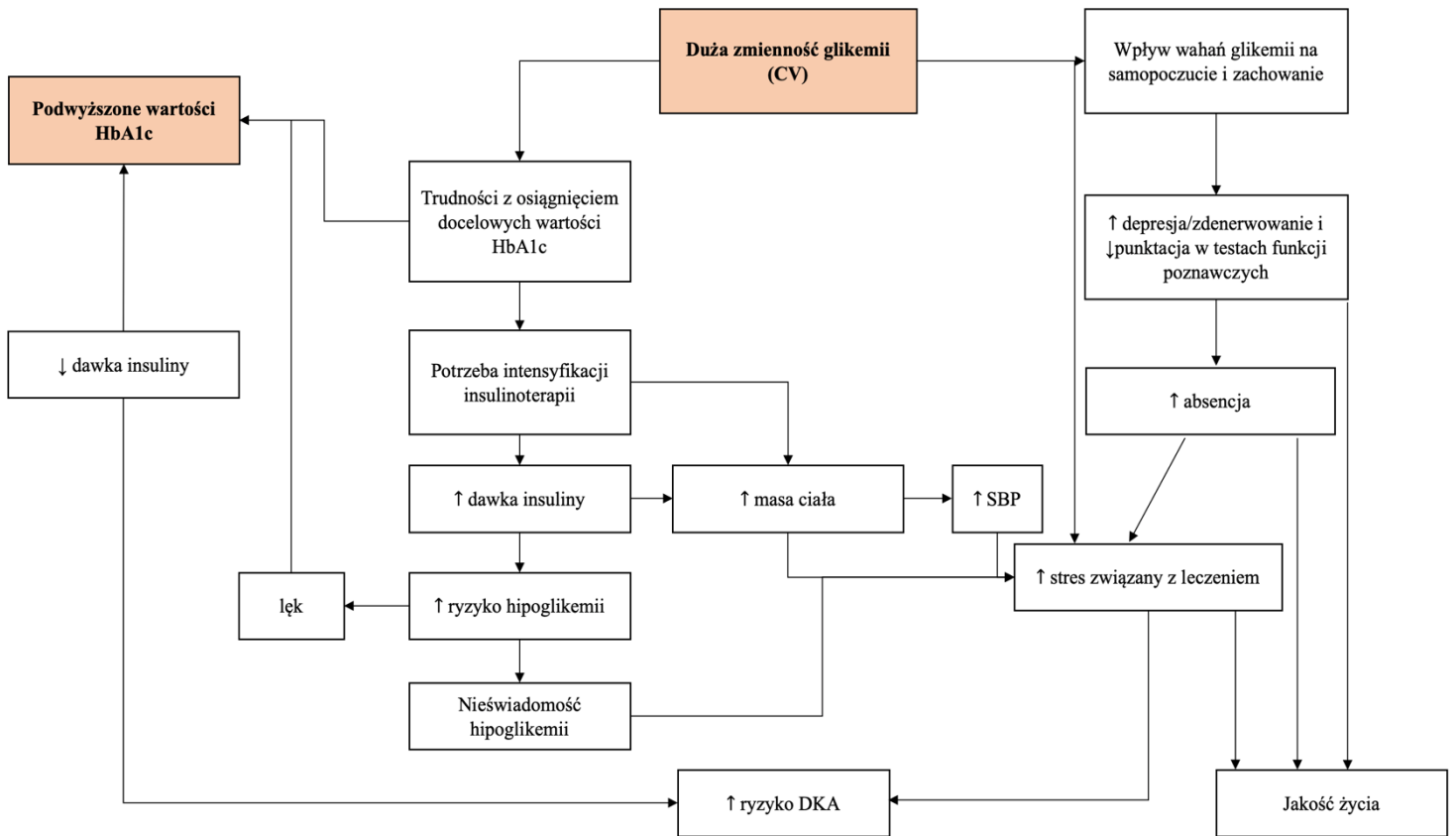
W związku z coraz większą dokładnością oraz zaawansowaniem systemów CGM, a jednocześnie ich powszechną dostępnością pojawiły się w literaturze nowe wskaźniki prawidłowej kontroli glikemii. W 2019 roku Batellino i wsp. opublikowali międzynarodowy konsensus dotyczący docelowych wartości glikemii dla pacjentów stosujących CGM, który został zaakceptowany przez wiele międzynarodowych towarzystw, także przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne.^{30,36} Docelowe wartości w poszczególnych grupach pacjentów zostały przedstawione powyżej. Na szczególną uwagę zasługuje wskaźnik czasu spędzonego w glikemii docelowej – TIR, który jest ściśle związany z występowaniem powikłań pod postacią mikroangiopatii oraz makroangiopatii.^{39,40,41} Jako glikemii docelową rozumiemy wartości pomiędzy 70-180 mg/dl (3,9-10 mmol/l), która powinna utrzymywać się >70% analizowanego czasu, co daje powyżej 16h 48min na dobę.³⁰ Obecnie jednak dyskutowanym tematem jest jego wydłużenie $\geq 80\%$ oraz zawężenie zakresu docelowego (*time in tight range*, TITR) do 70-140 mg/dl (3,9-6,9mmol/l), na co zwracają uwagę także zalecenia PTD.^{36,42,43}

Porównując TIR z HbA1c należy mieć świadomość, że HbA1c nie przedstawia całego obrazu dotyczącego osiąganych stężeń glukozy, nie odzwierciedla zmienności glikemii, nie wskazuje na ilość epizodów hipo-, jak i hiperglikemii. Przeciwnie TIR, pozwala na ciągłą ocenę uzyskiwanych wartości stężeń glukozy oraz ich zmienności w dowolnych przedziałach czasowych i w czasie rzeczywistym. Dodatkowo TIR pozwala na szybką ocenę efektu wprowadzonych zmian w terapii, co przy HbA1c nie jest możliwe. HbA1c jest natomiast parametrem, który pozwala na retrospektywną ocenę uzyskiwanych glikemii w dość długich odstępach czasu, stąd zasadność dokonywania jej oznaczenia co ok. 3 miesiące. Zależność między średnią glikemią a ostateczną wartością HbA1c nie jest liniowa (za ostateczną wartość HbA1c w 50% odpowiada glikemia w miesiącu poprzedzającym pomiar).⁵ TIR i średnie

wartości glikemii są ze sobą skorelowane, każdy wzrost TIR o 10% związany jest ze spadkiem HbA1c o 0.5-0.8%.^{40,44,45} Określonej wartości HbA1c odpowiadają jednak różne zakresy TIR, stąd wyższość wskaźnika TIR nad HbA1c, która nie uwzględnia zmienności glikemii.⁴⁶ Jest to bardzo istotne, ponieważ pacjenci, którzy osiągają te same wartości HbA1c mogą się mierzyć z zupełnie innymi problemami i zalecenia dla nich mogą być odmienne.

TIR jest parametrem, który został zatwierdzony w badaniach klinicznych, jako jeden z elementów służących do prawidłowej oceny kontroli glikemii.^{31,39,40} Wykazano, że czas w zakresie docelowym silnie koreluje z występowaniem powikłań naczyniowych pod postacią mikro, jak i makroangiopatii oraz neuropatii.^{39,40} Każdy spadek TIR o 10% zwiększa o 64% ryzyko progresji retinopatii, a o 40% ryzyko rozwoju mikroalbuminurii.³⁹ Obecnie rekomendowana wartość TIR 70% koreluje ze średnią HbA1c 7%, co chroni przed występowaniem większości powikłań.^{44,46} Pacjenci osiągający TIR $\geq 70\%$ mają 5% ryzyko rozwoju retinopatii oraz ok. 2-3% ryzyko mikroalbuminurii w przeciwieństwie do pacjentów z TIR $< 10\%$, u których ryzyko retinopatii wynosi aż 58%, a mikroalbuminurii 27%.³⁹

Utrzymanie glikemii, jak najdłuższy czas w zakresie docelowym ma kluczowe znaczenie w terapii cukrzycy. Hiperglikemia jest zjawiskiem szkodliwym, a obniżenie TIR poniżej rekomendowanych wartości oraz znaczne wahania glikemii prowadzą do negatywnych konsekwencji dotyczących zarówno kondycji fizycznej, jak i psychicznej pacjentów z cukrzycą. Wykazano, iż zarówno przewlekłe, jak i ostre epizody hiperglikemii wpływają niekorzystnie na pamięć przestrzenną dzieci z cukrzycą typu 1.⁴⁷ W badaniach spektroskopii rezonansu magnetycznego uwidoczniono utratę aksonów nerwowych dotyczącą istoty białej mózgu u dzieci ze złą kontrolą metaboliczną cukrzycy. Utrata ta wzrasta w miarę wzrostu HbA1c oraz ma związek z obecnością kwasicy ketonowej przy rozpoznaniu choroby.⁴⁸ W związku z tym cukrzyca typu 1 związana jest z przyspieszonym starzeniem się mózgu i zmianami poznawczymi.⁴⁹ Badania wskazują, że zmiany zachodzące w mózgu dzieci z cukrzycą są możliwe do uniknięcia i potencjalnie odwracalne przy rygorystycznej kontroli glikemii.⁵⁰ Wspomniane zależności przedstawiono na Rycinie 5.



Rycina 5. Czynniki wpływające na dużą zmienność glikemii oraz prowadzące do podwyższonych wartości HbA1c.^{34,51,52,53,54}

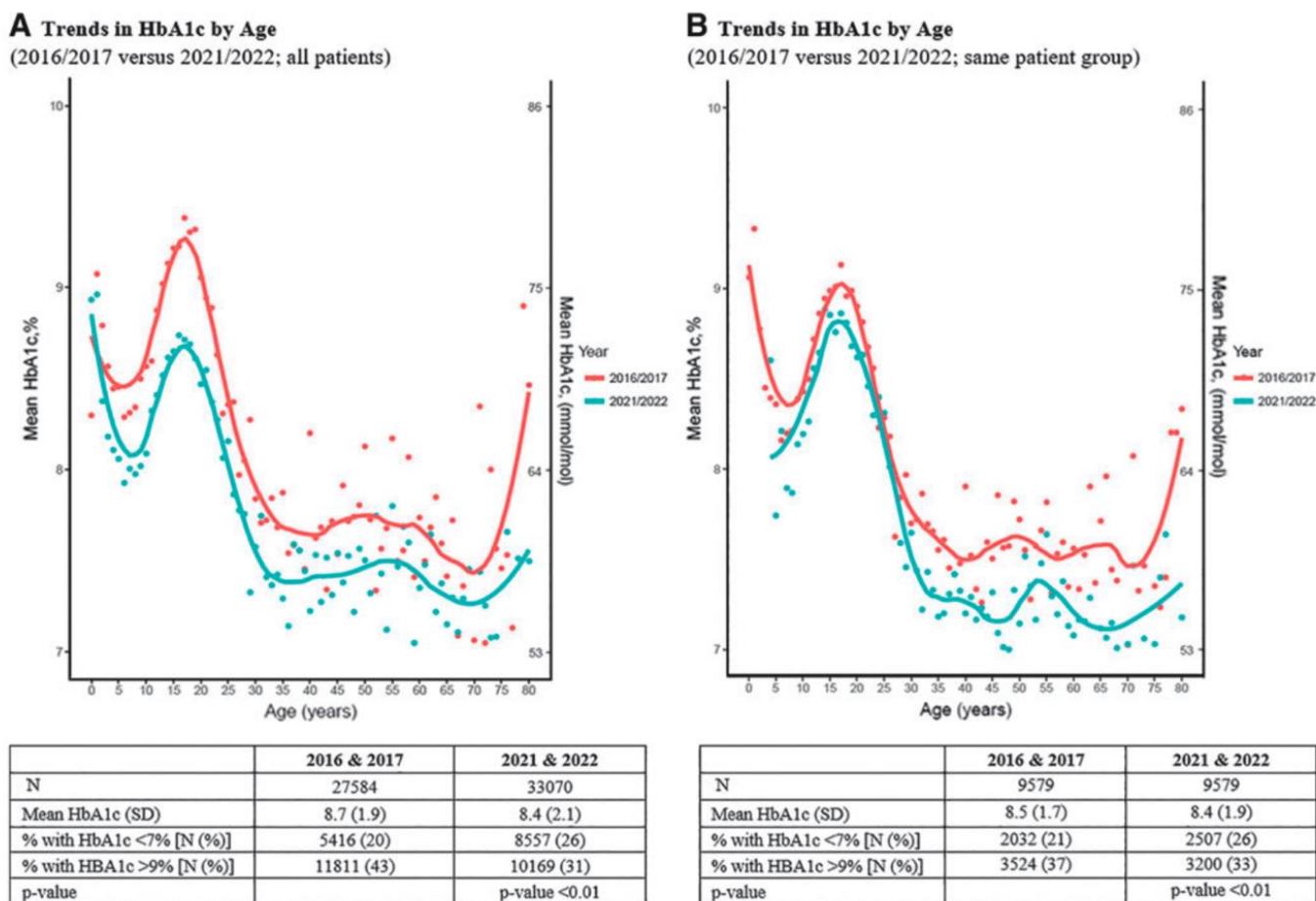
CV- *coefficient of variation*, współczynnik zmienności

DKA-*diabetic ketoacidosis*, kwasica ketonowa

SBP-*systolic blood pressure*, ciśnienie skurczowe

A zatem, dzięki informacjom dostarczonym przez systemy CGM odsetek HbA1c nie jest już jedynym markerem, lecz stanowi element oceny wyrównania metabolicznego cukrzycy. HbA1c i TIR to wskaźniki komplementarne, a ich połączenie stanowi obecnie najdokładniejszą ocenę kontroli stężenia glukozy u pacjentów z cukrzycą.

Zarządzanie cukrzycą jest procesem bardzo złożonym i osiągnięcie celów terapeutycznych nadal stanowi wyzwanie dla większości pacjentów. Odzwierciedleniem trendu powszechnego użycia systemów CGM jest znaczna poprawa średniego stężenia glukozy, co dobrze obrazuje długoterminowa analiza (2016-2022) dotycząca ponad 48 000 pacjentów z cukrzycą typu 1, Rycina 6.²⁴



Rycina 6. Trend dotyczący średniej wartości odsetka HbA1c wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 na przestrzeni lat 2016-2022.²⁴

Użytkownicy systemów CGM mają niższy odsetek HbA1c oraz rzadziej dochodzi u nich do ostrych powikłań cukrzycy pod postacią ciężkich hipoglikemii oraz epizodów kwasicy ketonowej.²⁵ Dane pochodzące ze światowego rejestru SWEET, z 22 ośrodków (z 19 krajów) obejmujące 16 082 dzieci wykazały, iż 34% pacjentów populacji pediatrycznej osiąga odsetek HbA1c <7%.⁵⁵ Według doniesień jednego z polskich, pediatrycznych ośrodków diabetologicznych jedynie 21% pacjentów spełnia zalecenie PTD dotyczące odsetka HbA1c ≤ 6,5% (oceniono 388 dzieci z cukrzycą typu 1).⁵⁶

Dane ze szwedzkiego rejestru SWEDIABKIDS wykazały średni TIR wśród dzieci z cukrzycą typu 1 wynoszący 60,8% (±13,1%).⁵⁷ Osiągane wartości TIR zależą w dużym stopniu od zastosowanych technologii w terapii cukrzycy i wzrastają w miarę automatyzacji podaży insuliny. Najwyższy odsetek TIR, dochodzący do 80% obserwowany jest wśród użytkowników najnowszych technologii - systemów zamkniętej pętli (ang. *hybrid closed-loop*, HCLS). Zależności te zostały przedstawione w Tabeli 2. Obserwowany jest stały wzrost użytkowników HCLS, obecnie szacuje się, że aż 38% pacjentów korzysta z tych systemów, Rycina 7.²⁴

Systemy zamkniętej pętli (HCLS) ^{58,59,60,61,62,63}	71- 80%
MDI + CGM ^{64,65}	57%
Pompa insulinowa + CGM ⁶⁴	51%
MDI + SMBG ^{39,64}	31- 43%

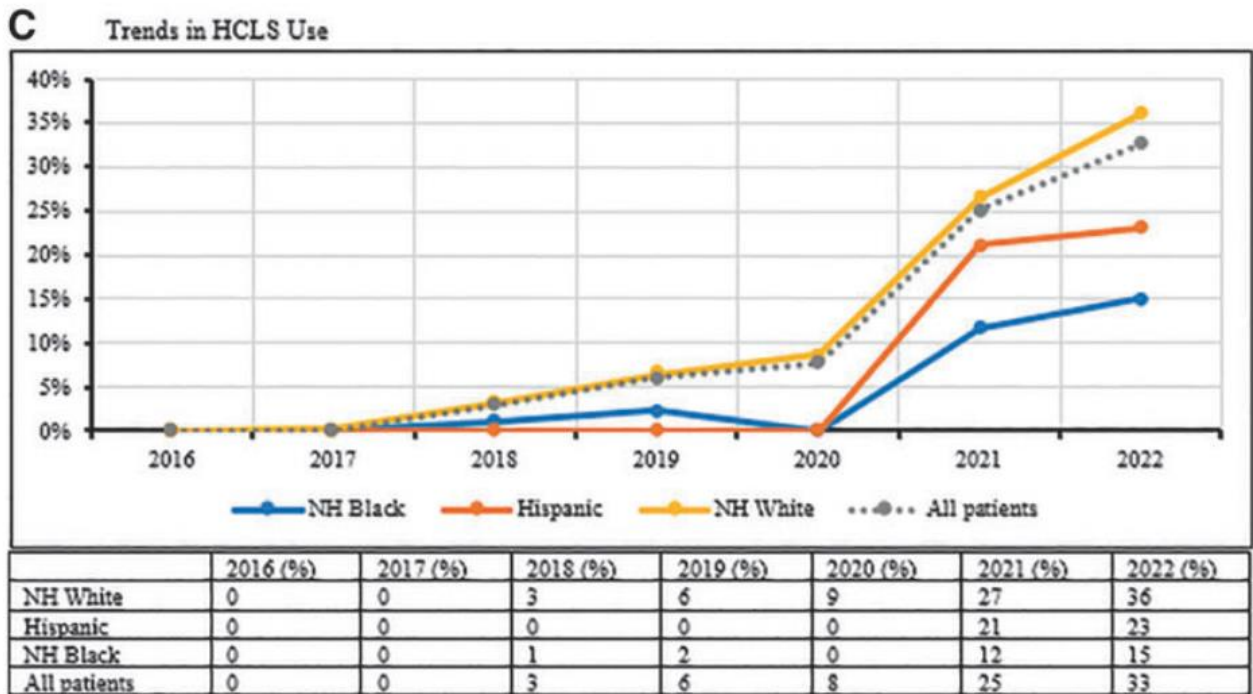
Tabela 2. Zależności pomiędzy średnią wartością TIR a stosowaną metodą leczenia cukrzycy typu 1.

CGM- *continuous glucose monitoring*, system ciągłego monitorowania glikemii

HCLS- *hybrid closed-loop*, system zamkniętej pętli

MDI - *multiple daily injections*, metoda wielokrotnych iniekcji insuliny

SMBG- *self-monitoring of blood glucose*, samokontrola glikemii za pomocą glukometru



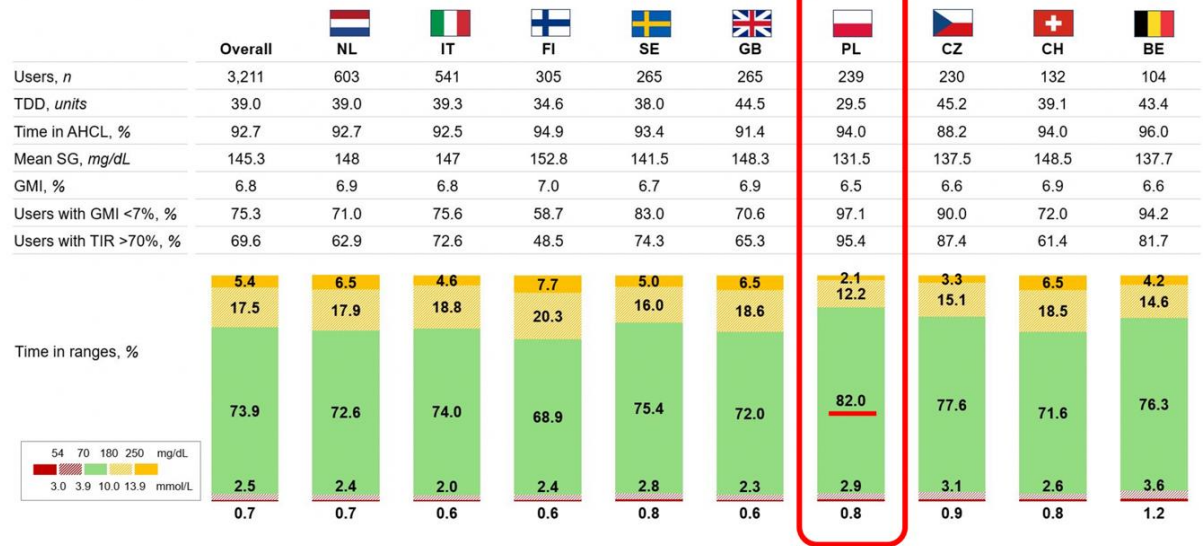
Note: Percentages are calculated based on a subset of the population for whom HCLS data was available.

Rycina 7. Odsetek pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1 korzystających z systemów zamkniętej pętli.²⁴

W związku z tym, że okres nastoletni związany jest zazwyczaj z pogorszeniem kontroli metabolicznej cukrzycy została przeprowadzona analiza dotycząca zastosowania systemów HCLS w tej grupie wiekowej. Wykazano, że ponad 75% użytkowników systemu (Medtronic MiniMed™ 780G®) osiągnęło rekomendowaną wartość TIR >70%, zarówno pacjenci poniżej, jak i powyżej 15 roku życia.⁶⁶ W populacji pediatrycznej zastosowanie systemów HCLS związane jest z osiągnięciem wartości TIR na poziomie $75.5 \pm 11.7\%$, z czego prawie 60% to wartości w TITR.⁵⁸ W dotychczas przeprowadzonych analizach dotyczących zastosowania systemów HCLS w Europie wykazano, iż polscy pacjenci (zarówno dzieci, jak i dorośli) osiągają najwyższe w wartości TIR, Rycina 8,9.⁶⁶

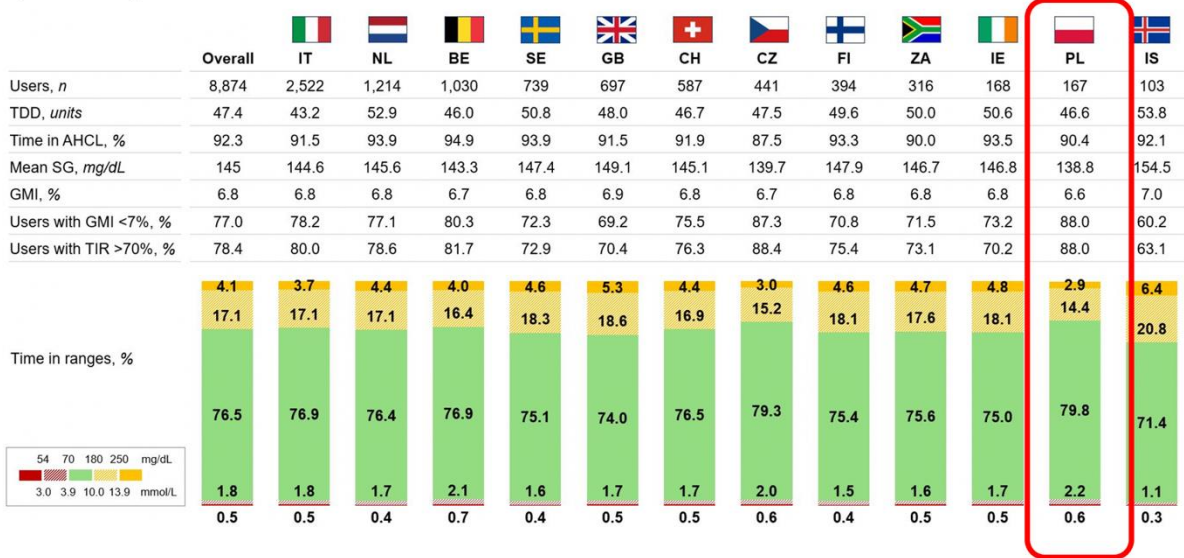
Supplement Figure 2. MiniMed™ 780G system performance post-AHCL initiation (Cohort 1), per country

A) Users ≤15 years



Rycina 8. Wyniki kontroli glikemii osiągnięte przez użytkowników systemów HCLS (Medtronic, MiniMed™ 780G®) w wieku ≤ 15 lat.⁶⁶

B) Users >15 years



Rycina 9. Wyniki kontroli glikemii osiągnięte przez użytkowników HCLS (Medtronic, MiniMed™ 780G®) w wieku > 15 lat.⁶⁶

4.4 Hiperglikemia poposiłkowa

Codzienna praktyka kliniczna oraz powszechne zastosowanie systemów ciągłego monitorowania stężenia glukozy wskazują, że hiperglikemia poposiłkowa jest zjawiskiem częstym - zwłaszcza w odniesieniu do posiłków o wysokim indeksie glikemicznym oraz głównym czynnikiem uniemożliwiających osiągnięcie celów terapeutycznych. W populacji pediatrycznej dużym wyzwaniem jest przestrzeganie zasad zdrowej diety, ponieważ dzieci preferują produkty o wysokim indeksie glikemicznym, zwłaszcza w godzinach porannych.⁶⁷ Diety niskowęglowodanowe lub ketogeniczne stały się w ostatnich latach bardzo popularne, ponieważ zmniejszają wahania glikemii, a jednocześnie prowadzą do obniżenia HbA1c.⁶⁷ Pomimo pozytywnych efektów ISPAD nie zaleca tego typu diet u dzieci, ponieważ mogą potencjalnie prowadzić do niedoborów żywieniowych oraz problemów z dojrzewaniem i wzrastaniem.^{67,68} Zalecaną strategią w tej grupie jest niewykluczanie węglowodanów o wysokim IG z diety, ale odpowiednie zbilansowanie produktów o niskim i wysokim IG.⁶⁸

Produkty o wysokim IG powodują znaczne wahania stężenia glukozy, cechują się dużym wzrostem po posiłku, osiągając maximum między 60-90 min, z następczą hipoglikemią.^{69,70} U pacjentów chorych na T1D dochodzi do 3-krotnie wyższego wzrostu stężenia glukozy po posiłku o wysokim IG, mimo podaży insuliny doposiłkowej, w porównaniu z grupą pacjentów bez cukrzycy.⁶⁹ Pole pod krzywą stężenia glukozy we krwi jest o 20% większe po posiłku o wysokim IG zawierającym taką samą ilość węglowodanów, niż po posiłku o niskim IG.⁷¹ Wykazano, iż poposiłkowa hiperglikemia, jak i znaczne wahania glikemii są niekorzystnym czynnikiem rokowniczym i wiążą się ze znacznym wzrostem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.⁷²

Podaż bolusów doposiłkowych stanowi kluczowy czynnik w osiągnięciu normoglikemii. U dzieci, które stosowały systemy HCLS wykazano, iż niższy odsetek autokorekt oraz insuliny w przepływie podstawowym był związany z dłuższym TITR.⁷³ A zatem, mimo dostępnych metod automatyzacji podaży insuliny, nadal najważniejszym aspektem we właściwej kontroli cukrzycy jest odpowiednia podaż bolusów posiłkowych.⁷³ Dyskusyjną pozostaje kwestia optymalizacji dawki oraz rodzaju bolusa insuliny do posiłków o wysokim IG. Dotychczas nie ustalono optymalnego rozwiązania, aby uniknąć hiperglikemii poposiłkowej, która jest częsta oraz stanowi istotny problem kliniczny, zwłaszcza w populacji pediatrycznej.

Znaną strategią redukcji hiperglikemii poposiłkowej jest spożycie tłuszczu i białka 15 minut przed posiłkiem o wysokim IG.⁷⁴ Lujif i wsp. wykazali, iż podanie analogu szybko działającego insuliny 15 min przed posiłkiem skutkuje zmniejszeniem odsetka hiperglikemii poposiłkowej, bez zwiększenia ryzyka hipoglikemii, w porównaniu z zastosowaniem insuliny bezpośrednio po lub 30 min przed posiłkiem.⁷⁵ Strategia taka jest jednak nieskuteczna w odniesieniu do posiłków o wysokim IG.⁶⁸ W badaniu Parillo i wsp. porównano zastosowanie bolusa prostego z bolusem złożonym (50%:50%) do posiłku o wysokim IG wykazując znaczną i przedłużoną hiperglikemię poposiłkową niezależnie od zastosowanego rodzaju bolusa.⁷¹ Groele i wsp. wykazali natomiast, iż zwiększenie dawki insuliny wyliczonej na podstawie indywidualnego wskaźnika ICR do posiłków o wysokim IG o 30% skutkowało obniżeniem poposiłkowych wartości glikemii, bez zwiększenia częstości hipoglikemii, natomiast odsetek hiperglikemii pozostawał wysoki.⁷⁶ Rodzaj insuliny jest również czynnikiem wpływającym na glikemię poposiłkową. Dotychczasowe badania wskazują, że ani insulina glulizyna, ani insulina aspart nie zapewniają stabilnego profilu glikemii po takim rodzaju posiłku.⁷⁷ Nowy preparat insuliny – insulina faster aspart - ma potencjalny wpływ na redukcję hiperglikemii poposiłkowej zwłaszcza w najmłodszych grupach wiekowych i u dorosłych.^{78,79,80}

Jednym z najważniejszych celów insulinoterapii wśród pacjentów chorych na cukrzycę jest jak najdokładniejsze odwzorowanie fizjologicznego wydzielania insuliny, a przez to osiągnięcie normoglikemii. Próbą odwzorowania fizjologicznego wyrzutu insuliny w odpowiedzi na posiłek o wysokim IG wydaje się super bolus (SB). Koncepcja SB została opracowana przez Walsha i Roberta wiele lat temu, jako sposób podawania insuliny do posiłków o wysokim IG w przyszłych, inteligentnych pompach insulinowych.^{81,82} SB jest rodzajem bolusa, w którym dawka insuliny poposiłkowej jest zwiększona w stosunku do dawki wyliczonej na podstawie ICR, tak aby uniknąć poposiłkowego piku glikemii, z jednoczesnym usunięciem insuliny podstawowej, aby zapobiec wystąpieniu hipoglikemii.⁷⁰ Część autorów sugeruje zatrzymanie podaży insuliny podstawowej na 2-4 godziny oraz dodanie usuniętej ilości do bolusa posiłkowego, tak by sumaryczna ilość insuliny pozostała niezmienną.^{81,82,83,84} Dotychczas nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących tego typu bolusa, a dostępne doniesienia odnoszą się jedynie do modelu in silico.^{85,86}

Opierając się na modelu in silico, sumarycznie niezmienną ilość insuliny jest skutecznym rozwiązaniem w przypadku posiłków zawierających do 50 g węglowodanów.⁸⁶ Przy

większych posiłkach ilość bolusa powinna zostać zwiększona o 50-60%, a dawka bazalna insuliny zmniejszona w zależności od zawartości węglowodanów i trwać maksymalnie 3 godziny.⁸⁶

Wiele organizacji diabetologicznych zaleca zastosowanie SB do posiłków o wysokim IG, lecz jego definicja nie jest jasna (o ile należy zwiększyć dawkę doposiłkową insuliny oraz na jak długo należy zmniejszyć lub usunąć insulinę bazalną) i jednocześnie brak jest badań klinicznych oceniających jego skuteczność.^{83,84}

Ważnym aspektem stosowania SB jest także rosnąca popularność systemów HCLS, które są dostępne na polskim rynku od 2021r. Vetrani i wsp. zaobserwowali, że wśród osób korzystających z HCLS odnotowano szybki wzrost stężenia glukozy we krwi po śniadaniu, osiągający szczyt po zaledwie 1 godzinie od spożycia posiłku.⁸⁷ Stwierdzono ponadto, że dobową wartość TIR jest istotnie skorelowana z TIR osiąganym w godzinach porannych, co skłania do konieczności poświęcenia szczególnej uwagi właściwej kontroli glikemii w tej części dnia.⁸⁷ Nie jest jasne, czy sam system HCLS jest w stanie skompensować efekt super bolusa na hiperglikemię poposiłkową, natomiast dawka insuliny doposiłkowej zwiększona o 50% wydaje się być dobrym rozwiązaniem do śniadania o wysokim IG w tej grupie pacjentów. Teoretycznie system powinien wstrzymać podawanie insuliny podstawowej tak długo, jak to konieczne, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Brak jest natomiast badań dotyczących zastosowania SB u osób korzystających z HCLS.

5. Założenia i cel pracy

Obecnie kluczowym narzędziem oceny skuteczności leczenia cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży jest wskaźnik czasu spędzonego w glikemii docelowej TIR 70-180 mg/dl (3,9–10 mmol/l). Wyższa wartość TIR jest ściśle związana ze zmniejszeniem występowania przewlekłych powikłań cukrzycy i redukcją objawów hiperglikemii oraz hipoglikemii, co ma bezpośredni wpływ na samopoczucie pacjentów, ich funkcjonowanie w szkole oraz codzienne aktywności. Dlatego ocena czynników wpływających na TIR jest kluczowa w skutecznej i spersonalizowanej terapii cukrzycy typu 1 u dzieci.

Produkty o wysokim IG powodują szybki i gwałtowny wzrost stężenia glukozy we krwi. Bez odpowiedniego dostosowania dawek insuliny, dzieci z cukrzycą typu 1 narażone są na występowanie poposiłkowej hiperglikemii, co negatywnie wpływa na ich ogólną kontrolę glikemii i wskaźnik TIR. Wciąż brak jest optymalnego sposobu zapobiegania hiperglikemii poposiłkowej w odniesieniu do produktów o wysokim IG.

Cele badań objętych rozprawą były następujące:

- wyodrębnienie czynników dotyczących sposobu leczenia oraz codziennych nawyków wśród dzieci i młodzieży chorujących na cukrzycę typu 1, które przyczyniają się do wydłużenia TIR,
- ocena, czy Super Bolus jest skuteczną strategią redukcji hiperglikemii poposiłkowej w odniesieniu do produktów o wysokim IG i prowadzi do wydłużenia TIR.

6. Kopie opublikowanych prac

6.1 Kowalczyk-Korcz E, Szypowska A. Factors affecting the prolongation of glycemic time in range among children with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring systems: A case control study. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2024.
<https://doi.org/10.1007/s13410-024-01310-y>



Factors affecting the prolongation of glycemic time in range among children with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring systems: A case control study

Kowalczyk-Korcz Emilia¹ · Szypowska Agnieszka²

Received: 19 June 2023 / Accepted: 5 January 2024
© The Author(s) 2024

Abstract

Background Time in range is a reliable measure of the risk of diabetes complications. High percentage of patients with diabetes fail to achieve the recommended time in range (TIR) target of 70–180 mg/dl (3.9–10 mmol/l) >70%.

Objective This study aimed to identify factors influencing TIR prolongation.

Methods Children aged 1–17 years with >1-year type 1 diabetes (T1D) duration, treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) ≥3 months, using continuous glucose monitoring (CGM) or intermittently scanned CGM (is-CGM) ≥1 month, and with a registration time >70% were included. Data were collected during routine diabetology visits at an outpatient clinic. Insulin pump and CGM or is-CGM reports in the most recent 14 days were recorded using a dedicated software. Legal caregivers were also asked to complete a questionnaire on how the patients use the insulin pump functions and eating habits.

Results A sample of 110 patients was categorized into two groups: those with TIR >70% and TIR ≤70%. TIR >70% group presented with repeated hyperglycemia and a high glycemic variability coefficient of variation. We noted an acceptable hypoglycemia rate (3%), regardless of the TIR value. Patients with TIR >70% predominantly used predictive low glucose suspend system, maintained adequate intervals between insulin delivery and meal consumption, used the “bolus calculator” function, and more frequently created electronic reports.

Conclusions Hyperglycemia and high glycemic variability prevent patients from achieving the target TIR. Advanced features in the CGM systems, premeal insulin bolus, and patients’ involvement in diabetes treatment are the main factors contributing to TIR prolongation.

Keywords Blood glucose self-monitoring · Continuous glucose monitoring system · Type 1 diabetes · Disease management · Therapeutics

Introduction

According to the US Type 1 Diabetes (T1D) Exchange Registry, continuous glucose monitoring (CGM) systems are currently the fastest growing technology for diabetes treatment [1]. Numerous benefits of CGM have been demonstrated; it has led to a reduction in the incidence of hypoglycemia and a decrease in glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels up to 2.05% and reduce glycemic variability [2–4]. The increasing accuracy and advancement of CGM systems and their widespread availability have resulted in new indicators of proper glycemic control [5, 6].

In 2019, Battelino et al. published an international consensus on glycemic targets for patients using the CGM systems (Table 1), which has been accepted by many

✉ Kowalczyk-Korcz Emilia
emilia.kowalczyk@uckwum.pl

Szypowska Agnieszka
agnieszka.szypowska@wum.edu.pl

¹ Department of Pediatric Diabetology and Pediatrics,
Pediatric Teaching Clinical Hospital of the Medical
University of Warsaw, Żwirki i Wigury 63A,
02-091 Warsaw, Poland

² Department of Pediatrics, Medical University of Warsaw,
Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warsaw, Poland

international societies, including the Polish Diabetes Association [6, 7]. The concept of the time spent in the target range of 70–180 mg/dl (3.9–10.0 mmol/l) or the time in range (TIR) warrants special attention. TIR was validated as an outcome measure in clinical trials complementing other components of glycemic control [8]. TIR is strongly associated with the occurrence of vascular complications and peripheral neuropathy [8–11]. Each 10% increase in TIR is associated with a 64% reduction in the risk of retinopathy and a 40% reduction in the risk of microalbuminuria [8]. TIR and HbA1c levels are correlated; each 10% increase in TIR is associated with a 0.6–0.8% decrease in HbA1c levels [8, 12, 13]. However, HbA1c levels may be affected by many conditions that influence the survival of the red blood cells independent of glycemia, including the glycation rates, uremia, pregnancy, smoking, and ethnicity [8]. Therefore, TIR is a more reliable measure of the risk of diabetes complications [13]. High percentage of patients with diabetes fail to achieve the recommended TIR target of >70%. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) obtained data from 1440 participants and demonstrated that a TIR is relatively low among patients with diabetes (52% vs. 31% for intensive vs. conventional treatment, respectively) [9]. Data from the Swedish Childhood Diabetes Registry revealed a mean TIR of 60.8% ($\pm 13.1\%$) [14].

This study aimed to identify factors that influence TIR prolongation, using CGM data among the pediatric population with T1D, on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII).

Materials and Methods

The patients were recruited from the Department of Pediatric Diabetology and the Diabetic Outpatient Clinic at the Clinical Hospital. The study group were children aged 1–17 years with a >1-year T1D duration, treated with CSII ≥ 3 months, used CGM or intermittently scanned CGM (is-CGM) ≥ 1 month, and with registration time >70% (the percentage of time CGM is active, from the last 14 days) [6]. No restrictions were imposed on participation with respect to the type of CGM and is-CGM. Participants used

the following devices: Medtronic Minimed: Guardian™ Sensor 3 with Guardian™ Link 3 transmitter (GL3); Sensor Enlite™ with Guardian™ 2 Link transmitter (GL2) or Guardian™ Connect (GC); Dexcom Inc: Dexcom G6 and Dexcom G5; and Abbott Diabetes Care: Free Style Libre (FSL). The records from the CGM system were registered using the dedicated software.

Polish citizens have equal access to healthcare services provided by the National Health Insurance System and managed by the National Health Fund. Treatment with insulin pumps is available and unpaid for, for children up to 26 years of age with T1D. The patients had access to insulin pumps Medtronic Minimed: Paradigm VEO, G640 and Roche Diabetes Care Accu-Chek Combo, free of charge.

The patients were under constant care at the outpatient clinic and had permanent access to medical assistance. Data were collected during routine clinical visit from January to April 2021. The study flow diagram is presented in Fig. 1. Insulin pump and CGM or is-CGM data were recorded using a dedicated software. CGM metrics were analyzed in the most recent 14 days, as per the recommendations of International Consensus on Time in Range [6, 8]. Moreover, legal caregivers were asked to complete a questionnaire (Appendix 1) on how the patients use the insulin pump functions and eating habits. Severe hypoglycemia was defined as an event with severe cognitive impairment (including coma and convulsions) requiring assistance by another person.

Anthropometric measurements (weight and height) were taken to calculate the body mass index standard deviation score (BMI-SDS), which was calculated using the World Health Organization child growth standards. A blood sample was taken for determining HbA1c levels. The test was performed at the hospital laboratory using a high-performance liquid chromatography (D-10 Hemoglobin Testing System, Bio-Rad Laboratories, USA) at a nondiabetic range of 4.1–6.4% (21–46 mmol/mol).

Statistical analysis

The sample of 110 patients was grouped into two categories: those with TIR >70% (study group, $n = 50$) and those with TIR $\leq 70\%$ (control group, $n = 60$). Nominal variables were

Table 1 Glycemic targets for patients using CGM systems

	Time in range (TIR)	Time below range (TBR)		Time above range (TAR)	
Target values	70–180 mg/dl (3.9–10 mmol/l)	<70 mg/dl (<3.9 mmol/l)	<54 mg/dl (<3.0 mmol/l)	>180 mg/dl (>10.0 mmol/l)	>250 mg/dl (>13.9 mmol/l)
Percent of readings [%]	>70%	<4%	<1%	<25%	<5%
Daily time	>16 h 48 min	<1 h	<15 min	<6 h	<1 h 12 min

CGM continuous glucose monitoring, *h* hour, *min* minutes

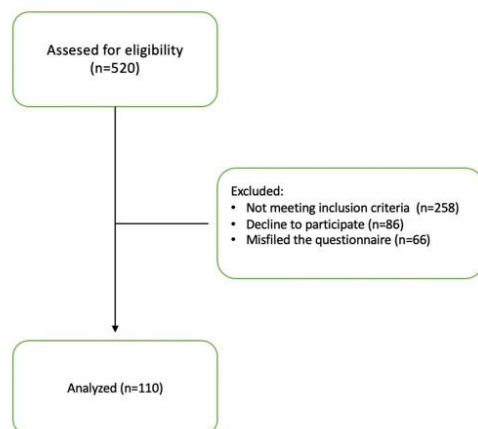


Fig. 1 The study flow diagram

presented as frequencies and percentages. Numeric variables were described using basic descriptive statistics, depending on the distribution (for those with normally distributed variables, mean \pm standard deviation were reported; for other distributions, the median along with the first and third quartiles are reported). The normality of variable distribution as well as skewness and kurtosis were verified using Shapiro-Wilk's test. Homogeneity of variance was checked using Levene's test.

Groups were compared using Pearson's chi-square test, or Fisher's exact test in case of categorical variables. For assessing group similarity with numeric variables, the independent Student *t*-test, independent Welch's *t*-test, or Mann-Whitney *U* test were used, as appropriate. Assessment of group differences was additionally described using mean/median difference or risk ratio, with 95% confidence intervals (CIs).

Univariate logistic regression analyses were run for all variables to assess the impact of each factor on the risk of not exceeding 70% TIR. An additional multivariate logistic regression analysis was executed and presented to describe the simultaneous impact of selected variables. The variables were selected based on the significance level reached in the univariate model as well as the relationship between variables. Model quality assessment included chi-square test, Hosmer and Lemeshow goodness of fit (GOF) test, and R^2 Nagelkerke as well as variance inflation factor (VIF) measures. All calculations were conducted assuming 0.05 significance level and run using R software, version 4.1.2 [15].

Univariate logistic regression analyses were performed for all independent variables separately. Odds ratios (ORs) and their 95% CIs were presented to determine the odds of

patients' TIR not exceeding the level of 70%. In the second step, a multivariate model including selected variables was built. Variables included in the second step were selected based on the significance level in the univariate models and on the relationships between the variables.

Results

Characteristic of the group

The sample of 110 patients was grouped into study and control groups with TIR >70% (study group, $n = 50$) and TIR \leq 70% (control group, $n = 60$), respectively; both the groups had an equal sex distribution (50.0% each) and all participants were of Caucasian descent. Average age at diagnosis in the cohort was 7.06 ± 3.74 years, with no statistical difference between groups ($p = 0.057$). Significant difference occurred in the duration of the disease ($p = 0.002$), which was 3 years (median = 3.19) in the study group and 4 years (median = 4.34) in control group (median difference, MD = -1.15 , 95% CIs [-2.58 ; -0.15], $p = 0.002$). Characteristic of the analyzed groups is presented in Table 2.

Patients had CSII implemented just after diabetes diagnosis without differences between groups ($p = 0.324$). Medtronic Paradigm VEO (49.1%) was the most common type of insulin pump used. There was no difference in insulin types ($p = 0.224$) but infusion set type differed significantly between groups ($p = 0.014$). Ninety-degree teflon cannulas were used by majority of the participants in the study group (72.0%). Majority of the patients (78.2%) reported exchanging the infusion set every 3 days. There was no statistical difference between the frequency of replacement of infusion sets between the two groups ($p = 0.559$). Median time of CGM system usage was 763.50 days and did not differ between the groups ($p = 0.318$). However, the groups used different types of CGM ($p = 0.022$). In the study group, most of the patients used GL3 (32.0%); in the control group, more than half (60.0%) the patients used FSL.

There was a significant difference ($p = 0.018$) between the study group (74.0%) and the control group (50%) in the number of patients who generated electronic reports based on CGM and insulin pump data in a domestic environment. Those who were unable to create electronic reports at home had 56% higher chance of being in TIR \leq 70% group (RR = 1.56, 95% CIs = [1.12; 2.17]). The study group patients were more likely to use the "bolus calculator" function (56.0% vs. 33.3%, respectively). The lack of function usage tended to increase the chances of lower TIR by 55% (RR = 1.55, 95% CIs = [1.06; 2.27]). There was no difference in the proportion of patients counting their carbohydrate and fat-protein units (FPU) between the two groups ($p = 0.374$ and $p = 0.371$, respectively). Carbohydrate exchanges were

Table 2 Characteristics of the analyzed group

Variable	Total	TIR > 70%	TIR ≤ 70%	MD ⁵ /RR ⁶ (95% CI)	<i>p</i>
<i>N</i>	110	50	60		
Sex, <i>n</i> (%)					
Girl	55 (50.0%)	23 (46.0%)	32 (53.3%)	Reference	0.566 ⁴
Boy	55 (50.0%)	27 (54.0%)	28 (46.7%)	0.88 (0.62; 1.23) ⁷	
Age, years, mean ± SD	11.96 ± 3.73	11.70 ± 3.56	12.18 ± 3.89	−0.48 (−1.9; 0.94) ⁶	0.504 ¹
BMI Z-score, mean ± SD	0.46 ± 1.03	0.63 ± 1.13	0.33 ± 0.93	0.30 (−0.09; 0.69) ⁶	0.131 ¹
Age (diagnosis), years, mean ± SD	7.06 ± 3.74	7.81 ± 3.80	6.44 ± 3.61	1.36 (−0.04; 2.77) ⁶	0.057 ¹
Disease duration, days, median (Q1; Q3)	1430 (827.75; 2382.75)	1164.50 (634.25; 1567.25)	1583.50 (1188.75; 2975.25)	−419.00 (−960.50; −57.50) ⁶	0.002 ³
Disease duration, years, median (Q1; Q3)	3.92 (2.27; 6.53)	3.19 (1.74; 4.29)	4.34 (3.26; 8.15)	−1.15 (−2.58; −0.15) ⁶	0.002 ³
Time from diagnosis to pump set up, days, median (Q1; Q3)	10.00 (7.00; 56.00)	12.00 (7.00; 56.00)	9.00 (7; 38.5.00)	3.00 (−2.00; 7.50) ⁶	0.324 ³
Insulin pump type, <i>n</i> (%)					
Accu-Chek® Spirit Combo	21 (19.1%)	8 (16.0%)	13 (21.7%)	Reference	0.168 ⁴
MiniMed® PARA-DIGM VEO™	54 (49.1%)	21 (42.0%)	33 (55.0%)	0.99 (0.66; 1.47) ⁷	
MiniMed® 640G	34 (30.9%)	20 (40.0%)	14 (23.3%)	0.67 (0.39; 1.12) ⁷	
OmniPod®	1 (0.9%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	–	
Insulin type, <i>n</i> (%)					
NovoRapid, aspart, Novo Nordisk	35 (31.8%)	16 (32.0%)	19 (31.7%)	Reference	0.224 ⁴
Fiasp, faster insulin aspart, Novo Nordisk	26 (23.6%)	12 (24.0%)	14 (23.3%)	0.99 (0.62; 1.58) ⁷	
Apidra, insulin glulisine, Sanofi-Aventis	13 (11.8%)	8 (16.0%)	5 (8.3%)	0.71 (0.33; 1.50) ⁷	
Humalog, insulin lispro, Eli Lilly	21 (19.1%)	11 (22.0%)	10 (16.7%)	0.88 (0.51; 1.51) ⁷	
Liprolog, insulin lispro, Eli Lilly	15 (13.6%)	3 (6.0%)	12 (20.0%)	1.47 (0.99; 2.19) ⁷	
Infusion set type, <i>n</i> (%)					
Teflon cannulas 90°	65 (59.1%)	36 (72.0%)	29 (48.3%)	Reference	0.014 ⁵
Teflon angular cannulas 30–45°	7 (6.4%)	2 (4.0%)	5 (8.3%)	1.60 (0.93; 2.75) ⁷	
Steel cannulas	36 (32.7%)	10 (20.0%)	26 (43.3%)	1.62 (1.15; 2.27) ⁷	
OmniPod	1 (0.9%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	–	
Various	1 (0.9%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	–	
Infusion set change, <i>n</i> (%)					
Every 2 days	6 (5.5%)	4 (8.0%)	2 (3.3%)	Reference	0.559 ⁵
Every 3 days	86 (78.2%)	39 (78.0%)	47 (78.3%)	1.64 (0.52; 5.17) ⁷	
Every 4 days	16 (14.5%)	7 (14.0%)	9 (15%)	1.69 (0.50; 5.67) ⁷	
Every 5 or more days	2 (1.8%)	0 (0.0%)	2 (3.3%)	3.00 (0.97; 9.30) ⁷	
Length of CGM usage, days, median (Q1; Q3)	763.50 (430.00; 1171.75)	665.00 (411.25; 1105.00)	784.50 (463.50; 1217.25)	−119.50 (−300.00; 153.77) ⁷	0.318 ³
CGM type, <i>n</i> (%)					

Table 2 (continued)

Variable	Total	TIR > 70%	TIR ≤ 70%	MD ⁵ /RR ⁶ (95% CI)	<i>p</i>
Dexcom 6	9 (8.2%)	7 (14.0%)	2 (3.3%)	Reference	0.022 ⁵
Dexcom 5	4 (3.6%)	2 (4.0%)	2 (3.3%)	2.25 (0.47; 10.78) ⁷	
Guardian™ Link 3 Transmitter and Guardian™	28 (25.5%)	16 (32.0%)	12 (20.0%)	1.93 (0.53; 7.04) ⁷	
Free Style Libre	51 (46.4%)	15 (30.0%)	36 (60.0%)	3.18 (0.92; 10.92) ⁷	
Mini Link 2 Transmitter and Enlite™ Sensor	14 (12.7%)	7 (14.0%)	7 (11.7%)	2.25 (0.60; 8.51) ⁷	
Guardian Connect	4 (3.6%)	3 (6.0%)	1 (1.7%)	1.12 (0.14; 9.11) ⁷	
Creating electronic reports in domestic environment, <i>n</i> (%)					
Yes	67 (60.9%)	37 (74.0%)	30 (50.0%)	Reference	0.018 ⁴
No	43 (39.1%)	13 (26.0%)	30 (50.0%)	1.56 (1.12; 2.17) ⁷	
Bolus calculator function, <i>n</i> (%)					
Yes	48 (43.6%)	28 (56.0%)	20 (33.3%)	Reference	0.028 ⁴
No	62 (56.4%)	22 (44.0%)	40 (66.7%)	1.55 (1.06; 2.27) ⁷	
Carbohydrate exchanges counting, <i>n</i> (%)					
Yes	105 (95.5%)	49 (98.0%)	56 (93.3%)	Reference	0.374 ⁵
No	5 (4.5%)	1 (2.0%)	4 (6.7%)	1.50 (0.93; 2.41) ⁷	
Protein-fat units counting, <i>n</i> (%)					
Yes	62 (56.4%)	31 (62.0%)	31 (51.7%)	Reference	0.371 ⁴
No	48 (43.6%)	19 (38.0%)	29 (48.3%)	1.21 (0.86; 1.69) ⁷	
Insulin/meal latency, <i>n</i> (%)					
Yes	63 (57.3%)	38 (76.0%)	25 (41.7%)	Reference	0.001 ⁴
No	47 (42.7%)	12 (24.0%)	35 (58.3%)	1.88 (1.33; 2.66) ⁷	
Insulin/meal latency (time), <i>n</i> (%)					
0 min	47 (42.7%)	11 (22.0%)	36 (60.0%)	Reference	<0.001 ⁴
5 min	16 (14.5%)	9 (18.0%)	7 (11.7%)	0.57 (0.32; 1.02) ⁷	
10 min	18 (16.4%)	14 (28.0%)	4 (6.7%)	0.29 (0.12; 0.70) ⁷	
15 min or more	29 (26.4%)	16 (32.0%)	13 (21.7%)	0.59 (0.38; 0.90) ⁷	
DKA, <i>n</i> (%)					
Yes	31 (28.2%)	15 (30.0%)	16 (26.7%)	Reference	0.862 ⁴
No	79 (71.8%)	35 (70.0%)	44 (73.3%)	1.08 (0.73; 1.60) ⁷	
Severe hypoglycemia, <i>n</i> (%)					
Yes	16 (14.5%)	4 (8.0%)	12 (20.0%)	Reference	0.132 ⁴
No	94 (85.5%)	46 (92.0%)	48 (80.0%)	0.68 (0.48; 0.96) ⁷	
Complications, <i>n</i> (%)					
Yes (retinopathy)	1 (0.9%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	–	0.455 ⁵
No	109 (99.1%)	49 (98.0%)	60 (100.0%)	–	
HbA1c, %, mean ± SD, mmol/mol	7.08 ± 0.96	6.36 ± 0.46	7.67 ± 0.86	–1.31 (–1.56; –1.05) ⁶	<0.001 ²
AVG glycemia, mg/dl, median (Q1; Q3)	147.50 (131.5; 164.00)	133.50 (124.00; 139.00)	162.50 (152.75; 183.25)	–29.00 (–38.00; –21.50) ⁶	<0.001 ³

Table 2 (continued)

Variable	Total	TIR > 70%	TIR ≤ 70%	MD ⁶ /RR ⁷ (95% CI)	<i>p</i>
CV, %, mean ± SD	36.06 ± 7.64	31.16 ± 4.67	40.13 ± 7.25	-8.97 (-11.25; -6.70) ⁶	<0.001 ²
TIR, %, mean ± SD	67.76 ± 17.35	82.97 ± 7.38	55.08 ± 12.30	27.89 (24.12; 31.66) ⁶	<0.001 ²
TAR180, %, mean ± SD	19.27 ± 9.66	11.75 ± 6.36	25.53 ± 7.15	-13.78 (-16.36; -11.20) ⁶	<0.001 ¹
TAR250, median (Q1; Q3)	5.00 (1.00; 11.00)	1.00 (0.00; 2.00)	11.00 (7.00; 19.00)	-10.00 (-15.00; -8.00) ⁶	<0.001 ³
TBR70, %, median (Q1; Q3)	3.00 (2.00; 5.00)	3.00 (2.00; 5.00)	3.00 (1.00; 5.25)	0.00 (-2.00; 1.00) ⁶	0.880 ³
TBR54, %, median (Q1; Q3)	1.00 (0.00; 1.00)	0.00 (0.00; 1.00)	1.00 (0.00; 2.25)	-1.00 (-1.00; -0.50) ⁶	0.036 ³
TDD, IU/kg, mean ± SD	0.78 ± 0.23	0.71 ± 0.20	0.83 ± 0.24	-0.12 (-0.20; -0.03) ⁶	0.007 ¹
Base/kg, IU/kg, mean ± SD	0.29 ± 0.12	0.25 ± 0.12	0.32 ± 0.12	-0.07 (-0.11; -0.02) ⁶	0.005 ¹
Base/TDD, mean ± SD	0.37 ± 0.12	0.35 ± 0.12	0.38 ± 0.11	-0.03 (-0.08; 0.01) ⁶	0.153 ¹

AVG average, DKA diabetic ketoacidosis, TIR time in range, TAR180 time above range >180 mg/dl ≤ 250 mg/dl, TAR250 time over 250 mg/dl, TBR70 time below 70 mg/dl ≥ 54 mg/dl, TBR54 time below 54 mg/dl, TDD total daily dose of insulin, CV coefficient of variation, IU international unit, SD standard deviation, Q1 first quartile, Q3 third quartile. Group comparisons executed with independent *t*-Student test¹, independent *t*-Welch test², Mann-Whitney *U* test³, chi-square Pearson's test⁴ or exact Fisher test⁵. MD⁶ mean or median difference (TIR ≤ 70% vs. TIR > 70%) with 95% confidence interval, RR⁷ relative risk with 95% confidence interval

calculated by almost all patients (95.5%), while FPU were considered by more than half of them (56.4%).

The patients in the study group were more disciplined with regard to the latency period between insulin delivery and meal consumption (72.0%), when compared to the control group (41.7%, *p* < 0.001). Not maintaining a latency period between insulin delivery and meal consumption was correlated with an 88% higher chance of not reaching the 70% TIR level (RR = 1.88, 95% CIs = [1.33; 2.66], *p* = 0.001). Diabetic ketoacidosis (DKA) and severe hypoglycemic episodes were rare in both groups with no differences.

Data from CGM, except for time below the <70 mg/dl range, differed significantly between groups. Average glucose was higher in the control group and the difference ranged from MD = -1.00, 95% CIs [-1.00; -0.50], *p* = 0.036 for time spent below target glycemia (TBR, time below range) <54 mg/dl to MD = -13.78, 95% CIs [-16.36; -11.20], *p* < 0.001 for time spent above the target blood glucose level (TAR) >180 mg/dl. The total daily dose of insulin per kilogram (TDD) was significantly different between the two groups (MD = -0.12, 95% CIs [-0.20; -0.03], *p* = 0.007). Also, the level of basal insulin rate (BIR) per kilogram differed between the groups (MD = -0.07, 95% CIs [-0.11; -0.02], *p* = 0.005).

Logistic regression results

The longer disease duration is correlated with the worse TIR and one additional year increased the risk of not reaching 70% TIR by 20% (OR = 1.20, 95% CIs [1.06; 1.37], *p*

= 0.007). Use of metal cannulas increased the risk of TIR ≤70% by three times, compared to usage of 90° teflon infusion sets (OR = 3.23, 95% CIs [1.37; 8.04], *p* = 0.009). The lack of both domestic report generation and usage of "bolus calculator" function almost tripled the risk of TIR ≤70% (OR = 2.85, 95% CIs [1.29; 6.55], *p* = 0.011 and OR = 2.55, 95% CIs [1.18; 5.60], *p* = 0.018, respectively). Lack of keeping a latency period between insulin delivery and meal consumption increased the risk by four times (OR = 4.43, 95% CIs [1.98; 10.45], *p* < 0.001). The HbA1c levels had a strong impact on the risk, with a 1% increase in HbA1c levels relating to a 161 times higher risk (OR = 161.93, 95% CIs [27.14; 1852.76], *p* < 0.001). Analyzing the CGM data, the strongest impact on the risk was noted for TAR >250 mg/dl; for every 1 pp rise, the risk increased four times (OR = 3.89, 95% CIs [2.31; 9.20], *p* < 0.001). Additionally, there was a significant risk of having a TIR ≤70% when both TDD and BIR increased with an impact of 11 and 101 times, respectively (TDD: OR = 11.75, 95% CIs [2.00 to 82.70], *p* = 0.009, BIR: OR = 101.08, 95% CIs [3.93; 3443.02], *p* = 0.007).

The multivariate model verified the simultaneous impact of HbA1c levels and different latency period categories on the risk of TIR ≤70%. The model identified high impact of additional 1 pp of HbA1c and the risk increased 278 times (OR = 278.81, 95% CIs [35.56 to 4915.73], *p* < 0.001). Further, maintaining a latency period of 5 or 10 min between insulin delivery and meal consumption reduced the risk by 95% (vs. not waiting). These showed OR = 0.05, 95% CIs [0.00 to 0.37], *p* = 0.007 for 5 min latency and OR =

0.05, 95% CIs [0.00 to 0.60], $p = 0.036$ for 10 min latency (Appendix 2).

Discussion

This study attempted to identify factors that contributed to prolonged TIR in children and adolescents using CSII. We found that the main problem of patients not achieving the >70% target range included repeated hyperglycemia and high glycemic variability defined by coefficient of variation (CV). Participants achieving TIR >70% predominantly used predictive low glucose suspend systems, maintained adequate interval between insulin delivery and meal consumption, used bolus calculator, and more frequently created electronic reports. Moreover, in this group, we observed lower daily and basal insulin requirements.

Furthermore, disease duration >3 years in our study participants lowered the probability of exceeding 70% TIR, and one additional year of diabetes duration increased the risk by 20%. The diabetes duration in the group was not long (median, 3 and 4 years for study and control groups, respectively) and the whole cohort had good metabolic control as assessed by HbA1c levels (median 7.08%; 54 mmol/mol). The possible reason for this trend is the effect of the patients' age (median age, 12 years); when they become adolescents, the glycemic control worsens compared to childhood. Adolescents have the highest glycemic variability and poorest metabolic control (especially those aged 13–18 years) [16, 17].

We found no differences between the insulin analogs used by the study participants. There is a huge interest now on faster acting insulin analogs. As demonstrated, faster acting insulin aspart (faster aspart) used in children prolonged TIR (38% vs. 50%) and is more effective than insulin aspart in reducing postprandial hyperglycemia during the first and second hour after consuming a meal [18, 19]. We did not note in our study group that more participants used faster aspart. We also found no influence of the type of insulin pump on the TIR.

Previous studies have not reported differences between steel and teflon infusion sets in their function over 7 days [20]. In this study, we found that teflon cannulas correlated with better TIR. The possible cause of the observed trend is the predominant use of teflon cannulas in our diabetology center, thus making them the first choice for most patients.

The general rule concerning length of use is 2 and 3 days for steel and teflon infusion sets, respectively [21, 22]. Our study participants declared changing their infusion sets regularly (78.2% declared every 3-day exchange), without differences between the two groups.

We recruited participants who used both types of CGM: real-time CGM (RT-CGM) and is-CGM. Some RT-CGMs

work with insulin pump and have the following additional features: predictive low glucose suspend (PLGS) or low glucose suspend (LGS), that influence metabolic control. Among our study group, patients with TIR >70% predominantly used the PLGS system (GL3). We noted that not all participants who had the opportunity of using PLGS system took advantage of it. Thirty-four participants (in both groups) used Medtronic G640 insulin pump, but only 28 used compatible CGM system (GL3) with PLGS function. The possible cause of that is dissatisfaction with the CGM system due to inaccurate blood glucose measurements, need for calibration, and/or lack of mobile phone application. We observe that parents having younger children prefer the CGM system with a mobile phone application to manage diabetes remotely as it increases their sense of security. There is high quality evidence that PLGS leads to decreased time spent in hypoglycemia and nocturnal hypoglycemia, with no increase in the mean blood glucose concentration and hyperglycemia episodes [23–25].

Participants in the study group were more likely to calculate the insulin dose using “bolus calculator,” an available feature of automated bolus calculation in most insulin pumps. Adult user data indicates that the use of a “bolus calculator” improved HbA1c levels, mean blood glucose levels, and glucose variability [26, 27]. On the other hand, a randomized controlled trial in a pediatric group did not reveal any additional effect of “bolus calculator” use with regard to HbA1c levels, postprandial blood glucose values, or other study outcomes [26].

The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) recommends carbohydrate counting from the onset of diabetes, because it is correlated with improved glycemic control and quality of life among both adults and adolescents [28]. There are few methods of calculating carbohydrate, but research found no evidence to suggest that one particular method is superior to another [28]. In our diabetology center, during the first hospitalization, patients use 10 g carbohydrate portions and are introduced to carbohydrate counting and insulin dose calculations by using an individualized insulin-to-carbohydrate ratio. It is worth emphasizing that almost all study participants declared that they were counting carbohydrates (95.5%). Some patients in our center count also FPU because those macronutrients (fat and protein) lead to delayed hyperglycemia (up to 3–6 h after the meal) [29]. Usually, patients count that 1 FPU equals 100 kcal of fat or protein and requires the same amount of insulin (as an extended bolus) as 10 g of carbohydrates [29]. Over half (56.4%) of the participants declared that they counted FPU, without any differences between the two groups.

The timing of insulin bolus plays a crucial role in achieving stable glycemic values and long TIR. The recommended insulin timing is 15–20 min before meal consumption [28, 30]. Previous studies revealed that rapid-acting insulin

analogues before meals as opposed to after meals reduce postprandial glycemia by almost 30% [30]. We found also that participants in the study group were more disciplined with regard to maintaining a latency period between insulin delivery and meal consumption (72.0%) than participants in the control group.

We observed significantly higher insulin doses for both total daily dose and basal insulin dose among participants with poor metabolic control (TIR \leq 70% group). Previous studies clearly indicate that uncontrolled glycemia (chronic hyperglycemia) is a risk factor of insulin resistance [29]. Interestingly, the study participants' insulin requirements are still being recommended by ISPAD at ranges of 0.7 to 1.0 IU/kg/day [29]. During puberty, the requirements may increase even up to 2 U/kg/day [29]. The study and control group patients required about 0.71 and 0.83 IU/kg/day, respectively.

Appropriate disease self-management is a crucial factor affecting good metabolic control in diabetes. Hence, it was not surprising that creating electronic reports for glycemic trends and insulin requirements using a dedicated platform in a domestic environment was related with longer TIR. Considering recent advancements in diabetes due to the use of technology such as smartphone applications and telemedicine, there is significant opportunity to achieve better patients' involvement in diabetes self-management and subsequently improve metabolic control and possibly ease the disease burden.

Conclusions

Maintaining an adequate interval between insulin delivery and meal consumption, usage of PLGS system with CSII, usage of "bolus calculator" function, and patients' involvement in the diabetes treatment (generating electronic reports in a domestic environment) may be the factors contributing to prolonged TIR.

Patients with shorter TIR have a higher insulin requirement.

Hyperglycemia and high glycemic variability are the main problems preventing patients from achieving the goal of treatment of TIR $>$ 70%.

Patients using CGM systems achieved an acceptable rate of hypoglycemia, regardless of the achieved TIR values.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s13410-024-01310-y>.

Author Contribution All authors contributed to the study conception and design. EK-K collected, analyzed and interpreted the data, and developed the first draft of the manuscript. AS conceptualized the

study, coordinated the data collection process, and approved the final draft of the manuscript.

Data Availability Data available on request.

Declarations

Ethics approval The study was conducted in accordance with the ethical standards and principles of the Declaration of Helsinki, as revised in 2013. The Ethics Committee of the Medical University of Warsaw approved the study (KB/215/2020).

Consent to participate Written informed consent was obtained from the legal guardians and participants $>$ 16 years of age. Verbal informed consent was obtained from all the participants.

Competing interests The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21:66–72. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0384>.
2. De Block C, Manuel-Y-Keenoy B, Van Gaal L. A review of current evidence with continuous glucose monitoring in patients with diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2:718–27. <https://doi.org/10.1177/193229680800200426>.
3. Rodbard D. Continuous glucose monitoring: a review of recent studies demonstrating improved glycemic outcomes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19:S25–37. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0035>.
4. Dove K, Cargnelutti K, Sturm A, et al. Continuous glucose monitoring use and glucose variability in pre-school children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;147:76–80. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.10.005>.
5. Bellido V, Pinés-Corrales PJ, Villar-Taibo R, et al. Time-in-range for monitoring glucose control: is it time for a change? *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;177: 108917. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108917>.
6. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42:1593–603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>.
7. Araszkievicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A et al. Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetol*. 2020;91:790:2020.
8. Gabbay MAL, Rodacki M, Calliari LE, et al. Time in range: a new parameter to evaluate blood glucose control in patients with

- diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:22. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00529-z>.
9. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care*. 2019;42:400–5. <https://doi.org/10.2337/dc18-1444>.
 10. Lu J, Ma X, Shen Y, et al. Time in range is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22:72–8. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0251>.
 11. Mayeda L, Katz R, Ahmad I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8:1–8. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000991>.
 12. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13:614–26. <https://doi.org/10.1177/1932296818822496>.
 13. Hirsch IB, Welsh JB, Calhoun P, et al. Associations between HbA1c and continuous glucose monitoring-derived glycaemic variables. *Diabet Med*. 2019;36:1637–42. <https://doi.org/10.1111/dme.14065>.
 14. Petersson J, Åkesson K, Sundberg F, et al. Translating glycated hemoglobin A1c into time spent in glucose target range: a multicenter study. *Pediatr Diabetes*. 2019;20:339–44. <https://doi.org/10.1111/peidi.12817>.
 15. Hornik K and the R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://cran.r-project.org/doc/FAQ/R-FAQ.html>
 16. Gill A, Gothard MD, Briggs Early K. Glycemic outcomes among rural patients in the type 1 diabetes T1D exchange registry, January 2016–March 2018: a cross-sectional cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10:e002564. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002564>.
 17. Beck RW, Miller KM, Foster NC. The T1D exchange clinic network and registry: 10 years of enlightenment on the state of type 1 diabetes in the United States. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21:310–2. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0129>.
 18. Costa C, Linhares MI, Bastos F et al. Effect of ultra-rapid insulin aspart on glycemic control in children with type 1 diabetes: the experience of a Portuguese tertiary centre. *Diabetol Int*. 2022;1-7. <https://doi.org/10.1007/s13340-021-00565-8>
 19. Fath M, Danne T, Biester T, et al. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2017;18:903–10. <https://doi.org/10.1111/peidi.12506>.
 20. Patel PJ, Benasi K, Ferrari G, et al. Randomized trial of infusion set function: steel versus teflon. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16:15–9. <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0119>.
 21. Heinemann L. Insulin infusion sets: a critical reappraisal. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18:327–33. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0013>.
 22. Schmid V, Hohberg C, Borchert M, et al. Pilot study for assessment of optimal frequency for changing catheters in insulin pump therapy - trouble starts on day 3. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4:976–82. <https://doi.org/10.1177/193229681000400429>.
 23. Alotaibi A, Al Khalifah R, McAssey K. The efficacy and safety of insulin pump therapy with predictive low glucose suspend feature in decreasing hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes*. 2020;21:1256–67. <https://doi.org/10.1111/peidi.13088>.
 24. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, et al. Predictive low-glucose suspend reduces hypoglycemia in adults, adolescents, and children with type 1 diabetes in an at-home randomized crossover study: results of the PROLOG trial. *Diabetes Care*. 2018;41:2155–61. <https://doi.org/10.2337/dc18-0771>.
 25. Biester T, Kordonouri O, Holder M, et al. 'Let the algorithm do the work': reduction of hypoglycemia using sensor-augmented pump therapy with predictive insulin suspension (SmartGuard) in pediatric type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19:73–182. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0349>.
 26. Schmidt S, Nørgaard K. Bolus calculators. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8:1035–41. <https://doi.org/10.1177/1932296814532906>.
 27. Van Meijel LA, van den Heuvel-Bens SP, Zimmerman LJ, et al. Effect of automated bolus calculation on glucose variability and quality of life in patients with type 1 diabetes on CSII treatment. *Clin Ther*. 2018;40:862–71. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.02.004>.
 28. Smart CE, Annan F, Higgins LA, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:136–54. <https://doi.org/10.1111/peidi.12738>.
 29. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:115–35. <https://doi.org/10.1111/peidi.12718>.
 30. Slattey D, Amiel SA, Choudhary P. Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review. *Diabet Med*. 2018;35:306–16. <https://doi.org/10.1111/dme.13525>.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

6.2 Kowalczyk E., Dzygało K., Szypowska, A. Super Bolus: a remedy for a high glycemic index meal in children with type 1 diabetes on insulin pump therapy?—study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2022, 23, 240.
<https://doi.org/10.1186/s13063-022-06173-4>

STUDY PROTOCOL

Open Access

Super Bolus: a remedy for a high glycemic index meal in children with type 1 diabetes on insulin pump therapy?—study protocol for a randomized controlled trial



Emilia Kowalczyk^{1*}, Katarzyna Dzygala¹ and Agnieszka Szypowska²

Abstract

Background: Postprandial hyperglycemia (PPH) is a common clinical problem among patients with type 1 diabetes (T1D), which is related to high glycemic index (h-GI) meals. The main problem is linked to high, sharp glycemic spikes following hypoglycemia after h-GI meal consumption. There is a lack of effective and satisfactory solutions for insulin dose adjustment to cover an h-GI meal. The goal of this research was to determine whether a Super Bolus is an effective strategy to prevent PPH and late hypoglycemia after an h-GI meal compared to a Normal Bolus.

Methods: A total of 72 children aged 10–18 years with T1D for at least 1 year and treated with continuous subcutaneous insulin infusion for more than 3 months will be enrolled in a double-blind, randomized, crossover clinical trial. The participants will eat a h-GI breakfast for the two following days and receive a prandial insulin bolus in the form of a Super Bolus 1 day and a Normal Bolus the next day. The glucose level 90 min after the administration of the prandial bolus will be the primary outcome measure. The secondary endpoints will refer to the glucose levels at 30, 60, 120, 150, and 180 min postprandially, the area under the blood glucose curve within 180 min postprandially, peak glucose level and the time to peak glucose level, glycemic rise, the mean amplitude of glycemic excursions, and the number of hypoglycemia episodes.

Discussion: There are still few known clinical studies on this type of bolus. A Super Bolus is defined as a 50% increase in prandial insulin dose compared to the dose calculated based on the individualized patient's insulin-carbohydrate ratio and a simultaneous suspension of basal insulin for 2 h. Our patients reported the best experience with such a combination. A comprehensive and effective solution to this frequent clinical difficulty of PPH after an h-GI meal has not yet been found. The problem is known and important, and the presented solution is innovative and easy to apply in everyday life.

Trial registration: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04019821) NCT04019821

Keywords: Super Bolus, High glycemic index, Postprandial hyperglycemia

* Correspondence: emiliakowalczyk@uckwum.pl

¹Department of Pediatric Diabetology and Pediatrics, Pediatric Teaching Clinical Hospital of the Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2022 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Many medical reports, together with our clinical practice, indicate that postprandial hyperglycemia (PPH) is an everyday struggle for people with type 1 diabetes mellitus (T1D), even when metabolic control seems to be adequate based on HbA1c levels. However, the definition of PPH is still not clear or reproducible. The American Diabetes Association (ADA) does not differentiate post-meal norms. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) established post-meal norms at a level above 162 mg/dl (9 mmol/l), whereas the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) establishes them above 180 mg/dl (10 mmol/l) [1].

The glycaemic peak is a common consequence of ingesting carbohydrate-rich meals [2]. To achieve the postprandial glycaemic target, carbohydrate (CHO) counting can be a crucial factor [3–6]. A single mealtime insulin dose will cover a range of CHO amounts, with the insulin dose calculated for a meal containing 60 g CHO covering 10 g variations in CHO quantity (50–70 g) [7]. Interestingly, the postprandial glycaemic peak rises with increasing CHO intake in a range of 20–80 g of CHOs, but meals containing over 80 g do not cause a greater glycaemic peak and instead cause prolonged hyperglycemia [8, 9]. PPH is most often preceded by high glycaemic index (h-GI) meals, which causes great glycaemic variability, leading to a fast hyperglycemia increase followed by the rapid decline of glucose levels [10–14]. The area under the blood glucose curve (AUC) is 20% larger after the h-GI meal containing the same amount of CHOs compared to a low glycaemic index (l-GI) meal [13]. It was also proved that in T1D patients, CHO-based meals caused an increase in the blood glucose level peak within 60–90 min with variations among individuals [10, 11, 15]. PPH and rapid and large glycaemic fluctuations are adverse prognostic factors and are related to the development of cardiovascular complications, enhancement of oxidative stress, retinopathy, and certain types of cancers [5, 16]. Furthermore, a correlation between poor glycaemic control and negative psychological outcomes, such as depressive symptoms, has been reported in teenagers (10–16 years) [17]. Although it is indicated that patients with T1D should consume l-GI products, the recommendation is rarely followed, especially in the pediatric population [18, 19].

One of the most important goals of T1D treatment is to imitate physiological insulin secretion as closely as possible, thereby maintaining blood glucose levels within the normal range. Previous studies have shown that early preprandial rapid-acting insulin analog administration up to 15–20 min before a meal resulted in lower postprandial glucose excursions compared to 30 min, taken directly at the start of eating [20, 21]. This strategy

resulted in a lower rate of PPH without an increased risk of hypoglycemia. Other strategies, such as an additional dose of insulin, were also considered as a possible solution to the h-GI meal issue. Previous studies showed that a 30% increase in the insulin dose led to lower postprandial glycaemia and did not cause a higher incidence of hyperglycemia episodes, but the frequency of hyperglycemia remained high [22]. Over the last few years, the idea of “Super Bolus” as a potential solution to the h-GI meal problem has been observed and practiced by some patients every day. This type of bolus is not clearly and unequivocally defined. The general establishment of a bolus is related to the removal of basal insulin and boosting of prandial insulin [23].

The proposed solution of Super Bolus is a combination of two components:

1. An increased dose of prandial insulin (50%) for the quick coverage of h-GI meals

2. Basal insulin was stopped during the following 2–4 h to account for the increased levels of active insulin in circulation after intake of the bolus to prevent hypoglycemia.

There is a lack of clinical studies concerning this type of bolus, and the available literature only refers to *in-silico* studies and clinical practice [23, 24]. A comprehensive and effective solution to this important clinical problem presented above, which is frequent especially in the pediatric population, has not yet been established. This study aimed to determine whether Super Bolus is more effective than Normal Bolus in preventing PPH and avoiding late hypoglycemia after an h-GI meal in children with T1D treated with continuous subcutaneous insulin infusion.

Methods

Trial design

This study was designed as a randomized, double-blind, crossover study with an allocation ratio of 1:1. The trial was registered at [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT04019821) before the inclusion of the first patient. Any important changes in the protocol are introduced.

Study settings and participants

The participants will be recruited from the Department of Pediatric Diabetology and Pediatrics at the Pediatric Teaching Clinical Hospital, Medical University of Warsaw, Poland. In case of a low recruitment rate, the Diabetic Outpatient Clinic, Pediatric Teaching Clinical Hospital, Medical University of Warsaw, Poland, would also be a reliable source of participants. The hospital is a tertiary referral center that provides medical care for more than 1000 children with T1D. The medical staff are adequately trained and competent in conducting clinical trials. The research will be conducted in

accordance with the ethical standards and the Helsinki Declaration of 1964, as revised in 2013. In case of any changes, appropriate information will be added to the protocol registry site, and the bioethics committee will be informed. The principal investigator is responsible for the preparation of the protocol and revisions, the preparation of case report forms (CRFs), data collection and completion of the CRFs, randomization, recruitment of patients, reviewing the progress of the study, and data verification. Research physicians are responsible for data collection and the completion of CRFs, randomization, and recruitment processes.

Eligibility criteria

Inclusion criteria are children aged 10–18 years with T1D as defined in the ISPAD Guidelines 2018 [25] with a duration longer than 1 year and those who have undergone insulin pump therapy for ≥ 3 months. Patients with celiac disease, diabetes-related complications (e.g., nephropathy), and those that are obese (defined as body mass index [BMI] at or above the 95th percentile for children and teens of the same age and sex) are excluded. The presence of comorbid conditions and treatment, which could significantly affect the glycemic values in the researcher's opinion, and those who have withdrawn their consent to participate in the study will also be excluded. Written informed consent to

participate in the study must be provided by the patients' parents (and from the patient if they are older than 16 years).

Intervention

The intervention will involve the administration of insulin for an h-GI breakfast in the form of Super Bolus. The participants will eat a h-GI breakfast for the two following days and receive a prandial insulin bolus in the form of a Super Bolus 1 day and a Normal Bolus the next day. The h-GI breakfast consists of breakfast cereal, cornflakes with added cold milk: 50 g CHO will come from the cornflakes and 10 g of CHO from the 2% milk (200 ml). Super Bolus is defined as the 50% increase in prandial insulin dose compared with the dose calculated based on the individual patient's insulin-carbohydrate ratio (ICR) and the simultaneous suspension of basal insulin for 2 h. The definition of Super Bolus is based on the patients' best experiences. Normal Bolus will be defined as the prandial insulin dose calculated based on the individual's ICR.

Study procedure

The study procedure is listed in Table 1. Patients who meet the eligibility criteria will be asked to enter the trial during hospitalization. Patients and their parents will receive oral and written information about the study.

Table 1 Timeline of the study

Study period	Enrollment		Run-in		Allocation			Post-location			Close-out	
	0	0	0	0	Day1	Day 2	Day3	Day 3	Day 3	Day 3	Day 3	
Time point												
Enrollment												
Eligibility screen	x											
Informed consent	x											
Adjusting insulin doses				x								
Allocation												
Interventions												
A new infusion set										x		
CGM application										x		
Super Bolus, Normal Bolus										x	x	
Assessments												
Anthropometric measurement (body weight, height, BMI)												
TDD, basal insulin												
HbA1c												
Blood glucose level 30, 60, 90, 120, 150, and 180 min after prandial bolus											x	x
Occurrence of hypoglycemia											x	x
Register records from CGM												x
AUC, peak glucose, time to peak, glycemic rise, MAGE												x

Abbreviations: CGM Continuous glucose monitoring system, BMI Body mass index, TDD Total daily dose of insulin, AUC Area under the blood glucose curve, MAGE Mean amplitude of glycemic excursion

Verbal consent will be obtained from all participants. If the caregivers agree to participate, written informed consent will be obtained from the legal caregivers and participants older than 16 years by the recruiting physician who is familiar with the study protocol. Prior to the study, the participants will be hospitalized and qualified for a run-in period, which will last approximately 1 week. During this period, the doses of insulin will be adjusted. The 9-point glucose profile will be handled by the nurses, and based on the ICR glucose values and basal insulin rate, it will be optimized by a diabetologist to meet target fasting and postprandial glycemia. After achieving the glucose targets and adjusting the meals according to the ICRs, the allocation process of the participants will be started.

The participants will be randomly divided into two groups: SuBo-NoBo (Super Bolus-Normal Bolus) or NoBo-SuBo (Normal Bolus-Super Bolus). The study will last for three consecutive days. On the first day, a new infusion set with the reservoir and insulin will be inserted to minimize the chance of any leakages and occlusions. Steel needle sets and soft cannulas will be used, depending on the subject's choice. There will be no restrictions on the insertion site of the set, except for the infected and lipodystrophy areas. The continuous glucose monitoring (CGM) system that will be used will consist of an Enlite™ sensor with a MiniLink™ Transmitter and a MiniMed® Paradigm VEO™ insulin pump (Medtronic MiniMed, Northridge, CA). Proper calibration of the device must be performed. To ease glycemic excursions during the study, participants can take the last correction insulin bolus and any modifications concerning basal insulin 3 h before the meal bolus. To avoid asymptomatic nocturnal hypoglycemic episodes, glycemic control during the nights preceding the test meals will be intensified by performing additional blood glucose meter tests at 12 p.m., 3 a.m., and 5 a.m.

On the second and third days, the test meal (h-GI breakfast) will be given in the morning. The fasting self-monitoring of blood glucose (SMBG) will be performed with a Contour® Plus Link meter with a one-step calibration of CGM. If the fasting glucose value is above 130 mg/dl (> 7.2 mmol/l), the test day will be postponed until the next day. The level was established according to the ISPAD 2018 Guidelines concerning pre-meal targets [1]. Pre-meal insulin will be administered 15 min before the h-GI breakfast as a Super Bolus (group SuBo-NoBo) or Normal Bolus (group NoBo-SuBo) on the second day and the Normal Bolus (group SuBo-NoBo) or Super Bolus (group NoBo-SuBo) on the third day. A 15-min time interval preceding breakfast was established in previous studies as optimal based on the rapid-acting insulin analog onset of action [20, 21]. The participants will use rapid-acting insulin analogs (aspart, lispro, and

glargine), as applied thus far. The h-GI breakfast, planned by a clinical dietician, will consist of cornflakes (50 g of CHO) and 2% milk (10 g of CHO), with a total of 60 g of CHO. The test meal contains the following: Nestle Cornflakes with a glycemic index (GI) of 81 and a glycemic load (GL) of 40.5, while 2% ultra-high temperature (UHT) milk has a GI of 27 and a GL of 2.7. The overall GI of the test meal is 72. Despite the low GI of milk, it is a problem that milk products produce high insulinemic indexes of 90–98 [26]. The GI of the food was estimated based on the International Glycemic Index Tables, using bread as a reference. The h-GI test meal (GI 84) consisting of a ham sandwich and a drink used in the study conducted by Ryan et al. resulted in significantly higher postprandial glucose excursions at all time points between 30 and 180 min compared to the low-GI meal ($p < 0.02$). The maximum difference between the postprandial glucose excursions after each test condition occurred at 60 min, and the high-GI meal was 75.6 mg/dl (4.2 mmol/l) higher than that of the low-GI meal ($p < 0.0001$) [14].

The calculation of insulin doses will be performed based on the individual's ICR counted per 10 g of CHO. The normal bolus will be calculated as $6 \times \text{ICR}$, and the Super Bolus will be calculated as $150\% \times 6 \times \text{ICR}$, with the suspension of basal insulin for 2 h after the delivered prandial bolus. The CRF containing the protocol for both groups, the personal data, and the calculations concerning insulin doses will be filled in for both groups on the first day. A closed envelope with patient allocation will be attached to the CRF. In the next 2 days, patients will eat h-GI breakfast, and the bolus order will depend on the allocation group. Nurses who will not be involved in the study will administer the right type of bolus. To ensure that the study protocols will not be mixed up and remain blind, the nurse administering the premeal bolus will check the allocation in the envelope and will provide the appropriate type of bolus. The study duration per day is planned for 3 h. No additional meals, snacks, or correction boluses are allowed during this time. An observation time of 3 h is defined as an approximation of the total lasting hypoglycemic effect after a subcutaneous insulin bolus dose. The capillary blood glucose level will be measured with a Contour® Plus Link Meter at 0, 30, 60, 90, 120, 150, and 180 min after insulin administration with a continuously working monitoring system. There is a high possibility that rapid glycemic fluctuations will be observed after an h-GI meal. Therefore, the blood glucose level can be checked with both the CGM and glucometer to obtain the highest accuracy of glycemic level at the specified time point. Caregivers and patients will also be instructed to report symptoms of hypoglycemia with additional glycemia measurements. Hypoglycemia will be defined as the glucose level below

or equal to 70 mg/dl (≤ 3.9 mmol/l), which is treated as a clinical hypoglycemia alert according to the ISPAD Guidelines 2018.¹ If hypoglycemia occurs, the patient will receive 0.3 g/kg of glucose/saccharose. After 15 min, the glucose level must be controlled again. If hypoglycemia persists, the patient will receive the next dose of glucose/saccharose, until a glucose level over 70 mg/dl is achieved. The presence of hypoglycemia will not suspend the study process, and SMBG will be performed as it is established. The records from the CGM will be registered using the Medtronic Care Link Pro Software and discussed with the patients for educational purposes. The participants may discontinue the trial at any point in time without giving a reason. The researchers will make every effort to supervise, educate, and regularly control the patients to provide the proper study process.

End points

The following is the primary endpoint:

- a) Capillary blood glucose level 90 min after the administration of the prandial bolus as meals with h-GI typically cause blood glucose level peak within 60–90 min in T1D patients

The following are the secondary endpoints:

- a) Capillary blood glucose levels at 30, 60, 120, 150, and 180 min after administration of the prandial bolus
- b) The number of hypoglycemia episodes based on SMBG

The following data are based on the CGM:

- a) Glycemic rise (GR)—the difference between the baseline and the maximum glucose value
- b) Peak glucose level (PG)—the maximum value of glycemia during 3 h of post-mealtime
- c) Time to PG
- d) Area under the blood glucose curve (AUC)
- e) Mean amplitude of glycemic excursion (MAGE)—the standard deviation of blood glucose (SDBG) obtained from all blood glucose concentrations within 3 h of post-meal time
- f) Time in the postprandial glucose range between 70 and 180 mg/dl (4.0–10.0 mmol/l)

Participant timeline

The study time scheme for enrollment, interventions, and assessments is presented in Table 1.

Sample size

The sample size was estimated based on the calculations performed using the StatsDirect statistical software (V.3.1.4, StatsDirect, Chesire, UK). A total of 72 participants will be required to show a difference of 30 mg/dl (1.7 mmol/l) and an SD of 41 (which corresponds to the standard deviation of the paired differences being 82) and standard deviations for observations within treatment being 58 at the 90th minute of the study (the primary endpoint), with $\alpha = 0.05$ and 80% power—assuming a 20% withdrawal rate. The correlation was set to 0 (conservative approach). We assume that glycemia differences between the study groups mentioned above are significant for metabolic control.

Randomization

The participants will be randomly assigned to two groups: SuBo-NoBo or NoBo-SuBo. The randomization list will be generated using the statistical program Stats Direct (V.3.1.4, StatsDirect, Chesire, UK). Blocked randomization (blocks of four) will be used to ensure a good balance of participant characteristics in each group. The randomization list will be kept by a staff member who is not involved in the trial.

Blinding

All participants and investigators will be blinded to the study procedures. The investigator will be given randomly generated treatment allocations within sealed opaque envelopes. Once a patient has consented to enter the trial, an envelope will be opened, and the allocated treatment regimen will be applied. A nurse not involved in the trial will program the bolus of prandial insulin in compliance with the patient's allocation found in the sealed envelope and calculated dose of insulin. The screen of the insulin pump will be covered by a piece of black tape to avoid interference. After completing the randomized controlled trial by all subjects, sealed envelopes containing the allocation group of each person will be handed to the principal investigator. The investigator will maintain blindness as much as possible. In cases of exceptional circumstances (e.g., when knowledge of the actual intervention is essential for further management of the patient), the intervention will be unblinded. The principal investigator, in cooperation with research physicians, will decide whether the unblinding procedure is necessary. The reason for unblinding will be reported in the patient's CRF.

Data collection and management

A CRF based on the International Conference on Harmonization Guidelines for Good Clinical Practice will be completed on paper for each participant. Data

will be transferred to an electronic password-protected database.

The data will be double-entered with automatic checking for mismatches and out-of-range values. All study data documents will be stored in a locker within the study site available only to the staff involved in the research. Data concerning insulin requirements, HbA1c values, and anthropometric parameters will be gathered from non-compliant participants and those who cancel their consent. Only the involved researchers will have access to the dataset and the participant's personal information. The data will not be shared with any company or founding institutions. They will also not influence the reliable presentation of the results. A draft of the final article with the outcomes will be revised by professional editing services in English. No later than 2 years after the data collection, we will deliver a completely deidentified dataset to an appropriate data archive for sharing purposes.

Compliance

We will provide written feedback to all the parents and participants about the results of the study when the recruitment process is completed. During the study procedure, a research physician will visit the participant every 30 min (until 180 min), check the blood glucose level, and give a reminder on the rules of the study (i.e., no snacking, no exercising, no delivery of any additional insulin bolus during the observation period).

Compliance with the study protocol will be evaluated by analyzing the information from the CRFs, insulin pump, and recorded CGM data. If participants do not follow the study protocol (i.e., receive an inappropriate dose of insulin, set an incorrect bolus, get an extra insulin dose or snack, or basal insulin suspension is not set appropriately), they will be considered non-compliant. Data from non-compliant participants will be used to perform an intention-to-treat analysis as a sensitivity analysis. If any CGM failure occurs during the study, only data from the glucometer will be analyzed. If the study regimen is interrupted by some factors, data concerning glucose values from the CGM and glucose meter will be collected until that moment.

Monitoring

The study procedure will be performed according to the manufacturer's protocol. We do not intend to change the study protocol after recruiting the first patient. If some circumstances that influence the research conditions occur, the changes will be noted at [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) (the protocol registry site), and the Bioethics committee will be notified. An independent data and safety monitoring board (DSMB) will be established before the beginning of the study. The DSMB will review the data

after the recruitment of 25%, 50%, and 75% of participants to evaluate the study progress and adverse events.

Statistical analysis

Descriptive statistics will be calculated to characterize and present the study population and baseline findings. Data normality distribution will be verified using the Shapiro-Wilk test. For normally distributed continuous variables, comparative analyses will be performed using Student's *t*-test. Continuous variables that are not normally distributed will be compared using the Mann-Whitney *U* test. Group comparisons for nominal variables will be conducted using the Fisher exact test or the χ^2 test, as deemed appropriate. Linear regression analysis with the baseline value of the outcome as a covariate will be used to compare the treatment groups. Log transformation will be performed in case of apparent violation of the normal distribution of the data. All tests will be two-tailed, and differences will be considered significant at the level of $p \leq 0.05$. The number of missing data points will be presented for each variable. Nominal variables will be presented as *n* (% of the group). The outcomes will be presented as differences in medians for continuous data with non-normal distribution and as differences in means for data with normal distribution, both with a 95% confidence interval.

The clinical inference will be based on 95% confidence intervals for the regression coefficient for treatment effect. If the 95% confidence interval does not include 0, we will conclude that the difference between the treatment groups is clinically significant.

Data from the CBGM and CGM will be analyzed separately. To evaluate the capillary blood glucose levels at 30, 60, 90, 120, 150, and 180 min after the administration of the prandial bolus and the number of hypoglycemia episodes, data from the CBGM will be used. Data from CGM will be adopted to calculate the GR, PG, time to PG, MAGE, and time in the postprandial glucose range between 70 and 180 mg/dl (4.0–10.0 mmol/l).

The AUC will be calculated geometrically by applying the trapezoid rule. The incremental area under the blood glucose response curve (iAUC) is defined as the sum of all sensor excursions from the baseline value for the 3-h post-meal period. The positive AUC (pAUC) will be calculated based on the intersection points of the estimated curve with the baseline and integration of the area above the baseline.

Intention-to-treat analysis will be performed as a primary approach. Additionally, the data of participants who will finish the study according to the protocol (per-protocol) will be used as a sensitivity analysis.

Harms

We do not expect any severe complications during the study. The medical equipment and insulin used during the study will be approved for clinical use. The most probable and harmful adverse effect during the postprandial period is hypoglycemia. Intensive glycemic control using both CGM and SMBG will be used against severe hypoglycemic events and will provide the most accurate glycemic measurements. Despite the inconvenience of having to monitor the blood glucose levels by doing multiple finger pricks, it is necessary to ensure the safety of the study procedure. Moreover, CGM-related minor local adverse events, such as the possibility of developing an infection, redness, bleeding, hypersensitivity, itching, irritation, or pain at the sensor site, may occur. CGM will be applied by qualified personnel to reduce the risk of complications. Data concerning all harms will be gathered and reported as indicated in the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) extension on harms document [27]. Any adverse events will also be reported in the individual patient's CRFs.

All serious adverse events will be immediately reported to the project leader who will be responsible for notifying the ethics committee and all participating investigators. If any serious adverse events occur during the study procedure, financial compensation will be covered by the grant.

Discussion

According to the ISPAD Guidelines, low-GI products are recommended for diabetic patients to alleviate glycemic variations [20]. Meals with the same CHO content but different GIs produce clinically significant changes in a person's postprandial glycemic excursions, as proven in a controlled study among children with T1D that showed that substituting a diet with high-GI foods with a diet comprised of low-GI foods improved glycemic control after 12 months [20].

Some strategies may be implemented to reduce the average GI of meals. The addition of a moderate amount of protein, healthy fats (monounsaturated fatty acids [MUFA] and polyunsaturated fatty acids [PUFA]), or dietary fiber to a meal containing predominantly CHOs may assist in reducing postprandial hyperglycemia [20]. A meal-time schedule, the routine period when food is offered and available without snacking in between meals, may contribute to the optimal control of postprandial glycemia [20].

Adjustment of the type and dose of insulin for h-GI meals remains a challenge. According to Dzygala et al., neither of the two insulin analogs, glulisine nor aspart, provide a stabilized glycemic profile after an h-GI meal [28]. The new formulation of faster-acting insulin aspart (faster aspart) has a more rapid onset of appearance and

greater early exposure in comparison with aspart for children and adolescents. Using this new formulation, a statistically significant reduction of 2 h for postprandial glycemia after a standardized meal was reported [29, 30]. However, due to regulatory approval and availability, its common use in clinical practice is limited. Lujif et al. demonstrated that the administration of prandial rapid-acting insulin analogs 15 min (instead of 30 min) before a meal, directly at the start of eating, resulted in a lower rate of PPH without an increased risk of hypoglycemia [21]. Therefore, we decided to deliver an insulin bolus 15 min before a meal. O'Connell et al. tested two types of prandial bolus for an h-GI meal: a normal bolus (given over 3 min before the meal) vs dual (50:50% over 2 h) and found no difference between them [10]. Regardless of the bolus type, high glycemic excursions were still observed, with a mean glycemic rise of + 95.4 mg/dl compared to the baseline [10]. An additional dose of insulin was also considered as a possible solution for the h-GI meals issue. Groele et al. compared the dose of prandial insulin calculated based on the individual patient's ICR with the dose increased by about 30% for an h-GI meal and concluded that the frequencies of PPH and hypoglycemia were similar in both groups, but the additional dose of insulin significantly reduced glucose excursion in terms of the mean postprandial glycemia (47.4 ± 39.8 mg/dl vs 76.2 ± 58.2 mg/dl) [22]. We know that a dose of insulin increased by 30% does not cause a higher incidence of hypoglycemia episodes and leads to lower postprandial glycemia, but the incidence of hyperglycemia episodes still remains unsatisfactory. Therefore, we decided to conduct this study based on the Super Bolus idea to achieve a reduction in the frequency of PPH, with a simultaneous decrement in glycemic rise and hypoglycemia episodes. The available pertinent literature only refers to in-silico studies and clinical practice [23, 24]. We defined a Super Bolus as a boost of prandial insulin (increased by 50% in comparison with the dose calculated based on individualized patient's ICR) and a simultaneous suspension of the basal insulin for 2 h. During that time, the insulin is still acting, and 2 h seems to be a short period for a rebound effect. Moreover, our patients reported the best experience with the above-mentioned combination.

A comprehensive and effective solution to this huge and frequent clinical difficulty of PPH after an h-GI meal has not yet been found. The problem is known and important, and the presented solution is innovative and easy to apply in everyday life.

In conclusion, the findings of this randomized controlled aim to show that pediatric patients report the best experience with a combination of a Super Bolus—the 50% increase in prandial insulin dose in comparison with the dose calculated based on the individualized

patient's ICR—and a simultaneous suspension of basal insulin for 2 h. This study will contribute to the formulation of better recommendations on the use of Super Bolus to address problems concerning PPH after an h-HI meal in children with T1D.

Trial status

Recruitment started in January 2020 and is planned to end in July 2022, with all patients randomized. The current protocol version was 2.0, dated August 30, 2020.

Abbreviations

PPH: Postprandial hyperglycemia; T1D: Type 1 diabetes; h-GI: High glycemic index; AUC: Area under the blood glucose curve; MAGE: Mean amplitude of glycemic excursion; ICR: Insulin-carbohydrate ratio; CHO: Carbohydrate; SuBo: Super Bolus; NoBo: Normal bolus; CGM: Continuous glucose monitoring system; SMBG: Self-monitoring of blood glucose; GI: Glycemic index; GL: Glycemic load; GR: Glycemic rise; PG: Peak glucose level; SDBG: Standard deviation of blood glucose; CRF: Case report form; DSMB: Data and Safety Monitoring Board; iAUC: Incremental area under the blood glucose curve; pAUC: Positive AUC; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

Acknowledgements

This project was supported by the ISPAD-JDRF Fellowship grant. The grant program was made possible by funding from the Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF).

Authors' contributions

EK developed the first draft of the manuscript. KD contributed to the development of the study protocol. AS conceptualized the study and approved the final draft of the manuscript. The authors read and approved the final manuscript.

Authors' information

Professor Agnieszka Szypowska: the Deputy Head of the Clinical Department of Pediatric Diabetology and Pediatrics; the Mazowieckie voivodeship consultant in the field of diabetes.

Funding

This work was funded by the Medical University of Warsaw, Poland, and supported by the Polish Society of Autoimmune Diseases (grant number 02/2020). The funders will have no role in the conception, protocol development, design, or conduct of the study or in the analysis or interpretation of the data.

Availability of data and materials

The full protocol will be freely available because of open-access publication. The findings of this randomized controlled trial will be submitted to a peer-reviewed journal. Abstracts will be submitted to relevant national and international conferences. Standards from the guidelines of the Consolidated Standards of Reporting Trials will be followed for this trial. All investigators will have access to the final trial dataset.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The trial was approved by the Ethics Committee of the Medical University of Warsaw KB/25/2019. Verbal and written information regarding informed consent will be presented to caregivers and/or patients. Any modifications to the protocol that may affect the conduct of the study will be presented to the committee.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Pediatric Diabetology and Pediatrics, Pediatric Teaching Clinical Hospital of the Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland.

²Department of Pediatrics, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland.

Received: 5 February 2022 Accepted: 14 March 2022

Published online: 29 March 2022

References

- DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:105–14.
- Lee I, Lunt H, Chan H, et al. Postprandial capillary–venous glucose gradient in Type 1 diabetes: magnitude and clinical associations in a real world setting. *Diabet Med*. 2015;33:998–1003.
- Deeb A, Al Hajeri A, Alhmodi I, et al. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2016;18:903–10.
- Cresswell P, Krebs J, Gilmour J, et al. From 'pleasure to chemistry': The experience of carbohydrate counting with and without carbohydrate restriction for people with type 1 diabetes. *J Prim Health Care*. 2015;7:291–8.
- Bell KJ, Gray R, Munns D, et al. Clinical Application of the Food Insulin Index for Mealtime Insulin Dosing in Adults with Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2016;4:2018–25.
- Smart CE, Ross K, Edge JA, et al. Can children with type 1 diabetes and their caregivers estimate the carbohydrate content of meals and snacks? *Diabet Med*. 2010;27:348–53.
- Smart CE, Ross K, Edge JA, et al. Children and adolescents on intensive insulin therapy maintain postprandial glycaemic control without precise carbohydrate counting. *Diabet Med*. 2009;26:279–85.
- Smart CE, King BR, Mcelduff P, et al. In children using intensive insulin therapy, a 20-g variation in carbohydrate amount significantly impacts on postprandial glycaemia. *Diabet Med*. 2012;29:21–4.
- Smart CE, Evans M, O'Connell SM, et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care*. 2013;36:3897–902.
- O'Connell MA, Gilbertson HR, Donath SM, et al. Optimizing Postprandial Glycemia in Pediatric Patients With Type 1 Diabetes Using Insulin Pump Therapy. *Diabetes Care*. 2008;31:1491–5.
- Bell KJ, Smart CE, Steil GM, et al. Impact of Fat, Protein, and Glycemic Index on Postprandial Glucose Control in Type 1 Diabetes: Implications for Intensive Diabetes Management in the Continuous Glucose Monitoring Era. *Diabetes Care*. 2015;38:1008–15.
- James ML, Green L, Arniel SA, et al. Evaluation of the Effect of Carbohydrate Intake on Postprandial Glucose in Patients with Type 1 Diabetes Treated with Insulin Pumps. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10:1287–93.
- Parillo M, Annuzzi G, Rivellese AA, et al. Effects of meals with different glycaemic index on postprandial blood glucose response in patients with Type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2011;28:227–9.
- Ryan RL, King BR, Anderson DG, et al. Influence of and Optimal Insulin Therapy for a Low-Glycemic Index Meal in Children With Type 1 Diabetes Receiving Intensive Insulin Therapy. *Diabetes Care*. 2008;31:1485–90.
- Johansen MD, Gjerlov I, Christiansen JS, et al. Interindividual and intraindividual variations in postprandial glycemia peak time complicate precise recommendations for self-monitoring of glucose in persons with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2012; 6:356–61.
- International Diabetes Federation Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103:256–68.
- Calkins-Smith AK, Marker AM, Clements MA, et al. Hope and mealtime insulin boluses are associated with depressive symptoms and glycemic control in youth with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2018;19: 1309–14.
- Rovner AJ, Nansel TR, Gellar L, et al. The effect of a low-glycemic diet vs a standard diet on blood glucose levels and macronutrient intake in children with type 1 diabetes. *Journal of the American Dietetic Association*. 2009; 109:303–7.

19. Nansel TR, Gellar L, McGill A, et al. Effect of varying glycemic index meals on blood glucose control assessed with continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes on basal-bolus insulin regimens. *Diabetes Care*. 2008;31:695-7.
20. Smart CE, Annan F, Higgins LA et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2018;19:136-154.
21. Luijck YM, van Bon AC, Hoekstra JB, et al. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:2152-5.
22. Groele L, Golicki D, Blazik M, et al. Improving the Estimation of Meal-Time Insulin Dose Based On the Glycaemic Load of a Meal in Children with Type 1 Diabetes on Insulin Pump Therapy: A Randomized Study. *J Diabetes Metab*. 2014;5:435.
23. Rosales N, De Battista H, Vehí J, et al. Open-loop glucose control: Automatic IOB-based super-bolus feature for commercial insulin pumps. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018;159:145-58.
24. Bondia J, Dassau E, Zisser H, et al. Coordinated basal-bolus infusion for tighter postprandial glucose control in insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3:89-97.
25. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:7-19.
26. Östman EM, Liljeberg Elmståhl HGM, Björck IME. Inconsistency between glycemic and insulinemic responses to regular and fermented milk products. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;74:96-100.
27. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med*. 2004;141:781-88.
28. Dzygalo K, Szypowska A. Impact of insulins glulisine and aspart on postprandial glycemia after a high-glycemic index meal in children with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:539-45.
29. Fath M, Danne T, Biester T, et al. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2017;18:903-10.
30. Haahr H, Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020;59:155-72.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



6.3 Kowalczyk-Korcz, E., Dymińska, M., Szypowska A. 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. *Nutrients* 2024, *16*, 263. <https://doi.org/10.3390/nu16020263>

Article

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

Emilia Kowalczyk-Korczyk ^{1,*}, Magdalena Dymińska ¹ and Agnieszka Szypowska ^{1,2}

¹ Department of Pediatric Diabetology, The Children's Clinical Hospital Named after J.P. Brudziński, University Clinical Center of the Warsaw Medical University, 02-091 Warsaw, Poland; magdalena.dyminska@uckwum.pl (M.D.); agnieszka.szypowska@wum.edu.pl (A.S.)

² Department of Pediatrics, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland

* Correspondence: emilia.kowalczyk@uckwum.pl

Abstract: Background: This study aimed to compare whether a super bolus (SB) is a more efficient strategy than a normal bolus (NB) for high glycemic index (h-GI) meals in children with type 1 diabetes (T1D). Methods: A randomized, double-blind, crossover trial with an allocation ratio of 1:1, registered at ClinicalTrials.gov (NCT04019821). 72 children aged 10–18 years with T1D > 1 year, and on insulin pump therapy > 3 months were included. As an intervention, they ate a h-GI breakfast for the two following days and receive a prandial insulin bolus either in the form of SB or NB. Results: The SB group had lower glucose values during the observation time and lower glucose levels in 90th min (primary end point). The median time in range was also higher after SB. At the same time, more hypoglycemic episodes and a higher time below range were noted in this group. Almost 90% of them were the threshold value for initiating treatment for hypoglycemia and occurred near the end of observation period. More hyperglycemic episodes and over twice as much time in hyperglycemia were noted after NB. Conclusions: Super bolus is an effective strategy to avoid postprandial hyperglycemia but the basal insulin suspension should be longer to avoid hypoglycemia (f.ex. 3 h).



Citation: Kowalczyk-Korczyk, E.; Dymińska, M.; Szypowska, A. 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. *Nutrients* **2024**, *16*, 263. <https://doi.org/10.3390/nu16020263>

Academic Editor: Andrea Fabbri

Received: 22 December 2023

Revised: 10 January 2024

Accepted: 11 January 2024

Published: 16 January 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Keywords: super bolus; postprandial glycemia; high glycemic index meal; meal bolus

1. Introduction

Postprandial hyperglycemia (PPH) is highly prevalent among people with type 1 diabetes (T1D). High glycemic index (h-GI) meals are mainly responsible for PPH; thus, many clinical practice guidelines recommend a low glycemic index (l-GI) diet for people with T1D [1–3]. L-GI patterns are associated with improved glycemic control as well as reduced cardiometabolic risk [4].

A poor adherence to a healthy diet is an everyday struggle and a difficult part of diabetes management among children [3]. Low-carbohydrate or ketogenic diets have recently become very popular because they ease the glycemic spikes, and provide greater glycemic stability and lower HbA1c values [3]. Despite the positive effects, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) do not recommend these types of diets for children because they are potentially inadequately nourished and may lead to growth and pubertal problems [1,3]. The possible strategy in this group is not to exclude the h-GI carbohydrates from the diet but to properly balance the consumption of h-GI and l-GI meals [3].

What do we know about the direct consequences of the ingestion of h-GI food now? The glucose level after consumption increases rapidly, leading to hyperglycemia (typically within 60 min–2 h) followed by a sudden drop in the glucose level [1,5–7]. Products with h-GI compared to l-GI, which contain the same amount of carbohydrates, cause a 20%

higher area under the blood glucose curve (AUC) [7,8]. That is why these products require separate strategies to reduce glycemic spikes caused by them [1].

The known strategy to reduce postprandial hyperglycemia is the consumption of fat and protein 15 min before a h-GI meal among children [9]. Another recommendation is a pre meal bolus, typically taken 15–20 min before meal, but it is insufficient in case of h-GI [1]. The type of insulin is also a factor that influences the postprandial glycemia. Previous studies indicate that neither glulisine nor aspart insulin provide a stable and in-range glycemic profile [10]. A new insulin formulation—faster insulin, aspart, has a potential effect on reducing PPH in the youngest groups and adults, though this action was not confirmed among adolescents [11–13]. Data from adults indicate that a strategy of an additional dose of insulin to h-GI meals was studied before. Increasing the meal bolus dose by 30% resulted in a decrease in postprandial glycemic values without increasing the rate of hypoglycemia, while the percentage of hyperglycemia remained high [14].

It remains a clinical challenge to adjust the insulin dose and bolus pattern for h-GI meals. The goal of insulin therapy is to mimic as much as possible the physiological secretion of insulin. That is why in recent years the idea of the super bolus (SB) strategy is popular in context of h-GI products. The assumption is that SB boosts the prandial insulin to avoid glycemic spikes whilst removing the basal insulin to prevent postprandial hypoglycemia [5]. Many diabetes organizations recommend this strategy to deal with h-GI products, but the definition is not clear (how much the meal bolus should be increased and how long basal insulin should be removed) [15,16]. There is a lack of clinical studies concerning this type of bolus; available reports refer only to the in-silico model [17,18].

We defined the super bolus by using the following criteria:

- 50% increase in prandial bolus dose,
- removal of the basal insulin for 2 h post meal.

The proposed solution is based on reports from diabetes organizations, clinical practice, and our patients' best experience. The purpose of this study was to compare whether SB is a more efficient strategy than the normal bolus (NB) for h-GI meals in children with T1D using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII).

2. Materials and Methods

This study was designed as a randomized, double-blind crossover with an allocation ratio of 1:1 and was conducted between January 2020 and January 2023 in our diabetology department. The ethics committee of the Medical University of Warsaw approved the study KB/25/2019. The trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04019821) before the first patient was included. The survey was conducted in accordance with the CONSORT statement for reporting randomized trials [19]. The study protocol with a detailed course of the study was published in BMC Trials [20].

The study included children aged 10–18 years with a T1D duration of longer than 1 year, on insulin pump therapy for more than 3 months. Inclusion criteria were constant and were not changed during the course of the study. We excluded patients with celiac disease, diabetes-related complications (e.g., nephropathy), insulin faster aspart users, and those with obesity (defined as body mass index, BMI \geq 95th percentile for children and teenagers of the same age and sex). All participants were hospitalized before and during the study. The study began with a run-in period lasting about one week. During that time, patients had their daily glycemic profile evaluated based on which individualized insulin-to-carb ratios (ICR) were established. The insulin doses were adjusted to meet target fasting and postprandial glucose levels. Only when normoglycemia was achieved for 2 following days after breakfast, did we assume that ICR is properly adjusted and the participant was included to the study. The fasting blood glucose level to enter the study was \leq 130 mg/dL ($>$ 7.2 mmol/L), according to ISPAD pre-meal targets guidelines [21]. Before the study began, participants have applied the continuous glucose monitoring (CGM) system—Enlite™ sensor with a MiniLink™ Transmitter and a MiniMed® Paradigm VEO™ insulin pump (Medtronic MiniMed, Northridge, CA, USA). As an intervention, they ate

a h-GI breakfast for the two following days and the order was randomized to receive a prandial insulin bolus either in the form of a super bolus (intervention, SB group) or a normal bolus (control, NB group). We used a blocked randomization (blocks of four). The randomization list was generated using the program (V.3.1.4, StatsDirect, Chesire, UK). All participants and investigators were blinded. The investigator received randomly-generated treatment allocations within sealed opaque envelopes. Once a participant entered the trial, an envelope was opened and the allocated treatment regimen was applied. A nurse not involved in the trial programmed the meal bolus in compliance with the patient's allocation found in the sealed envelope and calculated dose of insulin. The screen of the insulin pump was covered by a piece of black tape. The h-GI breakfast consisted of breakfast cereal: chocolate cornflakes (50 g carbohydrates) with added 2% cold milk (10 g carbohydrates). SB was defined as the 50% increase in prandial insulin dose (150%) compared with the dose calculated based on the individual patient's ICR and the simultaneous suspension of basal insulin for 2 h. Normal bolus was defined as the prandial insulin dose calculated based on the individual's ICR.

The primary outcome of the study was the capillary blood glucose level 90 min after administration of the prandial bolus, based on the glucometer data. Secondary endpoints were: (1) capillary blood glucose level 30, 60, 90, 120, 150, and 180 min after administration of the prandial bolus (glucometer data); (2) number of hypo- and hyperglycemic episodes (glucometer and CGM data, separately); (3) glycemic rise (GR) from the baseline to the maximum glucose level (CGM data); (4) peak glucose (PG) level within 180 min after the prandial bolus administration (CGM data); (5) time to peak glucose level (CGM data); (6) mean amplitude of glycemic excursion, MAGE (CGM data); (7) time in the postprandial glucose range between 70–180 mg/dL (3.9–10.0 mmol/L), TIR (CGM data); (8) area under the blood glucose curve, AUC (CGM data). Two types of hypoglycemic episodes were distinguished: with the lowest result (1) TBR1, between 54 and 69 mg/dL (3.0–3.8 mmol/L) or (2) TBR2, below 54 mg/dL (<3.0 mmol/L). Similarly, hyperglycemia was pointed out as with highest result (1) TAR1, between 181 and 250 mg/dL (10.0–13.9 mmol/L) or (2) TAR2, over 250 mg/dL (>13.9 mmol/L). Each type of episode was analysed separately. If the data from CGM indicated the glucose level below or above threshold in consecutive measurements, we considered it as one episode of hypoglycemia or hyperglycemia until the value in range was reached. Every measurement performed by the glucometer was analyzed as a separate episode. We did not include hyperglycemic episodes as an endpoint in the study protocol. After completing the data, we decided that this is an important parameter that we should take into consideration and conducted an analysis of the hyperglycemic episodes.

Statistical Analysis

The sample size was estimated based on calculations performed using StatsDirect statistical software (V.3.1.4, StatsDirect, Chesire, UK). 72 participants were required to demonstrate a difference of 30 mg/dL (1.7 mmol/L) and a standard deviation (SD) of 41, SD for observations within treatment being 58 at the 90th minute of the study (the primary endpoint), assuming $\alpha = 0.05$, power of 80% and a 20% dropout rate.

The study group was described with appropriate descriptive statistics. The number of missing data was presented for each variable. The normality of distribution was verified based on Shapiro-Wilk test. The characteristics of the patients and the outcomes were presented using mean and standard deviation for normally-distributed variables, median and quartiles for continuous non-normally-distributed variables, numbers, and percentages for discrete variables. The insulin sensitivity factor (ISF) was calculated using the 1800 rule.

The results obtained after the administration of the super bolus and normal bolus were compared using the paired Student *t*-test in case of normal distribution and the Wilcoxon matched-pairs signed-rank test if outcomes were non-normally distributed. The outcomes were presented as differences in means or medians for the continuous data and with odds ratios for nominal variables, both with a 95% confidence interval. All tests were two-tailed with significance level of $\alpha = 0.05$.

Intention-to-treat analysis was performed as a primary approach, with additional per-protocol analysis as a sensitivity analysis. In the *per-protocol* analysis, eight patients were excluded, seven due to CGM system failure (sensor detachment, interruption of data transmission, missing readings, very large discrepancies in results from the glucometer and CGM system) and one patient failure to measure glucose level at 180th minute with a glucometer. Additionally, linear regression analysis with the baseline value of the outcome as a covariate was used to compare the treatment groups. The clinical inference was based on 95% confidence intervals for the regression coefficient for the treatment effect. If the 95% confidence interval did not include 0, we concluded that the difference between the treatment groups was clinically significant. The area under the blood glucose curve for each patient was estimated using cubic splines.

Statistical analysis was carried out in StataCorp. 2017. *Stata Statistical Software: Release 15*. StataCorp LLC, College Station, TX, USA. Figures were prepared using GraphPad Prism 6.00 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA).

3. Results

The study flow diagram presents Figure 1. In this study, we included 72 teenagers with a T1D duration of about 6 years, with an equal gender distribution. There was no predominance concerning the type of infusion set and the localization of cannulas. Most participants were insulin aspart users (NovoRapid[®], NovoNordisk, Bagsværd, Denmark). The baseline characteristics of the study group are presented in Table 1. See Figure S1 in the Supplementary Material for the linear regression graph of the insulin-to-carbohydrate ratio (ICR) as a function of the age. The graph shows the correlation of the increase in the ICR with the increase in participants' age.

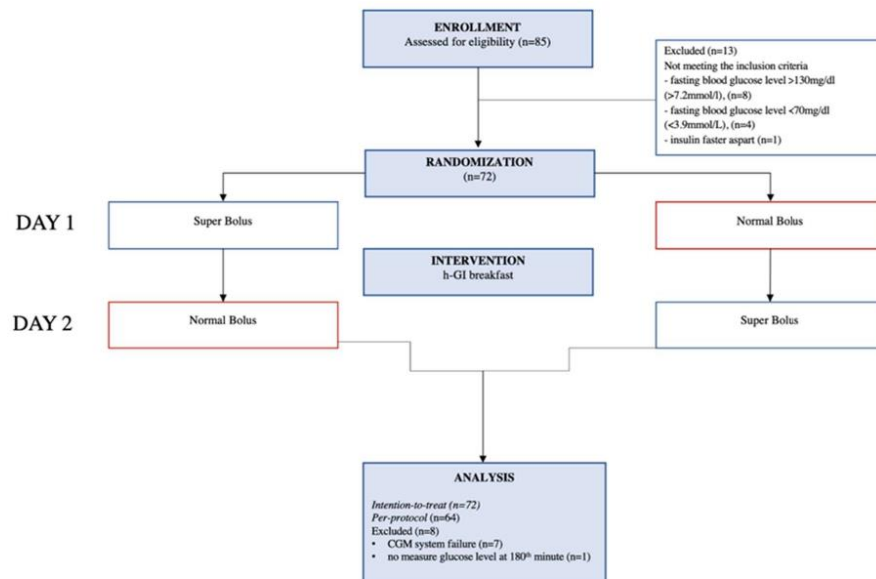


Figure 1. Study flow diagram.

Table 1. Baseline characteristics of study group.

Characteristic	N	n (%)/Mean \pm SD/Median (Q1;Q3)
Sex, n (%)	72	
Female		37 (51.39)
Male		35 (48.61)
Age (years) ¹	72	14.97 (12.96;16.30)
Duration of disease (years) ¹	72	5.91 (2.79;9.44)
BMI (kg/m ²) ¹	72	20.77 (18.63;22.91)
BMI Z-score ¹	72	-0.07 (-0.71;0.57)
TDD/kg (u/kg) ²	72	0.82 \pm 0.25
Base/kg (u/kg) ²	72	0.34 \pm 0.12
HbA1c (%) ²	72	8.35 (7.45;9.30)
Breakfast's ICR (u) ²	72	1.61 \pm 0.56
ISF (mg/dL) ¹	72	37.66 (29.75;50.28)
Insulin type, n (%)	72	
Novo Rapid [®] , Novo Nordisk		29 (40.28)
Humalog [®] , Eli Lilly		13 (18.06)
Apidra [®] , Sanofi		10 (13.89)
Liprolog [®] , Eli Lilly		19 (26.39)
Lispro [®] , Sanofi		1 (1.39)
Infusion set type, n (%)	72	
Teflon cannula		39 (54.93)
Metal cannula		32 (45.07)
Infusion set localization, n (%)	72	
Abdomen		19 (26.76)
Arm		18 (25.35)
Thigh		23 (32.39)
Buttock		11 (15.49)

Data presented as median (Q1;Q3)¹ or mean \pm SD² unless otherwise indicated. Base/kg—basal insulin dose calculated per kg of body mass, BMI—Body Mass Index, TDD/kg—daily insulin dose calculated per kg of body mass, ICR—insulin-carbohydrate ratio (defined as a dose of insulin necessary to cover 10 g of carbohydrates), ISF—insulin sensitivity factor (calculated using 1800 rule), u—unit.

We found a significant difference in the primary outcome—capillary blood glucose level 90 min after the administration of the prandial bolus. Patients who received SB had lower glucose levels 154 ± 37.4 mg/dL (CI₉₅[144.77; 162.37]) vs. 177 ± 49.2 mg/dL (CI₉₅[165.37; 188.49]), MD = -23, $p < 0.001$. In general, significantly lower values were confirmed for each time point excluding the baseline glucose values in the super bolus group. Figure 2 presents measured by glucometer values after SB and NB implementation. Figure 3 shows analogue data obtained from CGM. The median time in range 70–180 mg/dL (3.9–10.0 mmol/L) was higher in the SB group: 165 min (135.0; 180.0), 91.67% vs. 152.5 min (103.8; 180.0), 84.72%, $p = 0.001$. The glucose values were also more stable in this group: the median rise of glycemia (glucose change from baseline) was significantly lower after SB administration (58 mg/dL (40.0; 93.0) vs. 90 mg/dL (40.0; 93.0), $p \leq 0.001$). The median GR at each time point is shown in Figure 4. The PG was significantly higher for the NB group 188 mg/dL (146.0; 219.0) than for SB 158 mg/dL (134.0; 193.0), $p \leq 0.001$. The time to reach PG was similar in both groups (SB 95 min (70.0; 120.0), NB 105 min (85.0; 125.0)), $p = 0.067$. Greater glycemic variability occurred in SB, MAGE 30.44 vs. 22.89, $p = 0.001$. SB application caused over 11% reduction in AUC, 22,626.54 \pm 5877.49 for SB and 25,437.49 \pm 6880.06 for NB, $p \leq 0.001$. Most participants did not experience hypoglycemic episodes during the study period (CGM data: 71.01% SB, 81.43% NB $p = 0.030$). No episodes of serious hypoglycemia as neurogenic symptoms or cognitive dysfunction were noted. More hypoglycemic episodes were noted in the SB group and the time spent in hypoglycemia (time below range) was higher per participant: SB 5.94 min vs. 2.79 min, $p = 0.012$). The frequency of hypoglycemic episodes was 0.36/per participant in the SB group and 0.21/per participant in the NB group, $p = 0.029$ (data from CGM). Almost 90% of the episodes were threshold value for initiating treatment for hypoglycemia

(69–54 mg/dL). If hypoglycemia appeared, it was in the final phase of the study, at the end of the observation period (SB 145 min (35.0; 160.0), NB 155 min (30.0; 165.0), $p = 0.889$) in both groups. We did not note differences concerning the time in hypoglycemia below 54 mg/dL, $p = 0.098$.

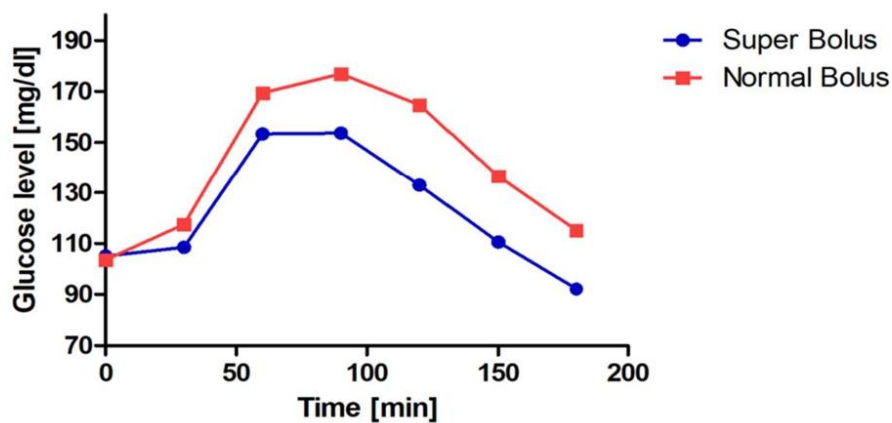


Figure 2. Glucose levels after super bolus and normal bolus—values measured by glucometer.

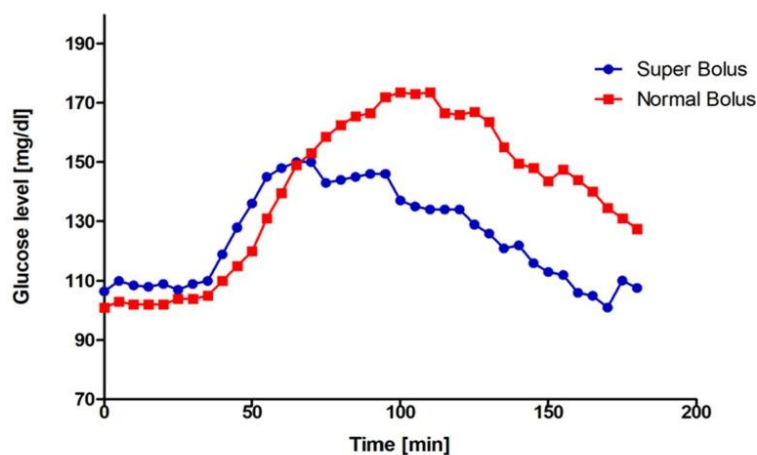


Figure 3. Glucose levels after super bolus and normal bolus—values from CGM.

More hyperglycemic episodes were noted in the NB group; 59.72% participants in this group had an episode of hyperglycemia. Participants after NB also spent over twice as much time in hyperglycemia ($p = 0.0002$). We did not find any significant differences between the groups concerning time spent in hyperglycemia in the range above 250 mg/dL,

$p = 0.293$. Figure 5 presents comparisons between the mean time in ranges in both groups. A detailed analysis of hypo- and hyperglycemic episodes is shown in Table 2.

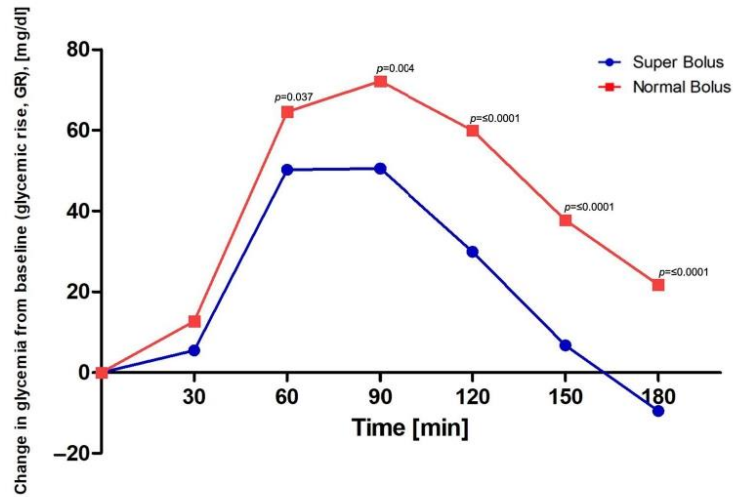


Figure 4. Change in glycemia (glycemic rise, GR) from baseline value.

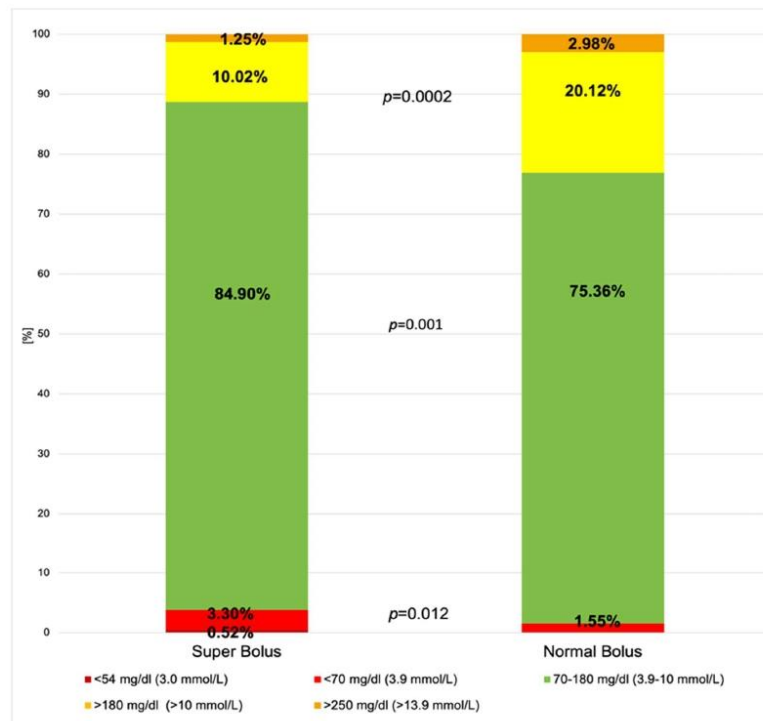


Figure 5. Comparison between study groups: mean time in range, above range, and below range.

Table 2. Total number of hypo- and hyperglycemia episodes in the study groups.

Total Number of Episodes	Super Bolus Group	Normal Bolus Group	p-Value
TBR2 (G)	9 (0.13/pp)	3 (0.04/pp)	0.041
TBR2 (CGM)	4 (0.06/pp)	0	0.072
TBR1 (G)	33 (0.45/pp)	14 (0.20/pp)	0.003
TBR1 (CGM)	25 (0.36/pp)	15 (0.21/pp)	0.029
TAR1 (G)	45 (0.63/pp)	99 (1.38/pp)	<0.0001
TAR1 (CGM)	22 (0.32/pp)	38 (0.54/pp)	0.001
TAR2 (G)	1 (0.01/pp)	15 (0.21/pp)	0.022
TAR2 (CGM)	3 (0.04/pp)	6 (0.09/pp)	0.299

For CGM data: Super Bolus Group n = 69, Normal Bolus Group n = 70; For glucometer data n = 72; CGM—continuous glucose monitoring system data, G—glucometer data, pp—per participant; TBR1: 69–54 mg/dL; TBR2 < 54 mg/dL; TAR1: 181–250 mg/dL; TAR2 > 250 mg/dL.

There was a significant positive linear relationship between both groups confirmed for capillary blood glucose levels, GR, PG, time to PG, AUC, MAGE, TIR excluding glucose baseline level ($p = 0.451$). In the per protocol approach, a regression model was not significant for glucose baseline level ($p = 0.289$) as well as PG ($p = 0.289$)

See Table S1 in the Supplementary Material for per protocol approach of study outcomes.

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first clinical study to evaluate whether SB is a better strategy than NB for preventing postprandial hyperglycemia after a h-GI meal. The key finding of this study is the fact that proposed SB is an effective and safe strategy. We found lower glycemic values not only in the primary endpoint (90th minute), but also during the entire observation period in the SB group.

Our findings are consistent with other earlier reports concerning SB that it is a potential solution to h-GI meals. The problem is that there is no single definition. The SB concept was conducted by Walsh and Roberts as a novel manner of insulin delivery for future smart insulin pumps. They suggested suspending basal insulin for 2–4 h and adding this amount of insulin to the pre-meal bolus [22,23]. Some authors suggest the same solution that the total amount of insulin is unchanged, and the basal insulin is removed over the next 2 h [15,16]. Bondia et al. found that the unchanged load of insulin is an effective solution for meals containing up to 50 g of carbohydrates [18]. Based on an in silico model, the amount of meal bolus should be increased by 50–60% with the subsequent basal decrease depending on the carbohydrate content but lasting for a maximum of 3 h [18]. In our case, for a 60 g meal, it should be an 80% basal reduction for 3 h [18]. Analyzing the obtained results, it seems that the mentioned combination would be the most effective. In this study group, some patients after SB bolus experienced mild hypoglycemia, about 2.5–3 h after bolus administration. It suggests the need for longer than 2 h basal insulin reduction.

We can compare our study results to those of Groele et al., which used a 30% increased ICR for breakfast cereals, however included a smaller group of patients and used different methodology [14]. Our findings are consistent that h-GI meals require an additional dose of insulin to reduce postprandial hyperglycemia. SB administration caused the higher reduction of glycemic rise and provided the stable and in range glycemic values in comparison to the 30% increased meal bolus [14]. We also noted a reduction in AUC, which is the evidence of whole glucose excursion which was not noted if the ICR was increased by 30% [14]. The study conducted by Rosales et al. evaluates the in-silico model of the automatic SB based on insulin on board level [17]. They found that the higher the carbohydrate content, the more difficult it is to control glycemia. After a single meal containing 50 g of carbohydrates, automatic SB led to TIR 93.53% vs. 89.67% for standard treatment; 75 g TIR automatic SB 89.51% vs. 81.9% for standard treatment [17]. Our results are similar to those from the in-silico study, but we noted a slightly higher difference between standard treatment and SB. Participants who have applied SB achieved 91.67% and 84.72% for NB.

When it comes to hypoglycemic episodes, we noted that the SB caused a greater rate than the NB. We obtained more hypoglycemic episodes when the glucometer data was analyzed than CGM. This was due to a different technique for counting events. In the glucometer-derived data, each measurement below 70 mg/dL (3.9 mmol/L) was treated as a separate hypoglycemic episode, while in the CGM data as a single episode were treated glycemic values below range in subsequent measurements until they reached the value of ≥ 70 mg/dL (3.9 mmol/L). The frequency of hypoglycemic episodes was similar to that obtained when the meal bolus was increased by 30% to a meal with a high glycemic index [14]. The important fact is that most participants did not experience hypoglycemia and most episodes were at the alert hypoglycemic level. We observed that hypoglycemia occurred near the end of study period (2.5–3 h after prandial bolus). It indicates the excess of insulin on board and seems that proposed suspension basal insulin for 2 h was too short. It would be reasonable to remove the base insulin for a longer time, for example 3 h. It is worth emphasizing that after SB, the insulin on board (IOB) level is high, which increases the risk of hypoglycemia. Thus, physical activity should be undertaken with caution, taking into account the need to consume an additional amount of carbohydrates or postponed for at least 2 h after bolus administration [24].

Considering the use of different insulin formulations, there is a potential for faster aspart to reduce postprandial glycemia. Data from the pediatric population indicated that after a standardized meal, glycemic excursions were reduced among children (6–11 years), without effect among adolescents [11]. In the context of h-GI meals, we can refer to a study conducted by Cutruzzolà et al. [13]. The authors compared insulin faster aspart and aspart given with a high-glycemic-index meal among adult participants and showed no differences in postprandial glycemic values and glycemic rise. They found differences concerning the AUC in favor of insulin faster aspart [13].

Vetrani et al. found that among people using automated hybrid closed-loop (AHCL) systems after breakfast, there was observed an early rise in blood glucose, peaking after just 1 h [25]. They also found that daily TIR was significantly associated with breakfast TIR, which leads us to pay special attention to proper glycemic control, especially in the morning. It is not clear if the AHCL system can compensate the SB effect, but a 50% increased dose of prandial insulin seems to be a very good solution for this group of patients for h-GI breakfast. Theoretically, the system should suspend the insulin delivery as long as needed to minimize the risk of hypoglycemia, which occurred more frequently after SB administration in our study group (on sensor-augmented pump therapy).

The strength of our study is its well-planned methodology (randomization, double blinding) and well-selected, large, and homogenous group of patients. This is evidenced by the publication of the study protocol before the study began [20]. We performed a crossover trial, so every patient performed both the intervention (SB) and the control (NB) under the same conditions (the same meal was consumed at the same hour with fasting normoglycemia). It was preceded by a run-in period so insulin doses and ICRs were properly matched. We have correctly established the capillary blood glucose level 90 min after prandial bolus as a primary end point according to previous reports in which it has been shown that the glycemic value after h-GI products is the highest at this point among people with T1D [1,5–7]. Our results are consistent with these observations; PG was about the 100th minute of observation time regardless of the applied meal bolus. The weakness of this study is its short observation period after the prandial bolus (3 h). This time should be longer to observe the consequences of basal removing. We performed only the single meal scenario, and all participants ate the same portion, independently of their weight. We could also add the arm with different parameter of SB, f. ex. with longer basal insulin suspension.

The purpose of our study was to encourage diabetic patients not to consume high glycemic index products. We would like to highlight that high glycemic index and glycemic load products have been shown to be primarily responsible for postprandial hyperglycemia and reduced TIR [25,26]. Our study is an attempt to answer a common clinical prob-

lem, especially among the youngest groups of patients, where it is difficult to properly balance meals.

There is no doubt that this data supports the use of the super bolus for h-GI products, but further studies are needed to precisely determine how much and for how long the base insulin should be suspend or reduce. This study can also be repeated using insulin with different pharmacokinetics, like faster insulin aspart.

5. Conclusions

Super bolus is an effective and safe strategy to avoid postprandial hyperglycemia.

This kind of bolus leads to a higher time in range 70–180 mg/dL (3.9–10.0 mmol/L) after the high GI meal consumption.

Hypoglycemic episodes occurred more often after the super bolus in comparison to the normal bolus. Most hypoglycemic episodes were at the alert level and occurred near the end of the observation period. Therefore, it seems reasonable to extend the time of the basal insulin suspension, f.ex. to 3 h. Further studies are needed to find the best combination of the increased dose of meal bolus and basal insulin reduction.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu16020263/s1>, Figure S1. Linear regression model of the insulin-to-carbohydrate ratio (ICR) as a function of the age. Table S1. Study outcomes comparisons between treatment groups- per protocol approach. Data presented as median (Q1;Q3)¹ or mean \pm SD² unless otherwise indicated.

Author Contributions: E.K.-K., M.D. and A.S. conceptualized and designed the study. E.K.-K. and M.D. performed the search and collected the data for further analysis. E.K.-K. performed the data analysis and interpretation of results. E.K.-K. drafted the initial manuscript. E.K.-K. and A.S. reviewed and revised the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was funded by the Medical University of Warsaw, Poland, and was supported by the Polish Society of Autoimmune Diseases (grant number 02/ 2020).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of the Medical University of Warsaw (KB/25/2019, 18 February 2019).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data available on request due to ethical reasons.

Acknowledgments: This project was supported by the ISPAD-JDRF Fellowship grant. The grant program was made possible by funding from the Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The sponsors had no role in the design, execution, interpretation, or writing of the study.

References

1. Annan, S.F.; Higgins, L.A.; Jelleryd, E.; Hannon, T.; Rose, S.; Salis, S.; Baptista, J.; Chinchilla, P.; Marcovecchio, M.L. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr. Diabetes* **2022**, *23*, 1297–1321. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Araszkievicz, A.; Bandurska-Stankiewicz, E.; Borys, S.; Budzyński, A.; Cyganek, K.; Cypryk, K.; Czech, A.; Czupryniak, L.; Drzewoski, J.; Dzida, G. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2023-Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr. Top. Diabetes* **2023**, *3*, 1–147. [[CrossRef](#)]
3. Quarta, A.; Guarino, M.; Tripodi, R.; Giannini, C.; Chiarelli, F.; Blasetti, A. Diet and Glycemic Index in Children with Type 1 Diabetes. *Nutrients* **2023**, *15*, 3507. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Chiavaroli, L.; Lee, D.; Ahmed, A.; Cheung, A.; Khan, T.A.; Blanco, S.; Mirrahimi, A.; Jenkins, D.J.; Livesey, G.; Wolever, T.M.; et al. Effect of low glycaemic index or load dietary patterns on glycaemic control and cardiometabolic risk factors in diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* **2021**, *374*, n1651. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

5. Bell, K.J.; Smart, C.E.; Steil, G.M.; Brand-Miller, J.C.; King, B.; Wolpert, H.A. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: Implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care* **2015**, *38*, 1008–1015. [CrossRef]
6. Johansen, M.D.; Gjerløv, I.; Christiansen, J.S.; Hejlesen, O.K. Interindividual and intraindividual variations in postprandial glycemia peak time complicate precise recommendations for self-monitoring of glucose in persons with type 1 diabetes mellitus. *J. Diabetes Sci. Technol.* **2012**, *6*, 356–361. [CrossRef]
7. Bell, K.J.; King, B.R.; Shafat, A.; Smart, C.E. The relationship between carbohydrate and the mealtime insulin dose in type 1 diabetes. *J. Diabetes Complicat.* **2015**, *29*, 1323–1329. [CrossRef]
8. Parillo, M.; Annuzzi, G.; Rivellese, A.A.; Bozzetto, L.; Alessandrini, R.; Riccardi, G.; Capaldo, B. Effects of meals with different glycaemic index on postprandial blood glucose response in patients with Type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet. Med.* **2011**, *28*, 227–229. [CrossRef]
9. Faber, E.M.; van Kampen, P.M.; Clement-de Boers, A.; Houdijk, E.C.A.M.; van der Kaay, D.C.M. The influence of food order on postprandial glucose levels in children with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes* **2018**, *19*, 809–815. [CrossRef]
10. Dzygalo, K.; Szybowska, A. Impact of insulins glulisine and aspart on postprandial glycemia after a high-glycemic index meal in children with type 1 diabetes. *Eur. J. Endocrinol.* **2014**, *170*, 539–545. [CrossRef]
11. Fath, M.; Danne, T.; Biester, T.; Erichsen, L.; Kordonouri, O.; Haahr, H. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Diabetes* **2017**, *18*, 903–910. [CrossRef] [PubMed]
12. Haahr, H.; Heise, T. Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. *Clin. Pharmacokinet.* **2020**, *59*, 155–172. [CrossRef] [PubMed]
13. Cutruzzola, A.; Parise, M.; Fiorentino, R.; Romano, A.; Molinaro, V.; Gnasso, A.; Di Molfetta, S.; Irace, C. The Effect of Two Different Insulin Formulations on Postprandial Hyperglycemia after High and Low Glycemic-Index Meal in Type 1 Diabetes. *Nutrients* **2022**, *14*, 3316. [CrossRef] [PubMed]
14. Marlina Blazik, D.G. Improving the Estimation of Meal-Time Insulin Dose Based On the Glycaemic Load of a Meal in Children with Type 1 Diabetes on Insulin Pump Therapy: A Randomized Study. *J. Diabetes Metab.* **2014**, *05*, 1–5. [CrossRef]
15. John Pemberton. Information Leaflet on Super Bolus. NHS Birmingham Children's Hospital NHS Foundation Trust, Version 1.0, Produced June 2018, Review Date June 2021, 4–6. Available online: <https://childrenwithdiabetes.com/wp-content/uploads/Superbolus-for-insulin-pumps.pdf> (accessed on 1 June 2021).
16. Alberta Diabetes Link. Types of Boluses for Pump Therapy. 2018, pp. 1–3. Available online: <https://albertadiabeteslink.ca/process.php?docname=Types-of-Boluses-and-Practical-Applications-2018.pdf> (accessed on 1 January 2018).
17. Rosales, N.; De Battista, H.; Vehí, J.; Garelli, F. Open-loop glucose control: Automatic IOB-based super-bolus feature for commercial insulin pumps. *Comput. Methods Programs Biomed.* **2018**, *159*, 145–158. [CrossRef]
18. Bondia, J.; Dassau, E.; Zisser, H.; Calm, R.; Vehí, J.; Jovanović, L.; Doyle, F.J. Coordinated basal-bolus infusion for tighter postprandial glucose control in insulin pump therapy. *J. Diabetes Sci. Technol.* **2009**, *3*, 89–97. [CrossRef]
19. Schulz, K.F.; Altman, D.G. MDC 2010 SU guidelines for reporting, parallel group randomised trials. *BMJ* **2010**, *340*, 698–702. [CrossRef]
20. Kowalczyk, E.; Dzygalo, K.; Szybowska, A. Super Bolus: A remedy for a high glycemic index meal in children with type 1 diabetes on insulin pump therapy?—Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **2022**, *23*, 240. [CrossRef]
21. DiMeglio, L.A.; Acerini, C.L.; Codner, E.; Craig, M.E.; Hofer, S.E.; Pillay, K.; Maahs, D.M. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr. Diabetes* **2018**, *19*, 105–114. [CrossRef]
22. Walsh, J.; Ruth, R. *Pumping Insulin: Everything You Need for Success on a Smart Insulin Pump*, 4th ed.; Torrey Pines Press: San Diego, CA, USA, 2006.
23. Walsh, J.; Ruth, R. Ways to Improve Consistency, Ease of Use, Safety, and Medical Outcomes with Insulin Pumps. 2021. Available online: https://www.diabetesnet.com/diabetes_presentations/FuturePumpFeatures-0809.ppt (accessed on 8 September 2021).
24. Adolfsson, P.; Taplin, C.E.; Zaharieva, D.P.; Pemberton, J.; Davis, E.A.; Riddell, M.C.; McGavock, J.; Moser, O.; Szadkowska, A.; Lopez, P.; et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr. Diabetes* **2022**, *23*, 1341–1372. [CrossRef]
25. Vetrani, C.; Calabrese, I.; Cavagnuolo, L.; Pacella, D.; Napolano, E.; Di Rienzo, S.; Riccardi, G.; Rivellese, A.A.; Annuzzi, G.; Bozzetto, L. Dietary determinants of postprandial blood glucose control in adults with type 1 diabetes on a hybrid closed-loop system. *Diabetologia* **2022**, *65*, 79–87. [CrossRef] [PubMed]
26. Gitsi, E.; Livadas, S.; Angelopoulos, N.; Paparodis, R.D.; Raftopoulos, M.; Argyrakopoulou, G. A Nutritional Approach to Optimizing Pump Therapy in Type 1 Diabetes Mellitus. *Nutrients* **2023**, *15*, 4897. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

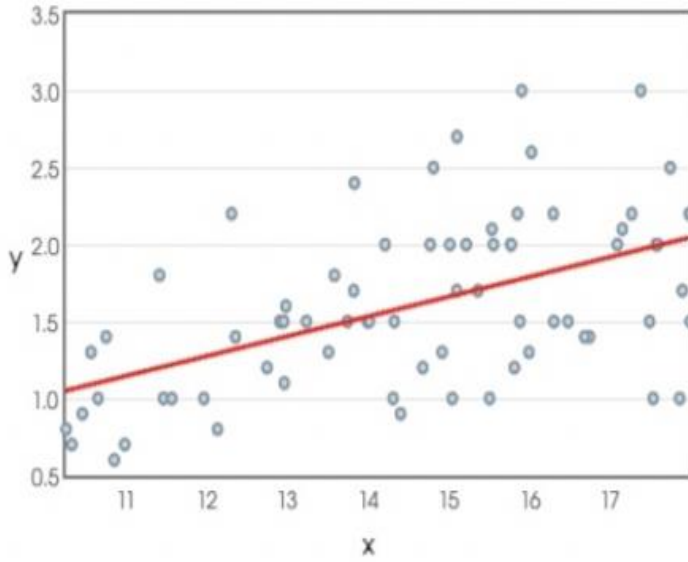


Figure S1. Linear regression model of the insulin-to-carbohydrate ratio (ICR) as a function of the age. X- age [years], Y- ICR [u]

PER PROTOCOL analysis

Characteristic	Super Bolus (n=64)	Normal Bolus (n=64)	p-value
CBGL 0 min (mg/dl) ¹	105.00 (92.00;120.50)	104.00 (90.00;122.50)	0.965
CBGL 30 min (mg/dl) ²	109.61±31.40 95%CI[101.77 to 117.45]	118±28.93 95%CI[110.77 to 125.23]	0.049
CBGL 60 min (mg/dl) ²	154.58±38.06 95%CI[145.07 to 164.08]	171.41±43.68 95%CI[160.50 to 182.32]	0.002
CBGL 90 min (mg/dl) ²	154.83±38.78 95%CI[145.14 to 164.51]	179.88±50.70 95%CI[167.21 to 192.54]	<0.001
CBGL 120 min (mg/dl) ²	133.69±39.40 95%CI[123.84 to 143.53]	168.2±50.70 95%CI[155.54 to 180.87]	<0.001
CBGL 150 min (mg/dl) ¹	111.08±37.05 95%CI[101.82 to 120.33]	145.64±50.55 95%CI[133.01 to 158.27]	<0.001
CBGL 180 min (mg/dl) ¹	91.50 (68.00;121.00)	115.00 (98.00;156.00)	<0.001
PG (mg/dl) ¹	159.00 (135.50;191.50)	195.00 (146.50;222.50)	<0.001
GR (mg/dl) ¹	58.00 (40.00;87.50)	92.00 (53.00;107.00)	<0.001
Time to PG (min) ¹	99.53±41.64	107.81±35.84	0.166
MAGE (mg/dl)	23159.57±5332.45	26103.38±6483.57	<0.001
Time in range between 70-180 mg/dl (min) ¹	165.00 (137.50;180.00)	130.00 (100.00;180.00)	<0.001
Total AUC ²	23159.57±5332.45	26103.38±6483.57	<0.001

Table S1. The main study outcomes- per protocol approach. Data presented as median (Q1;Q3)¹ or mean±SD² unless otherwise indicated.

AUC- area under the blood glucose curve, CBGL- Capillary Blood Glucose Level, CI – confidence interval, GR- glycaemic rise, MAGE- mean amplitude of glycaemic excursions, PG- peak glucose.

7. Podsumowanie i wnioski

Współczesne leczenie cukrzycy typu 1 opiera się na zastosowaniu systemów CGM, które są obecnie najszybciej rozwijającą się technologią w dziedzinie diabetologii. Pozwalają na dokładną ocenę kontroli stężenia glukozy, umożliwiają standaryzację leczenia oraz ułatwiają osiągnięcie fizjologicznych stężeń glukozy we krwi. W związku z tym wprowadzono do praktyki klinicznej nowe parametry oceniające poziom wyrównania cukrzycy typu 1. Najważniejszym parametrem jest wskaźnik czasu spędzonego w glikemii docelowej TIR 70-180 mg/dl (3,9–10 mmol/l), który ściśle koreluje z występowaniem powikłań.

W pierwszej części niniejszej rozprawy przedstawiono wyniki badania kliniczno-kontrolnego, którego celem była identyfikacja czynników wpływających na wydłużenie TIR wśród dzieci chorujących na cukrzycę typu 1. Do badania zakwalifikowano 110 pacjentów w wieku średnio niespełna 12 lat, chorujących na cukrzycę typu 1 średnio 7 lat, którzy byli leczeni metodą intensywnej insulinoterapii za pomocą pompy insulinowej co najmniej 3 miesiące i korzystali regularnie z systemu CGM (≥ 6 dni w tygodniu). Od każdego pacjenta zebrano dane antropometryczne, odczytano dane z pompy insulinowej i CGM (z ostatnich 14 dni), oznaczono HbA1c oraz poproszono o wypełnienie ankiety. Porównano dane dotyczące sposobu leczenia, użytkowanych urządzeń oraz codziennych nawyków pomiędzy pacjentami uzyskującymi zalecany TIR $>70\%$ ($n=50$) z grupą nieosiągającą celów terapeutycznych (TIR $\leq 70\%$, $n=60$). Wykazano, iż pacjenci, którzy nie osiągają rekomendowanego TIR cechują się powtarzającymi się epizodami hiperglikemii, dużą zmiennością glikemii oraz większym zapotrzebowaniem na insulinę. Niezależnie natomiast od uzyskiwanych wartości TIR pacjenci korzystający z systemów CGM osiągają akceptowalny odsetek hipoglikemii. Czynniki, które mogą przyczyniać się do wydłużenia TIR to: zachowanie odpowiedniego odstępu czasu między podaniem insuliny a spożyciem posiłku, stosowanie systemu wstrzymania podaży insuliny przed niskim poziomem glikemii, korzystanie z funkcji pompy insulinowej "kalkulator bolusa" oraz zaangażowanie pacjenta w proces terapeutyczny (generowanie raportów elektronicznych z CGM i pompy insulinowej w środowisku domowym). Należy zwrócić uwagę, iż wspomniane badanie zostało przeprowadzone w 2021 r., kiedy w Polsce dopiero wprowadzano do użytku systemy HCLS. Dlatego (z powodu braku użytkowników) HCLS nie zostały uwzględnione

jako czynnik wpływający na wydłużenie TIR. Wpływ tych systemów na wydłużenie TIR został omówiony we wstępie niniejszej rozprawy.

Głównym czynnikiem utrudniającym osiągnięcie rekomendowanego TIR jest hiperglikemia poposiłkowa, która stanowi częsty i istotny problemem kliniczny, zwłaszcza w populacji pediatrycznej. W drugiej części rozprawy doktorskiej przedstawiono wyniki badania z randomizacją, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, typu cross-over, którego celem było porównanie, czy SB jest efektywniejszą metodą zapobiegania hiperglikemii poposiłkowej, niż bolus standardowy i w efekcie prowadzi do wydłużenia TIR. Badanie przeprowadzono zgodnie z opublikowanym wcześniej, szczegółowym protokołem. Ze względu na dużą istotność kliniczną badanie zostało nagrodzone grantem ISPAD- JDRF Fellowship podczas ISPAD Science School w 2021r.

Do badania zakwalifikowano 72 osoby z równym rozkładem płci, z medianą wieku niespełna 15 lat, które chorowały na cukrzycę około 6 lat. Podczas przeprowadzania badania każdy uczestnik był hospitalizowany, a współczynniki ICR były ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie glikemii mierzonej 2 godziny po posiłku. Interwencja polegała na spożyciu 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. Super bolus został zdefiniowany, jako zwiększenie dawki insuliny doposiłkowej obliczonej na podstawie indywidualnego ICR o 50% z jednoczesnym wstrzymaniem insuliny bazalnej przez 2 godziny. NB został zdefiniowany jako dawka insuliny doposiłkowej obliczona na podstawie ICR. Pierwotnym punktem końcowym było stężenie glukozy zmierzone za pomocą glukometru 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 i bezpieczną strategią uniknięcia hiperglikemii poposiłkowej prowadząc do wydłużenia TIR po spożyciu posiłku o wysokim IG. Po podaży SB odnotowano istotnie statystycznie niższe wartości glikemii podczas całego okresu obserwacji (także w pierwotnym punkcie końcowym). 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. Konieczne są dalsze badania w celu znalezienia najlepszej kombinacji zwiększenia dawki bolusa posiłkowego i redukcji dawki insuliny bazalnej.

Obecnie istnieje duży nacisk towarzystw diabetologicznych, by pacjenci mieli możliwość korzystania z systemów HCLS z uwagi na fakt, iż dzięki tej metodzie leczenia osiągają najdłuższy TIR. Nie jest jednak jasne, czy HCLS jest w stanie skompensować efekt super bolusa na hiperglikemię poposiłkową, natomiast zwiększona o 50% dawka insuliny doposiłkowej wydaje się być bardzo dobrym rozwiązaniem dla tej grupy pacjentów na śniadanie o wysokim IG. Teoretycznie system powinien wstrzymywać podawanie insuliny tak długo, jak to konieczne, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia hipoglikemii, którą odnotowano częściej po podaniu SB w badanej grupie.

Wnioski:

- Hiperglikemia i duża zmienność glikemii to główne problemy pacjentów z cukrzycą typu 1, które uniemożliwiają osiągnięcie celu terapeutycznego, jakim jest wskaźnik TIR 70-180 mg/dl (3,9–10 mmol/l) powyżej 70%.
- Czynniki, które mogą przyczyniać się do wydłużenia TIR to:
 - zachowanie odpowiedniego odstępu czasu między podaniem insuliny a spożyciem posiłku
 - stosowanie systemu wstrzymania podaży insuliny przed niskim poziomem glikemii
 - korzystanie z funkcji pompy insulinowej kalkulator bolusa
 - zaangażowanie pacjenta w proces terapeutyczny (generowanie raportów
 - elektronicznych z CGM i pompy insulinowej w środowisku domowym)

- W badaniu z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, typu cross-over wykazano, że SB jest efektywniejszą metodą zapobiegania hiperglikemii poposiłkowej, niż bolus standardowy po posiłku o wysokim IG i w efekcie prowadzi do wydłużenia TIR. Konieczne są dalsze badania w celu znalezienia najlepszej kombinacji zwiększenia dawki bolusa posiłkowego i redukcji dawki insuliny bazalnej oraz określenie skuteczności i bezpieczeństwa SB u osób korzystających z HCLS.

8. Bibliografia

1. Benedict SR. A Reagent for the Detection of Reducing Sugars. *J Biol Chem*, 1909;5(6):485–487.
2. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci*, 2012;69(2):83–93.
3. Didyuk O, Econom N, Guardia A, Livingston K, Klueh U. Continuous Glucose Monitoring Devices: Past, Present, and Future Focus on the History and Evolution of Technological Innovation. *J Diabetes Sci Technol*, 2020;15(3):676-683. doi:10.1177/1932296819899394
4. Freckmann G, Pleus S, Grady M, Setford S, Levy B. Measures of Accuracy for Continuous Glucose Monitoring and Blood Glucose Monitoring Devices. *J Diabetes Sci Technol*, 2019;13(3):575-583. doi:10.1177/1932296818812062
5. De Bock M, Codner E, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2022;23(8):1270-1276. doi:10.1111/pedi.13455
6. De Block C, Manuel-Y-keenoy B, Van Gaal L. A review of current evidence with continuous glucose monitoring in patients with diabetes. *J Diabetes Sci Technol*, 2008;2(4):718-727. doi:10.1177/193229680800200426
7. Dovic K, Cargnelutti K, Sturm A, Selb J, Bratina N, Battelino T. Continuous glucose monitoring use and glucose variability in pre-school children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019;147:76-80. doi:10.1016/j.diabres.2018.10.005
8. Šumník Z, Pavlíková M, Neuman V et al. Glycemic Control by Treatment Modalities: National Registry-Based Population Data in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr*, 2024;97(1):70-79. doi:10.1159/000530833
9. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2020;323(23):2388–2396. doi:101001/jama20206940 101001/jama20206940
10. Shalitin S, Peter Chase H. Diabetes Technology and Treatment in the Paediatric Age Group. *ATTD 2011 Year B Adv Technol Treat Diabetes Third Edition*, 2012;65:203-224. doi:10.1002/9781118321508.ch11
11. <https://www.medtronic-diabetes.com/pl-PL/terapia-z-uzyciem-pompy-insulinowej/pompa-insulinowa-minimed-780g>
12. <https://dexcompolska.pl/poczuj-roznice-z-cgm-dexcom/>

13. Welsh JB, Psavko S, Zhang X, Gao P, Balo AK. Comparisons of Fifth-, Sixth-, and Seventh-Generation Continuous Glucose Monitoring Systems. *J Diabetes Sci Technol*, 2022. doi:10.1177/19322968221099879
14. <https://pro.freestyle.abbott/pl-pl/home/system-freestyle-libre/freestyle-libre-2.html>
15. Leelarathna L, Wilmot EG. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabet Med*, 2018;35(4):472-482. doi:10.1111/dme.13584
16. Hásková A, Radovnická L, Petruželková L, et al. Real-time cgm is superior to flash glucose monitoring for glucose control in type 1 diabetes: The corrida randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 2020;43(11):2744-2750. doi:10.2337/dc20-0112
17. <https://www.diabetes.ascensia.pl/eversense-e3/>
18. Christiansen MP, Klaff LJ, Brazg R, et al. A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy of a Novel Implanted Continuous Glucose Sensor: PRECISE II. *Diabetes Technol Ther*, 2018;20(3):197-206. doi:10.1089/dia.2017.0142
19. Christiansen MP, Klaff LJ, Bailey TS, Brazg R, Carlson G, Tweden KS. A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy and Safety of an Implanted Continuous Glucose Sensor: The PRECISION Study. *Diabetes Technol Ther*, 2019;21(5):231-237. doi:10.1089/dia.2019.0020
20. Ziegler R, von Sengbusch S, Kröger J, et al. Therapy Adjustments Based on Trend Arrows Using Continuous Glucose Monitoring Systems. *J Diabetes Sci Technol*, 2019;13(4):763-773. doi:10.1177/1932296818822539
21. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 lutego 2024r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie. *Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej*, 2024;4 kwietnia:Poz.500. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20240000500>
22. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 4 lipca 2024 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie. *Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej*. 2024; 16 lipca:Poz. 1055. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20240001055>
23. Miller KM, Hermann J, Foster N, et al. Longitudinal changes in continuous glucose monitoring use among individuals with type 1 Diabetes: International comparison in the German and Austrian DPV and U.S. T1D exchange registries. *Diabetes Care*, 2020;43(1):E1-E2. doi:10.2337/dc19-1214
24. Ebekozién O, Mungmode A, Sanchez J, et al. Longitudinal Trends in Glycemic Outcomes and Technology Use for Over 48,000 People with Type 1 Diabetes (2016–

- 2022) from the T1D Exchange Quality Improvement Collaborative. *Diabetes Technol Ther*, 2023;25(11):765-773. doi:10.1089/dia.2023.0320
25. DeSalvo DJ, Noor N, Xie C, et al. Patient Demographics and Clinical Outcomes Among Type 1 Diabetes Patients Using Continuous Glucose Monitors: Data From T1D Exchange Real-World Observational Study. *J Diabetes Sci Technol*, 2023;17(2):322-328. doi:10.1177/19322968211049783
 26. DeSalvo DJ, Miller KM, Hermann JM, et al. Continuous glucose monitoring and glycemic control among youth with type 1 diabetes: International comparison from the T1D Exchange and DPV Initiative. *Pediatr Diabetes*, 2018;19(7):1271-1275. doi:10.1111/pedi.12711
 27. Czupryniak L, Dzida G, Fichna P, et al. Ambulatory Glucose Profile (AGP) Report in Daily Care of Patients with Diabetes: Practical Tips and Recommendations. *Diabetes Ther*, 2022;13(4):811-821. doi:10.1007/s13300-022-01229-9
 28. Bergenstal RM, Simonson GD, Heinemann L. More Green, Less Red: How Color Standardization May Facilitate Effective Use of CGM Data. *J Diabetes Sci Technol*, 2022;16(1):3-6. doi:10.1177/19322968211053341
 29. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*, 2019;42(8):1593-1603. doi:10.2337/dci19-0028
 30. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*, 2019;42(8):1593-1603. doi:10.2337/dci19-0028
 31. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023;11(1):42-57. doi:10.1016/S2213-8587(22)00319-9
 32. Valenzano M, Cibrario Bertolotti I, Valenzano A, Grassi G. Time in range-A1c hemoglobin relationship in continuous glucose monitoring of type 1 diabetes: A real-world study. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021;9(1):1-8. doi:10.1136/bmjdr-2019-001045
 33. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. Glucose management indicator (GMI): A new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*, 2018;41(11):2275-2280. doi:10.2337/dc18-1581
 34. Bergenstal RM. Glycemic variability and diabetes complications: Does it matter? Simply put, there are better glycemic markers! *Diabetes Care*, 2015;38(8):1615-1621. doi:10.2337/dc15-0099

35. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. *JAMA*, 2017;317(8):825-835. doi:10.1001/jama.2017.0686.
36. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2024. *Curr Top Diabetes*, 2023;4(3-4).
37. Schlüter S, Deiss D, Gehr B, et al. Glucose Monitoring and Control Testing in Patients with Type 1 or Type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2024;132(6):298-315. doi: 10.1055/a-2166-6668.
38. Chen Z, Shao L, Jiang M, et al. Interpretation of HbA1c lies at the intersection of analytical methodology, clinical biochemistry and hematology (Review). *Exp Ther Med*, 2022;24(6):1-11. doi:10.3892/etm.2022.11643
39. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care*, 2019;42(3):400-405. doi:10.2337/dc18-1444
40. Gabbay MAL, Rodacki M, Calliari LE, et al. Time in range: A new parameter to evaluate blood glucose control in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*, 2020;12(1):1-8. doi:10.1186/s13098-020-00529-z
41. Lu J, Ma X, Shen Y, et al. Time in Range Is Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2020;22(2):72-78. doi:10.1089/dia.2019.0251
42. Dunn TC, Ajjan RA, Bergenstal RM, Xu Y. Is It Time to Move Beyond TIR to TITR? Real-World Data from Over 20,000 Users of Continuous Glucose Monitoring in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2024;26(3):203-210. doi:10.1089/dia.2023.0565
43. Passanisi S, Piona C, Salzano G, et al. Aiming for the Best Glycemic Control Beyond Time in Range: Time in Tight Range as a New Continuous Glucose Monitoring Metric in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Using Different Treatment Modalities. *Diabetes Technol Ther*, 2024;26(3):161-166. doi:10.1089/dia.2023.0373
44. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*, 2019;13(4):614-626. doi:10.1177/1932296818822496
45. Hirsch IB, Welsh JB, Calhoun P, et al. Associations between HbA1c and continuous glucose monitoring-derived glycaemic variables. *Diabet Med*, 2019;36(12):1637-1642. doi:10.1111/dme.14065
46. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The Relationships Between Time in Range,

- Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*, 2019;13(4):614-626. doi:10.1177/1932296818822496
47. Foland-Ross LC, Tong G, Mauras N, et al. Brain function differences in children with type 1 diabetes: A functional mri study of working memory. *Diabetes*, 2020;69(8):1770-1778. doi:10.2337/db20-0123
 48. Cai LY, Tanase C, Anderson AW, et al. Exploratory Multisite MR Spectroscopic Imaging Shows White Matter Neuroaxonal Loss Associated with Complications of Type 1 Diabetes in Children. *Am J Neuroradiol*, 2023;44(7):820-827. doi:10.3174/ajnr.A7895
 49. Habes M, Jacobson AM, Braffett BH, et al. Patterns of Regional Brain Atrophy and Brain Aging in Middle- and Older-Aged Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA Netw Open*, 2023;6(6):E2316182. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.16182
 50. Reiss AL, Jo B, Arbelaez AM, et al. A Pilot randomized trial to examine effects of a hybrid closed-loop insulin delivery system on neurodevelopmental and cognitive outcomes in adolescents with type 1 diabetes. *Nat Commun*, 2022;13(1). doi:10.1038/s41467-022-32289-x
 51. Grigsby AB, Anderson RJ, Freedland KE, et al. Prevalence of anxiety in adults with diabetes a systematic review. *J Psychosom Res*, 2002;53(6):1053-1060. doi:10.1016/S0022-3999(02)00417-8
 52. Kovatchev B, Cobelli C. Glucose variability: Timing, risk analysis, and relationship to hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 2016;39(4):502-510. doi:10.2337/dc15-2035
 53. Suh S, Kim JH. Glycemic variability: How do we measure it and why is it important? *Diabetes Metabolic Journal*, 2015;39(4):273-282. doi:10.4093/dmj.2015.39.4.273
 54. Tunceli K, Bradley CJ, Lafata JE, et al. Glycemic control and absenteeism among individuals with diabetes. *Diabetes Care*, 2007;30(5):1283-5. doi: 10.2337/dc06-1657
 55. Gerhardsson P, Schwandt A, Witsch M, et al. The SWEET Project 10-Year Benchmarking in 19 Countries Worldwide Is Associated with Improved HbA1c and Increased Use of Diabetes Technology in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2021;23(7):491-499. doi:10.1089/dia.2020.0618
 56. Brzezińska N, Ambroży J, Horodnicka-Józwa A, et al. Assessment of metabolic control in children with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2020;26(4):176-182. doi:10.5114/pedm.2020.100804
 57. Petersson J, Åkesson K, Sundberg F, et al. Translating glycated hemoglobin A1c into time spent in glucose target range: A multicenter study. *Pediatr Diabetes*, 2019;20(3):339-344. doi:10.1111/pedi.12817

58. Nir J, Rachmiel M, Fraser A, et al. Open-source automated insulin delivery systems (OS-AIDs) in a pediatric population with type 1 diabetes in a real-life setting: the AWeSoMe study group experience. *Endocrine*, 2023;81(2):262-269. doi: 10.1007/s12020-023-03398-4
59. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA*, 2016;4;316(13):1407-1408. doi: 10.1001/jama.2016.11708
60. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*, 2019;31;381(18):1707-1717. doi: 10.1056/NEJMoA1907863
61. Carlson AL, Sherr JL, Shulman DI, et al. Safety and Glycemic Outcomes During the MiniMed™ Advanced Hybrid Closed-Loop System Pivotal Trial in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2022;24(3):178-189. doi:10.1089/dia.2021.0319
62. Seget S, Chobot A, Tarasiewicz M, et al. Glycemic control in children with type 1 diabetes treated with the advanced hybrid closed loop system 2-year prospective, observational, two-center study. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024;15:1-6. doi:10.3389/fendo.2024.1332418
63. Choudhary P, Arrieta A, Heuvel T van den, et al. Celebrating the Data from 100,000 Real-World Users of the MiniMed™ 780G System in Europe, Middle East, and Africa Collected Over 3 Years: From Data to Clinical Evidence. *Diabetes Technol Ther*, 2024;26:32-37. doi:10.1089/dia.2023.0433
64. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. 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. doi:10.1001/jama.2016.19975
65. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2022;363(4):311-20. doi: 10.1056/NEJMoA1002853
66. Arrieta A, Battelino T, Scaramuzza AE, et al. Comparison of MiniMed 780G system performance in users aged younger and older than 15 years: Evidence from 12 870 real-world users. *Diabetes Obes Metab*, 2022;24(7):1370-1379. doi:10.1111/dom.14714
67. Quarta A, Guarino M, Tripodi R, et al. Diet and Glycemic Index in Children with Type 1 Diabetes. *Nutrients*, 2023;15(16):1-13. doi:10.3390/nu15163507
68. Annan SF, Higgins LA, Jelleryd E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr*

- Diabetes*, 2022;23(8):1297-1321. doi:10.1111/pedi.13429
69. Control TD. Optimizing Postprandial Glycemia in. *Diabetes Care*, 2008;31(8). doi:10.2337/dc08-0306.Clinical
 70. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, et al. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: Implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care*, 2015;38(6):1008-1015. doi:10.2337/dc15-0100
 71. Parillo M, Annuzzi G, Rivellese AA, et al. Effects of meals with different glycaemic index on postprandial blood glucose response in patients with Type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*, 2011;28(2):227-229. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03176.x
 72. Bell KJ, Gray R, Munns D, et al. Clinical application of the food insulin index for mealtime insulin dosing in adults with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther*, 2016;18(4):218-225. doi:10.1089/dia.2015.0254
 73. Eviz E, Killi NE, Karakus KE, et al. Assessing the feasibility of time in tight range (TITR) targets with advanced hybrid closed loop (AHCL) use in children and adolescents: A single-centre real-world study. *Diabet Med*, 2024;(October 2023):1-8. doi:10.1111/dme.15333
 74. Faber EM, van Kampen PM, Clement-de Boers A, et al. The influence of food order on postprandial glucose levels in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2018;19(4):809-815. doi:10.1111/pedi.12640
 75. Luijf YM, Van Bon AC, Hoekstra JB, et al. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2010;33(10):2152-2155. doi:10.2337/dc10-0692
 76. Groele L, Golicki D, Błazik M, et al. Improving the Estimation of Meal-Time Insulin Dose Based On the Glycaemic Load of a Meal in Children with Type 1 Diabetes on Insulin Pump Therapy: A Randomized Study. *J Diabetes Metab*, 2014;5:435.
 77. Dzygało K, Szypowska A. Impact of insulins glulisine and aspart on postprandial glycemia after a high-glycemic index meal in children with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*, 2014;170(4):539-545. doi:10.1530/EJE-13-0696
 78. Fath M, Danne T, Biester T, et al. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*, 2017;18(8):903-910. doi:10.1111/pedi.12506
 79. Haahr H, Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. *Clin Pharmacokinet*, 2020;59(2):155-172. doi:10.1007/s40262-019-00834-5

80. Cutruzzolà A, Parise M, Fiorentino R, et al. The Effect of Two Different Insulin Formulations on Postprandial Hyperglycemia after High and Low Glycemic-Index Meal in Type 1 Diabetes. *Nutrients*, 2022;14(16):1-11. doi:10.3390/nu14163316
81. Walsh, J., Ruth, R. Pumping Insulin: Everything You Need for Success on a Smart Insulin Pump, 4th ed.; Torrey Pines Press: San Diego, CA, USA, 2006.
82. Walsh, J.; Ruth, R. Ways to Improve Consistency, Ease of Use, Safety, and Medical Outcomes with Insulin Pumps. 2021. Available online: https://www.diabetesnet.com/diabetes_presentations/FuturePumpFeatures-0809.ppt (accessed on 8 September 2021).
83. John Pemberton. Information Leaflet on Super Bolus. NHS Birmingham Children's Hospital NHS Foundation Trust, Version 1.0, Produced June 2018, Review Date June 2021, 4–6. Available online: <https://childrenwithdiabetes.com/wp-content/uploads/Superbolus-for-insulin-pumps.pdf> (accessed on 1 June 2021).
84. Alberta Diabetes Link. Types of Boluses for Pump Therapy. 2018, pp. 1–3. Available online: <https://albertadiabeteslink.ca/process.php?docname=Types-of-Boluses-and-Practical-Applications-2018.pdf> (accessed on 1 January 2018).
85. Rosales N, De Battista H, Vehí J, et al. Open-loop glucose control: Automatic IOB-based super-bolus feature for commercial insulin pumps. *Comput Methods Programs Biomed*, 2018;159:145-158. doi:10.1016/j.cmpb.2018.03.007
86. Bondia J, Dassau E, Zisser H, et al. Coordinated basal-bolus infusion for tighter postprandial glucose control in insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol*, 2009;3(1):89-97. doi:10.1177/193229680900300110
87. Vetrani C, Calabrese I, Cavagnuolo L, et al. Dietary determinants of postprandial blood glucose control in adults with type 1 diabetes on a hybrid closed-loop system. *Diabetologia*, 2022;65(1):79-87. doi:10.1007/s00125-021-05587-0

9. Opinia Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/...5.../2019

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
w dniu 18 lutego 2019 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

Lek. Emilia Kowalczyk
Klinika Pediatrii
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt.: „Ocena wpływu superbolusa na glikemię po posiłku o wysokim indeksie glikemicznym u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1.”

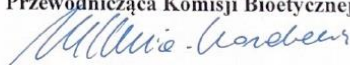
wyraża następującą opinię

- stwierdza, że jest ono dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- stwierdza, że jest ono niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*

Uwagi Komisji – *verte*

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.
Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .
W załączeniu: skład komisji oraz lista obecności

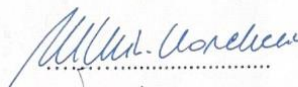
Przewodnicząca Komisji Bioetycznej


Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

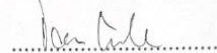
*niepotrzebne skreślić

strona podpisowa do uchwały Komisji Bioetycznej przy Warszawskim
Uniwersytecie Medycznym nr KB/.....²⁵..... z dnia 18 lutego 2019r.

1. Prof. dr hab. n.med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz



2. Dr hab. n. med. Tomasz Grzela



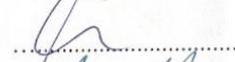
3. Dr hab. n. med. Andrea Horvath-Stolarczyk



4. Prof. dr hab. n. med. Paweł Piątkiewicz



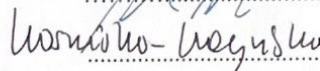
5. Dr hab. n. med. Marek Postuła



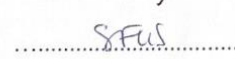
6. Dr hab. n. med. Marcin Ufnal



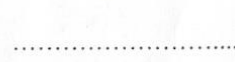
7. Dr hab. n. med. Katarzyna Kosińska-Kaczyńska



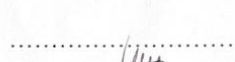
8. Dr hab. n. farm. Sylwia Flis



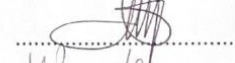
9. Dr n. med. Agnieszka Serafin



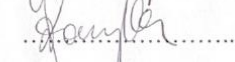
10. Ks. Paweł Śmierzchalski



11. Prof. dr hab. Maria Boratyńska



12. Prof. Joanna Domagała-Kulawik





Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/215/2020

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
w dniu 14 grudnia 2020 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

Lek. Emilia Kowalczyk
I Katedra Pediatrii
ul. Żwirki i Wigury 63A,
02-091 Warszawa

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt.: " Analiza czynników wpływających na wydłużenie czasu glikemii w zakresie docelowym u dzieci chorujących na cukrzycę typu 1 korzystających z systemu ciągłego monitorowania glikemii"

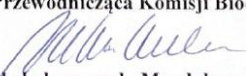
wyraża następującą opinię

- stwierdza, że jest ono dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- stwierdza, że jest ono niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*

Uwagi Komisji – *verte*

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.
Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .

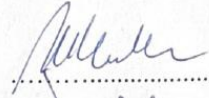
Przewodnicząca Komisji Bioetycznej


Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

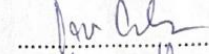
*niepotrzebne skreślić

strona podpisowa do uchwały Komisji Bioetycznej przy Warszawskim
Uniwersytecie Medycznym nr KB/.....^{2.15}..... z dnia 14 grudnia 2020r.

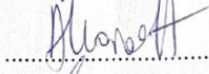
1. Prof. dr hab. n.med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz



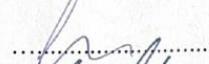
2. Dr hab. n. med. Tomasz Grzela



3. Dr hab. n. med. Andrea Horvath-Stolarczyk



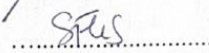
4. Dr hab. n. med. Marek Postuła



5. Prof. dr hab. n. med. Marcin Ufnal



6. Dr hab. n. farm. Sylwia Flis



7. Dr n. med. Agnieszka Serafin

.....

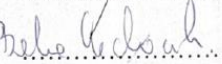
8. Ks. Paweł Śmierchalski



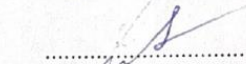
9. Mec. Danuta Lewandowska



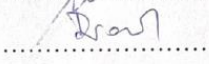
10. Prof. Joanna Domagała-Kulawik



11. Dr hab. n.med. Barbara Grzechocińska



12. Prof. dr hab. n. med. Michał Grąt



13. Dr n. med. Joanna Drozd-Sokołowska



10. Oświadczenie współautorów publikacji

Warszawa, 16.03.2024 r.

OŚWIADCZENIE O WSPÓLAUTORSTWIE

Potwierdzam mój wkład pracy w przygotowanie następujących publikacji naukowych:

- ☐ **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.** *Nutrients* 2024, 16;16(2):263. doi: 10.3390/nu16020263

Mój wkład pracy wyniósł: 5%

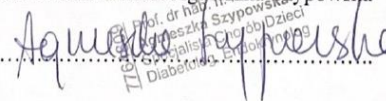
- ☐ **Factors affecting the prolongation of glycemic time in range among children with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring systems: A case control study.** *Int J Diabetes Dev Ctries* 2024. <https://doi.org/10.1007/s13410-024-01310-y>

Mój wkład pracy wyniósł: 5%

- ☐ **Super Bolus: a remedy for a high glycemic index meal in children with type 1 diabetes on insulin pump therapy?-study protocol for a randomized controlled trial.** *Trials* 2022, 23;23(1):240. doi: 10.1186/s13063-022-06173-4. PMID: 35351180; PMCID: PMC8966169

Mój wkład pracy wyniósł: 5%

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Szypowska


.....
Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Szypowska
Dzielnica Chorób Dzieci
Diabetes

Warszawa, 16.03.2024 r.

OŚWIADCZENIE O WSPÓLAUTORSTWIE

Potwierdzam mój wkład pracy w przygotowanie następującej publikacji naukowej:

- ① **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.** *Nutrients* 2024, 16;16(2):263. doi: 10.3390/nu16020263

Mój wkład pracy wyniósł: 10%

Lek. Magdalena Dymińska

Lek. Magdalena Dymińska
specjalista w dziedzinie
3323794

Warszawa, 16.03.2024 r.

OŚWIADCZENIE O WSPÓLAUTORSTWIE

Potwierdzam mój wkład pracy w przygotowanie następującej publikacji naukowej:

- **Super Bolus: a remedy for a high glyceimic index meal in children with type 1 diabetes on insulin pump therapy?-study protocol for a randomized controlled trial.** *Trials* 2022, 29;23(1):240. doi: 10.1186/s13063-022-06173-4. PMID: 35351180; PMCID: PMC8966169

Mój wkład pracy wyniósł: 5%

Dr n. med. Katarzyna Dzygało



.....