

UNIVERSITATEA DE MEDICINA ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA

ȘCOALA DOCTORALĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Eficientizarea insulinoterapiei cu pompa de insulină – indicații și profil insulinic optim

Doctorand **Gabriela Ghimpețeanu**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Nicolae Dragoș Hâncu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Diabetul zaharat tip 1	19
1.1. Definiția diabetului zaharat tip 1	19
1.2. Diagnosticul diabetului zaharat tip 1	19
1.3. Epidemiologia diabetului zaharat tip 1	20
1.4. Genetica diabetului zaharat tip 1	21
1.5. Patogeneza diabetului zaharat tip 1	21
1.6. Managementul diabetului zaharat tip 1	22
1.7. Perspective în diabetul zaharat tip 1	22
2. Controlul glicemic în diabetul zaharat tip 1	25
2.1. Importanța controlului glicemic în diabetul zaharat tip 1	25
2.2. Obiectivele controlului glicemic în diabetul zaharat tip 1	28
2.3. Obiectivele tratamentului în diabetul zaharat tip 1	29
3. Utilizarea pompelor de insulină în tratamentul diabetului zaharat tip 1	31
3.1. Introducere	31
3.2. Dovezi privind eficacitatea și siguranța perfuziei subcutanate continue cu insulină versus injecții multiple zilnice la pacienții cu diabet zaharat tip 1	32
3.3. Pompele de insulină- aspecte tehnice	34
3.4. Avantaje și dezavantaje ale utilizării pompelor de insulină	36
3.5. Selecția candidaților pentru tratamentul cu pompă de insulină	37
3.6. Indicațiile tratamentului cu pompă de insulină	39
3.7. Inițierea tratamentului cu pompa de insulină	40
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	47
1.1. Ipoteza generală a cercetării personale	47
1.2. Obiectivele cercetării personale	47
2. Metodologie generală	48
2.1. Tipuri de studii	48
2.2. Selectarea subiecților	48

2.3. Inițierea terapiei cu pompa de insulină	49
2.4. Analiza statistică	50
3. Studiul 1. Indicațiile pompei de insulină și controlul metabolic obținut cu această terapie în diabetul zaharat tip 1	53
3.1. Introducere	53
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	53
3.3. Material și metodă	54
3.4. Rezultate	54
3.5. Discuții	71
3.6. Concluzii	75
4. Studiul 2. Variația dozelor de insulină la tranziția de la injecții multiple zilnice la tratamentul cu pompă de insulină și caracteristicile profilului insulenic realizat cu pompa de insulină	77
4.1. Introducere	77
4.2. Ipoteza de lucru	78
4.3. Material și metodă	78
4.4. Rezultate	79
4.5. Discuții	96
4.6. Concluzii	101
5. Studiul 3 . Factori predictivi pentru optimizarea echilibrului metabolic cu pompa de insulină în diabetul zaharat tip 1	105
5.1. Introducere	105
5.2. Ipoteza de lucru	105
5.3. Material și metodă	106
5.4. Rezultate	107
5.5. Discuții	117
5.6. Concluzii	119
6. Concluzii generale	121
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	123
REFERINȚE	125
ANEXE	139

Cuvinte-cheie: diabet zaharat tip 1; pompă de insulină; perfuzie subcutanată continuă cu insulină; injecții multiple zilnice; control glicemic; hemoglobină glicată; rată bazală; bolus; doză de insulină; indicații pompă de insulină;

INTRODUCERE

Diabetul zaharat tip 1, deși reprezintă doar 5-10% din cazurile de diabet zaharat, prin caracterul său cronic, guvernat de riscul crescut de apariție a complicațiilor pe termen lung și dependența permanentă de insulină exogenă, are un impact major la nivel individual, familial, social și economic. Deși afecțiunea este diagnosticată cel mai frecvent în copilărie, când și incidența sa este cea mai mare, practic majoritatea indivizilor cu diabet zaharat tip 1 sunt adulți.

Deși prognosticul diabetului zaharat tip 1 s-a modificat radical odată cu descoperirea insulinei în urmă cu aproape un secol, complicațiile cronice microvasculare și riscul cardiovascular crescut asociat continuă să confere severitate acestei afecțiuni, guvernată de morbi-mortalitate crescută. Studii de mare anvergură în diabetul zaharat tip 1 au demonstrat că riscul de complicații microvasculare poate fi redus și progresia acestor complicații poate fi limitată printr-un control glicemic intensiv, realizat prin administrarea insulinei exogene în scheme de tratament cvasi-fiziologice, aplicate fie prin injecții multiple zilnice sau perfuzia subcutanată continuă de insulină prin intermediul pompelor externe de insulină.

Tratamentul cu pompă de insulină în diabetul zaharat tip 1 este rezultatul progresului tehnologiei terapeutice în decursul a peste 30 de ani, între timp perfecționarea acestei metode de administrare a insulinei oferind posibilitatea aplicării sale în practica clinică curentă în cazuri bine selectate pentru obținerea beneficiilor terapeutice maxime, în termeni de îmbunătățire a echilibrului metabolic, reducerea riscului de hipoglicemie severă, a variabilității glicemice și ameliorarea calității vieții, comparativ cu tratamentul cu injecții multiple zilnice. Cu toate acestea, rata de utilizare a pompelor de insulină în diabetul zaharat rămâne însă la un nivel relativ redus, variabil în diverse zone ale lumii, fiind dependentă în principal de costurile crescute ale unei astfel de terapii. Din acest motiv, în România, numărul pacienților cu diabet zaharat tip 1 care beneficiază gratuit de tratament cu pompă de insulină în cadrul programului național de diabet zaharat, este foarte redus. Pentru aplicarea cu succes a terapiei cu pompa de insulină la persoanele cu diabet zaharat tip 1, este necesară selecția riguroasă a candidaților, încadrarea acestora în categoriile de indicații acceptate de societățile profesionale internaționale pentru acest tip de tratament, precum și realizarea inițierii, monitorizării și evaluării terapiei într-un centru specializat în aplicarea tehnologiei PSCI prin pompe externe de insulină. Tranziția de la injecții multiple la pompă de insulină reprezintă o etapă decisivă pentru succesul terapeutic cu această nouă tehnologie complexă.

Scopul acestei lucrări a fost de a caracteriza în detaliu momentul tranziției terapeutice de la injecții multiple zilnice la pompa de insulină, precum și controlul metabolic realizat cu noua terapie pe termen scurt, mediu și lung, la un grup de pacienți cu diabet zaharat tip 1 incluși în programul național de pompe de insulină. Astfel, am dorit să realizăm o evaluare complexă a caracteristicilor clinice și indicațiilor

terapeutice ale pacienților cu diabet zaharat tip 1 care trec la tratament cu pompă de insulină, precum și de a analiza în detaliu variația necesarului insulinic la tranziția terapeutică de la injecții multiple zilnice la pompa de insulină în funcție de indicațiile clinice ale pompei și categoriile de vârstă. De asemenea, am studiat caracteristicile profilului insulinic bazal optimizat realizat cu pompa de insulină în funcție de categoriile de vârstă și am identificat factorii predictivi pentru stabilirea ratei bazale, în scopul stabilirii profilului insulinic optim. Am urmărit și stabilirea eficienței terapeutice a pompei de insulină pe termen scurt și lung, precum și identificarea factorilor predictivi pentru optimizarea echilibrului metabolic cu acest tip de tratament.

Caracterizarea tuturor acestor aspecte contribuie la luarea deciziilor terapeutice privind selecția riguroasă a candidaților pentru pompa de insulină și identificarea acelor cu potențialul crescut de realizare a obiectivelor metabolice prestabilite. De asemenea, rezultatele identificate contribuie și la formularea recomandărilor optime pentru subpopulația de pacienți cu DZ1 care beneficiază de trecerea la terapia cu pompă de insulină, permițând astfel optimizarea precoce a profilului insulinic și facilitarea obținerii echilibrului glicemic al viitorilor candidați în funcție de caracteristicile identificate.

Originalitatea lucrării constă în primul rând în tematica abordată, fiind prima lucrare din România despre insulinoterapia prin pompă externă de insulină în diabetul zaharat tip 1, iar în consecință, toate studiile efectuate în cadrul tezei, precum și observațiile realizate, sunt în premieră în țara noastră și se adaugă ca experiență practică locală la raportările științifice internaționale referitoare la această terapie.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Ipoteza de lucru/obiective

Ipoteza generală a cercetării personale

Pentru aplicarea cu succes a terapiei cu pompa de insulină la persoanele cu diabet zaharat tip 1, este necesară selecția riguroasă a candidaților, încadrarea acestora în categoriile de indicații acceptate de societățile profesionale internaționale pentru acest tip de tratament, precum și realizarea inițierii, monitorizării și evaluării terapiei într-un centru specializat în aplicarea tehnologiei PSCI prin pompe externe de insulină.

Ipoteza generală a cercetării personale este legată de eficientizarea inițierii tratamentului cu pompă de insulină, identificarea candidaților cu răspuns optim la tratamentul cu pompă de insulină, identificarea precoce a caracteristicilor profilului insulinic la trecerea de la injecții multiple la PSCI, precum și a factorilor predictivi pentru un răspuns metabolic optim imediat după inițierea terapiei și la 12 luni de

tratament. Toate aceste elemente contribuie la luarea deciziilor și efectuarea recomandărilor corecte pentru această subpopulație de pacienți cu DZ1, permițând astfel obținerea rapidă a echilibrului glicemic cu noua terapie.

Obiectivele cercetării personale

1. Identificarea caracteristicilor clinice ale pacienților cu DZ1 care inițiază PSCI și analiza indicațiilor pompei de insulină în relație cu răspunsul obținut în cursul terapiei

2. Stabilirea eficienței terapeutice a pompei de insulină în realizarea controlului metabolic, identificarea variației dozelor de insulină la trecerea de la injecții multiple zilnice la pompa de insulină și stabilirea profilului ratei bazale în funcție de categoriile de vârstă

3. Identificarea factorilor predictivi pentru optimizarea echilibrului metabolic la inițierea terapiei cu pompă de insulină și la 12 luni de tratament cu PSCI

Metodologie generală de cercetare

Tipuri de studii

În lucrare au fost incluse 3 studii clinice observaționale, retrospective:

STUDIUL 1: Indicațiile pompei de insulină și controlul metabolic obținut în diabetul zaharat tip 1

STUDIUL 2: Variația dozelor de insulină la tranziția de la injecții multiple zilnice la tratamentul cu pompă de insulină și caracteristicile profilului insulinic realizat cu pompa de insulină în diabetul zaharat tip 1

STUDIUL 3: Factori predictivi pentru optimizarea echilibrului metabolic cu pompa de insulină în diabetul zaharat tip 1

Populația de studiu a cuprins persoane cu diabet zaharat tip 1 care au primit aprobare spre a fi incluse în Programul National de Diabet Zaharat pentru tratamentul cu pompă de insulină¹ în perioada Ianuarie 2002 – Decembrie 2011.

Condițiile obligatorii pentru includerea pacienților în acest program au fost următoarele:

- Pacienți aflați în tratament permanent cu insulină:
 - copii cu DZ1, la care nu se poate realiza controlul glicemic prin insulinoterapie intensivă corect aplicată;
 - adulți cu DZ1 peste vârsta de 18 ani la care nu se poate realiza controlul glicemic prin insulinoterapie intensivă corect aplicată;
 - gravide cu DZ1
- Pacienți aflați în tratament temporar cu insulină:

- diabet zaharat gestațional sau gravide cu diabet zaharat și insulinoterapie la care nu se poate realiza controlul glicemic prin insulinoterapie intensivă;
- orice tip de diabet zaharat cu labilitate glicemică, ce nu poate fi controlat prin insulinoterapie intensivă

Înteruperea utilizării pompei de insulină se poate realiza de către medicul diabetolog în următoarele condiții:

- Lipsa de aderență sau aderența necorespunzătoare a pacientului la programul de monitorizare și control medical de specialitate pe parcursul utilizării pompei;
- Terapia cu PSCI nu își dovedește eficacitatea.

Pentru studiul actual, s-au utilizat următoarele criterii de excludere:

- Diabet zaharat tip 2 sau alte tipuri de diabet zaharat
- DZ1 și tratament cu injecții multiple zilnice cu durată mai scurtă de 1 an
- Perioada de remisie a DZ1
- Sarcină și diabet zaharat tip 1
- Afecțiuni acute intercurrente
- Alte afecțiuni cronice asociate
- Medicație cronică ce poate influența nivelul glicemiei (ex. glucocorticoizi)

Având în vedere criteriile sus-menționate, au fost incluse în studiu 70 de persoane cu DZ1, care au fost adresate din centre ambulatorii/spitale din diverse zone ale României, către Centrul Clinic de Diabet, Nutriție și Boli metabolice Cluj-Napoca, pentru inițierea terapiei cu pompă de insulină.

La intrarea în studiu, pacienții/ aparținătorii copiilor au semnat consimțământul informat, și au fost internați timp de o săptămână pentru inițierea tratamentului cu PSCI. La internare, s-a efectuat anamneza detaliată, examenul fizic, un consult psihologic și s-au recoltat probe biochimice; s-au înregistrat date demografice (vârstă, sex, mediu), durata diabetului zaharat, informații complete privind schema actuală de tratament a DZ1, dozele de insulină administrate și parametrii antropometrici (greutate, înălțime, indice de masă corporală).

La externare s-au înregistrate date referitoare la noile doze de insulină de insulină administrate prin CSII și profilul insulinic obținut după adaptarea dozelor de insulină. S-au urmărit parametrii glicemici la 3, 6 și 12 luni după inițierea PSCI.

Pompele de insulină oferite în cadrul programului național au fost de tip Accu-Check Spirit (Roche) sau Medtronic Paradigm Real-Time/Veo sau Minimed 508, iar selectarea tipului de pompă s-a realizat în funcție de modelele disponibile la momentul respectiv. Montarea pompelor de insulină s-a realizat în condițiile spitalizării pacienților.

Pe perioada internării, pacienții și aparținătorii (în cazul copiilor), au urmat ședințe zilnice de educație (realizate de o echipă specializată în tratamentul cu PSCI, alcătuită din medici, psihologi și asistentă) privind noua metodă de administrare a insulinei, manipularea pompei, managementul situațiilor speciale, a hipoglicemiei, hiperglicemiei, adaptarea dozelor de insulină, etc. Cunoștințele însușite de

pacienți/apartinători, au fost evaluate prin teste aplicate la finalul ședințelor de educație. Recomandările nutriționale din cursul internării au fost aceleași pe care pacienții le-au urmat la domiciliu.

Anterior inițierii terapiei, pacienții/apartinătorii au semnat că se obligă să respecte recomandările echipei medicale, să se automonitorizeze de minim 3-4 ori pe zi și să respecte controalele periodice. În caz contrar, dacă rezultatele nu sunt favorabile, medicul diabetolog poate decide suspendarea terapiei cu PSCI.

În vederea inițierii terapiei cu pompă de insulină, în seara anterioară, pacienții care aveau în schema de tratament un analog lung administrat la culcare, au fost trecuți pe insulină umană intermediară. Pentru dozele de inițiere a PSCI, s-a pornit de la media dozelor totale zilnice cu IMZ, care au fost reduse cu $20 \pm 5\%$, din care 40-50% s-a utilizat pentru rata bazală și diferența pentru bolusuri. Insulina utilizată pentru pompe a fost reprezentată exclusiv de analogi rapizi. S-au calculat factorul de corecție, raportul insulină/carbohidrați și ratele bazale orare; acestea din urmă au fost ajustate suplimentar în perioadele de insulinosensibilitate crescută ale pacienților. Pe perioada internării, în zile succesive, s-au testat ratele bazale pe diverse perioade ale zilei; s-au ajustat factorul de corecție și raportul insulină/carbohidrați în funcție de diferitele momente ale zilei. Un număr foarte redus de pacienți (cu pompe Paradimg RT/Veo cu sistem integrat de monitorizare a glucozei) au beneficiat de ajustarea dozelor zilnice ghidată prin monitorizare glicemică continuă.

Datele au fost înregistrate cu ajutorul aplicației Excel a pachetului Microsoft Office.

Prelucrarea statistică a datelor înregistrate a fost realizată cu programul IBM SPSS Statistics v. 22 (IBM Corporation). Au fost luate în considerare intervale de încredere de 95%, pentru care valoarea probabilității $p < 0.05$ caracterizează o relație semnificativă statistic; $p > 0.05$ nesemnificativ statistic; $p \leq 0.01$ foarte semnificativ statistic; $p \leq 0.001$ extrem de semnificativ statistic.

Testarea normalității distribuției variabilelor s-a realizat cu testul Shapiro Wilk, pe baza căreia s-au selectat și aplicat teste statistice specifice fiecărui tip de variabilă. Statistica descriptivă pentru variabilele continue, cu distribuție normală este exprimată ca medie aritmetică \pm deviație standard, și ca proporție (%) pentru variabilele discrete. S-au aplicat teste statistice corespunzătoare tipului variabilelor analizate.

Pentru comparația variabilelor categorice, s-a aplicat testul χ^2 .

S-a aplicat testul t (Student) pentru a compara variabilele perechi cu distribuție normală sau testul Wilcoxon pentru variabile asimetrice.

Eșantioanele multiple independente simetrice au fost analizate cu testul One-way ANOVA, iar cele cu distribuție asimetrică, cu testul Kruskal-Wallis, ambele urmate de analize post-hoc. Pentru analiza variabilelor dependente asimetrice, s-a utilizat testul Friedman pentru diferența rangurilor, în cazul mai mult de două măsurări în momente evolutive diferite.

Pentru stabilirea asocierii dintre diverse variabile simetrice s-a utilizat testul Pearson, iar pentru cele asimetrice, testul Spearman.

S-au efectuat regresii pentru a evalua relația dintre variabile și a efectua predicții ale valorii unei variabile în raport cu celelalte variabile testate; s-a calculat Odds Ratio (OR) și intervalul de încredere de 95% corespunzător, cu stabilirea semnificației statistice pentru valori ale $p < 0.05$.

Studiu 1. Indicațiile pompei de insulină și controlul metabolic obținut cu această terapie în diabetul zaharat tip 1

În condițiile creșterii incidenței cazurilor noi de diabet zaharat tip 1 la nivel mondial^{2, 3}, utilizarea noilor tehnologii terapeutice pentru administrarea fiziologică a insulinei a luat o amploare deosebită. În România, statisticile recente indică faptul că aproximativ 3196 de copii cu vârsta sub 18 ani sunt înregistrați cu acest diagnostic⁴. Deși boala este diagnosticată cu frecvență crescută la copii și adolescenți, majoritatea indivizilor cu diabet zaharat tip 1 sunt adulți⁵.

Utilizarea PSCI prin pompe externe de insulină s-a dovedit a fi sigură și eficientă în numeroase studii clinice randomizate și observaționale, în termeni de control glicemic, variabilitate glicemică, hipoglicemii și calitatea vieții⁶⁻¹⁴.

Nu se cunoaște cu exactitate numărul de utilizatori de pompă de insulină din România, având în vedere costul crescut al acestui tip de tratament (cel puțin dublu față de tratamentul cu IMZ)¹⁵; datele CNAS (Casa Națională de Asigurări de Sănătate) indică doar 300 de persoane cu diabet zaharat care beneficiază de materiale consumabile pentru pompele de insulină în cadrul Programului Național de Diabet zaharat pentru pompe de insulină¹, dar practic, numărul real al utilizatorilor de pompe de insulină poate fi mai mare, având în vedere că unii pacienți își susțin costurile terapiei cu PSCI din resurse proprii.

Principalele indicații agreate de consensurile terapeutice internaționale pentru PSCI la copiii și adulții cu DZ1 sunt reprezentate de: imposibilitatea atingerii unui control glicemic satisfăcător cu IMZ și automonitorizare frecventă, hipoglicemii recurente, sarcină și DZ1 sau atunci când insulinoterapia cu IMZ este considerată inflexibilă sau nepotrivită stilului de viață al pacientului, afectând calitatea vieții acestuia¹⁶⁻¹⁸.

Ipoteza de lucru

Cu toate că există recomandări ale multiplelor societăților profesionale privind indicațiile terapiei cu pompă de insulină, există încă dezbateri privind acele indicații pentru care se obține beneficiul metabolic maxim, și care persistent în timp, va determina o reducere a riscului de apariție a complicațiilor cronice ale DZ1.

Deoarece aceste informații lipsesc pentru populația cu DZ1 din România, am dorit să analizăm caracteristicile clinice și indicațiile terapeutice ale pacienților cu DZ1 care trec de la terapia cu injecții multiple zilnice la tratamentul cu pompă de insulină, precum și a relației acestora cu parametrii glicemici realizați cu PSCI.

Rezultate

Pacienții au fost repartizați în trei categorii în funcție de indicațiile terapeutice ale PSCI stabilite de consensurile internaționale: grupul 1 - eșecul terapiei cu IMZ și HbA1c \geq 8.5%; grup 2 - tratamentul cu IMZ inflexibil/inacceptabil; grup 3 - hipoglicemie recurentă cu IMZ. În lotul studiat, 50% din pacienți au schimbat tratamentul cu IMZ cu cel cu PSCI pentru valori ale HbA1c \geq 8.5%. Testul χ^2 a evidențiat o frecvență semnificativ diferită a indicațiilor clinice în grupul analizat, cu o frecvență observată mult mai mare a indicației de control metabolic deficitar persistent cu IMZ, cu HbA1c \geq 8.5% și mult mai redusă a indicației de hipoglicemie recurentă cu IMZ, $\chi^2(2)=12.371$, $p=0.002$.

HbA1c la 3 luni cu PSCI

S-a evaluat cu testul Spearman relația dintre HbA1c pre-pompă și HbA1c la 3 luni cu PSCI. Nu s-a stabilit existența unei corelații semnificative statistic între cele două variabile pentru niciuna din indicații.

Valoarea medianei HbA1c obținute la 3 luni după inițierea PSCI a fost cea mai mare în grupul cu HbA1c \geq 8.5% în momentul de referință (8.0%; IQR 7-9), cea mai scăzută în grupul cu hipoglicemii recurente cu IMZ (6.6%, IQR 5.8-7.4) și 7.6%, IQR (interval intercuartilic) 6.8-8.4 în grupul cu IMZ inflexibil.

Pacienții care au început terapia cu PSCI pentru HbA1c crescut peste 8.5%, după 3 luni de tratament cu PSCI au obținut o scădere semnificativă statistic a medianei HbA1c cu 1%, (valoarea medianei HbA1c 8%) față de momentul de referință (valoarea medianei HbA1c 9.2%), la evaluarea diferențelor prin testul Wilcoxon signed rank, $p<0.0005$.

Pentru indicația de inflexibilitate a IMZ, testul Wilcoxon signed-rank nu a evidențiat modificări semnificative statistic ale HbA1c la 3 luni, $p=0.248$. Același rezultat a fost stabilit și pentru grupul care a inițiat PSCI pentru hipoglicemii recurente, $p=0.181$.

HbA1c la 12 luni cu PSCI

Nu s-au stabilit corelații semnificative între HbA1c pre-pompă și HbA1c atinsă la 12 luni cu PSCI pentru nicio categorie de indicații ale PSCI.

La 12 luni, distribuțiile valorilor HbA1c realizate cu PSCI pe subgrupuri de indicații au fost semnificativ diferite la analiza Kruskal-Wallis, $\chi^2(2) = 13.650$, $p=0.001$. Analiza post hoc efectuată (comparații pe perechi, urmată de corecție Bonferonni) a evidențiat diferențe semnificative statistic între valorile HbA1c obținute în grupul cu hipoglicemii recurente (rang mediu = 20.00) și grupul cu HbA1c \geq 8.5% cu IMZ (rang mediu = 43.79), ($p=0.002$), precum și între grupul cu IMZ inflexibilă (rang mediu = 30.52), și cel cu HbA1c \geq 8.5% cu IMZ ($p=0.041$), dar nu și între grupul cu hipoglicemii recurente și cel cu IMZ inflexibilă.

Am dorit să studiem dacă apartenența la o indicație terapeutică pentru PSCI are impact asupra probabilității ca pacienții cu DZ1 care încep tratamentul cu pompă de insulină să prezinte o îmbunătățire semnificativă a echilibrului glicemic la 12 luni.

Am definit ca îmbunătățire semnificativă, reducerea HbA1c la 12 luni cu $\geq 10\%$ din valoarea HbA1c din momentul de referință (Δ HbA1c); am definit categoria de

pacienți care prezintă o reducere cu $\geq 10\%$ a HbA1c la 12 luni (exprimată ca procent din HbA1c de referință), ca fiind „responderi” la PSCI.

Astfel, am efectuat o regresie logistică binomială, care a testat dacă indicațiile de „dezechilibru glicemic, HbA1c $\geq 8.5\%$ cu IMZ” sau „alte indicații terapeutice ale CSII”, au impact direct asupra probabilității de a obține o îmbunătățire glicemică semnificativă (reducerea HbA1c la 12 luni cu $\geq 10\%$ din valoarea HbA1c din momentul de referință). Pacienții cu indicația terapeutică pentru PSCI „dezechilibru glicemic - HbA1c $\geq 8.5\%$ cu IMZ” au avut o șansă de 8 ori mai mare să prezinte îmbunătățirea echilibrului glicemic cu pompa de insulină la 12 luni, față de pacienții care au avut alte indicații terapeutice ale PSCI.

Concluzii

Profilul clinic al pacientului care trece de la tratamentul cu IMZ la PSCI prin pompă externă de insulină este caracterizat prin heterogenitate ca și vârstă la inițierea pompei (preponderent adolescenți sau adulți), vârstă la diagnosticul DZ1 și ca și durată a bolii, cu predominanța semnificativă a sexului feminin în categoria peste 25 de ani și cu dezechilibru glicemic important la momentul tranziției (HbA1c medie $8.5 \pm 1.4\%$).

Cea mai frecventă indicație pentru inițierea terapiei cu pompa de insulină a fost reprezentată de dezechilibrul glicemic persistent (HbA1c $\geq 8.5\%$), în ciuda terapiei cu IMZ bine condusă, cu valoarea medie a HbA1c de $9.6 \pm 1.1\%$, extrem de crescută față de celelalte două grupuri de indicații terapeutice (cu medii apropiate de valoarea țintă a HbA1c de 7.5%), cu o frecvență relativ similară a indicației pe categoriile de vârstă și cu preponderența sexului feminin.

Inflexibilitatea terapiei cu injecții multiple zilnice a reprezentat cel mai frecvent motiv pentru schimbarea terapiei DZ1 în grupul de adolescenți, cu media HbA1c ($7.7 \pm 0.4\%$) apropiată de valoarea de control glicemic satisfăcător, iar problema hipoglicemiilor recurente cu IMZ a fost predominantă la sexul feminin, în grupul de adulți tineri 18-25 ani și prepubertar 6-12 ani, cu o medie a HbA1c $< 7\%$ la inițierea PSCI.

Fenomenul „dawn” la pacienții care au început tratamentul cu PSCI, a fost identificat cu o frecvență similară în toate cele trei categorii de indicații terapeutice, interesând 54% din totalul pacienților.

Cea mai mare reducere a HbA1c s-a înregistrat la pacienții cu indicația de dezechilibru metabolic cu IMZ și HbA1c $\geq 8.5\%$, atât după primele 3 luni de tratament cu pompa de insulină, cât și la 6 și 12 luni, cu menținerea acestei reduceri semnificative (-1%) până la 12 luni de tratament. Cu toate acestea, echilibrul glicemic a rămas nesatisfăcător în acest grup până la finalul perioadei de urmărire de 12 luni, dar beneficiul metabolic maxim, în termeni de magnitudine a reducerii HbA1c a fost

observat doar pentru această indicație terapeutică a PSCI, fiind posibilă o reducere mult mai importantă a riscului de complicații microvasculare în acest grup de tratament.

Inițierea terapiei cu PSCI pentru creșterea flexibilității tratamentului DZ1 și respectiv pentru reducerea frecvenței hipoglicemiilor, nu s-au asociat cu reduceri semnificative și persistente în timp ale HbA1c, dar medianele HbA1c s-au înscris în țintele terapeutice $\leq 7.5\%$.

Studiul actual a demonstrat că indicația de inițiere a terapiei cu pompă de insulină la pacienții cu HbA1c $\geq 8.5\%$ reprezintă un factor predictiv pentru obținerea unei reduceri semnificative a HbA1c cu cel puțin 10% din valoarea realizată cu IMZ după 12 luni de tratament, cu o probabilitate de opt ori mai mare de îmbunătățire a echilibrului glicemic la 12 luni față de alte indicații terapeutice ale PSCI.

Studiu 2. Variația dozelor de insulină la tranziția de la injecții multiple zilnice la tratamentul cu pompă de insulină și caracteristicile profilului insulinic realizat cu pompa de insulină

Introducere

De la descoperirea insulinei, în anii 1920, cursul evoluției DZ1 s-a modificat dramatic, iar în următorii ani s-au depus eforturi continue pentru a obține cel mai bun control glicemic pentru reducerea riscului de complicații ale bolii, prin mimarea profilului secretor insulenic al persoanelor nediatectice. Acest deziderat s-a apropiat de realitate prin utilizarea terapiei insulenic intensive, cu IMZ sau prin pompele de insulină.

Utilizarea pompelor de insulină a crescut considerabil în rândul populației pediatriche în ultimul deceniu în țările dezvoltate, mai ales la categoria de preșcolari ^{17, 19}. Numeroase studii au demonstrat un control glicemic îmbunătățit, reducerea severității și frecvenței hipoglicemiilor, creșterea calității vieții, o satisfacție crescută cu tratamentul și reducerea variabilității glicemice cu PSCI față de IMZ ^{6-10, 20-23}, dar cu dezavantajul unor costuri crescute, complexitate mai mare a tratamentului și acces redus în țările în curs de dezvoltare, din cauza contrângerilor bugetare din sistemele de sănătate.

La conversia de la IMZ la PSCI, sunt necesare modificări ale necesarului insulenic, în general cu o reducere a dozei totale zilnice de insulină cu 10-20%, datorată diferențelor farmacocinetice dintre cele două modalități terapeutice ²⁴. Un pas important în inițierea PSCI este reprezentat de stabilirea noului necesar insulenic cu PSCI și în mod special determinarea necesarului insulenic bazal și repartiția circadiană a acestuia, reprezentând între 30-50% din doza totală zilnică ajustată pentru pompă ^{17, 25}. Cu toate acestea, tranziția de la o modalitate terapeutică la cealaltă nu este clar definită în ghidurile terapeutice, iar optimizarea inițială a controlului glicemic este frecvent întârziată, deoarece sunt necesare multiple ajustări repetate ale necesarului insulenic cu pompa de insulină ^{22, 26}. În plus, necesarul insulenic bazal și prandial par să difere semnificativ la categoria pediatrică față de adulți ²⁷⁻²⁹, cu toate că raportul insulină bazală/insulină rapidă stabilit pentru adulți (50% : 50%), este de obicei aplicat și la copii ³⁰.

Ipoteza de lucru

Este cunoscut faptul că necesarul insulenic depinde de mai mulți factori, precum vârsta, durata diabetului zaharat, activitatea fizică, ritmul circadian, etc. Cu toate acestea, informațiile disponibile în literatură privind modificarea dozelor de insulină la tranziția de la IMZ la PSCI și caracteristicile ratei bazale cu PSCI în funcție de grupele de vârstă, sunt în număr redus. Identificarea variațiilor dozelor de insulină pe subgrupuri de indicații și respectiv categorii de vârstă la pacienții cu DZ1, precum și identificarea caracteristicilor profilului insulenic bazal cu PSCI pe categorii de vârstă, poate contribui la optimizarea precoce a controlului glicemic, imediat după conversia terapeutică.

Rezultate

Modificarea dozelor de insulină la tranziția de la IMZ la PSCI în funcție de indicația pompei de insulină

S-au obținut corelații Pearson pozitive, semnificative statistic, între dozele de insulină totale ($r=0.696$, $p<0.0005$) (U/kg/zi), prandiale ($r=0.589$, $p<0.0005$) (U/kg/zi) și bazale ($r=0.582$, $p<0.0005$) (U/kg/zi), administrate cu IMZ și PSCI. Doza totală pe greutate corporală s-a corelat negativ, slab, dar semnificativ statistic cu procentul de insulină administrată ca necesar bazal ($r=-0.263$; $p=0.028$), dar nu și cu durata diabetului zaharat ($r=-0.232$; $p=0.053$).

Toate dozele de insulină pe greutate corporală s-au redus la tranziția de la IMZ la PSCI: doza totală zilnică cu PSCI s-a redus la $78.3\pm 15.6\%$ din doza cu MDI, necesarul bazal s-a redus la $79.4\pm 26.4\%$ din cel cu IMZ, iar necesarul prandial s-a redus la $82.2\pm 23.7\%$ din cel anterior cu IMZ, fără diferențe semnificative între grupurile de indicații. Cea mai mare reducere a dozei totale s-a evidențiat pentru indicația de hipoglicemii recurente cu IMZ ($76.3\pm 13.9\%$ din doza cu IMZ), iar a dozei prandiale pentru grupul cu HbA1c $\geq 8.5\%$ cu IMZ ($78.1\pm 19.3\%$); necesarul bazal s-a redus cel mai mult în grupul cu hipoglicemii recurente cu IMZ ($71.7\pm 24.6\%$ din cel cu IMZ).

Modificarea dozelor de insulină la tranziția de la IMZ la PSCI în funcție de categoriile de vârstă

La trecerea de la IMZ la PSCI, toate dozele de insulină s-au redus în cadrul celor patru categorii de vârstă: doza totală zilnică s-a redus la $85.2\pm 17.5\%$ din doza anterioară cu IMZ, necesarul prandial la $83.9\pm 18.7\%$ și cel bazal la $94.1\pm 34.6\%$ din doza anterioară cu IMZ la grupul prepubertar; în grupul de adolescenți, doza totală zilnică s-a redus la $81.4\pm 9.8\%$, necesarul prandial la $87.9\pm 20.9\%$, iar cel bazal la $77.2\pm 21.5\%$ din dozele administrate cu IMZ; în grupul de adulți tineri 18-25 ani, necesarul insulinic total s-a redus la $67.4\pm 16.3\%$ din doza anterioară, cel prandial la $68.6\pm 24.1\%$, iar cel bazal la $70.2\pm 21.8\%$ din dozele cu IMZ; în grupul adult peste 25 ani, necesarul insulinic total a scăzut la $80.2\pm 14.0\%$ din cel cu IMZ, necesarul prandial s-a redus la $87.9\pm 25.8\%$, iar cel bazal la $79.7\pm 25.5\%$ din dozele anterior administrate cu IMZ.

Diferențele medii au fost semnificative statistic între grupurile comparate pentru toate categoriile de vârstă cu excepția necesarului bazal U/kg/zi din grupul prepubertar, precum și a procentelor bazal și rapid în toate categoriile de vârstă. Cele mai mari reduceri semnificative ale dozelor totale, prandiale și bazale la tranziția de la IMZ la PSCI au fost înregistrate în grupul adult tânăr 18-25 ani.

Caracteristicile ratei bazale în funcție de categoriile de vârstă la inițierea PSCI

S-au stabilit corelații Spearman pozitive, semnificative statistic între rata bazală totală (U/24h) și greutatea pacientului ($r=0.515$; $p<0.0005$), durata diabetului zaharat tip 1 ($r=0.293$; $p=0.014$), vârsta la inițierea tratamentului cu PSCI ($r=0.313$; $p=0.008$) și HbA1c la inițierea PSCI ($r=0.353$; $p=0.003$).

Pentru doza totală de bolus administrată zilnic cu PSCI (U/24h), s-a stabilit o corelație Pearson moderată, pozitivă doar cu greutatea pacientului ($r=0.329$; $p=0.005$).

Am efectuat o regresie multiplă pentru a aprecia influența vârstei, duratei diabetului zaharat, a greutateii, sexelor și indicațiilor terapeutice ale PSCI asupra ratei bazale totale U/24h, considerată ca variabilă dependentă. Variabilele independente testate în model au avut valoare predictivă semnificativă statistic pentru rata bazală totală, $F(5, 64) = 6.991$, $p < 0.0005$, $\text{adj. } R^2 = 0.30$. Variabilele independente: greutatea pacientului ($p < 0.0005$) și vârsta la inițierea pompei de insulină ($p=0.018$), au contribuit semnificativ statistic la predicția ratei bazale totale.

Concluzii

Recomandările privind tranziția de la IMZ la PSCI, variația dozelor de insulină și modul de stabilire a profilului insulinic variază în funcție de experiența diferită a centrelor unde se realizează schimbarea terapiei. Studiul actual este primul din România care identifică modificările necesarului insulinic la tranziția terapeutică IMZ-PSCI, în același timp realizând și o descriere aprofundată a variației dozelor de insulină în funcție de indicațiile terapiei cu PSCI și categoriile de vârstă. De asemenea, au fost investigate și stabilite caracteristici ale profilului insulinic bazal cu PSCI, toate acestea contribuind implicit la o facilitare a tranziției viitorilor pacienți cu DZ1 de la terapia cu IMZ la pompa de insulină, cu evitarea întârzierilor în optimizarea metabolică a pacienților.

Dozele de insulină totale, bazale și prandiale cu PSCI s-au corelat puternic, pozitiv și semnificativ cu cele administrate cu MDI. Dozele anterior utilizate cu IMZ au explicat variabilitatea noilor doze cu PSCI în proporție de 47.7% pentru doza totală, 32.9% pentru necesarul bazal și respectiv 33.7% pentru necesarul prandial.

La trecerea de la IMZ la PSCI, toate dozele de insulină s-au redus semnificativ clinic și statistic, procentual cu aproximativ 20% și în medie cu 0.19U/kg pentru doza totală zilnică, pentru necesarul bazal cu 0.08 U/kg și cu 0.10 U/kg pentru necesarul prandial. Per ansamblu, raportul bazal/prandial cu IMZ de aproximativ 40%/60 %, s-a menținut cu PSCI la aceleași valori.

Segmentat pe indicațiile terapeutice ale PSCI, după optimizarea profilului insulinic cu PSCI, noile doze administrate, totale, prandiale și bazale nu au fost diferite pe categoriile de indicații. Deși dozele pe greutate corporală cu PSCI nu au variat semnificativ cu indicația PSCI, raportul prandial/bazal a fost semnificativ diferit. Doar variația raportului bazal/prandial pe categoriile de indicații clinice ale PSCI a fost diferită: categoria de pacienți care a inițiat PSCI pentru hipoglicemii recurente cu IMZ a prezentat un necesar bazal cu 6.4% mai redus, respectiv un necesar prandial complementar crescut, comparativ cu pacienții care au inițiat PSCI pentru indicația de

dezechilibru metabolic, care au urmat o distribuție bazal/prandial ce se încadrează în media de 40%/60%.

La tranziția IMZ-PSCI, reducerea necesarului bazal a fost cea mai importantă în grupul cu hipoglicemii recurente cu IMZ, cu până la 30% și cu aproximativ 20% pentru celelalte două indicații. Necesarul prandial s-a redus cu până la 20% atunci când indicația pompei a fost reprezentată de dezechilibru metabolic și cu aproximativ 15% pentru alte indicații. Cea mai importantă reducere a dozei totale a fost înregistrată în grupurile cu indicația de HbA1c $\geq 8.5\%$ cu IMZ și la cel cu hipoglicemii recurente cu IMZ.

La analiza pacienților pe categorii de vârstă, am identificat diferențe semnificative statistic între dozele totală, prandială și bazală administrate cu PSCI, cu cele mai mari valori în grupul de adolescenți 12-18 ani. Cele mai mici doze pe greutate corporală s-au observat la adulții peste 25 ani. Cu PSCI, raportul bazal/prandial nu a variat semnificativ, la grupul prepubertar fiind identificat un raport bazal/prandial de 38%/62%, iar pentru celelalte categorii de vârstă, de aproximativ 40%/60%, cu necesarul bazal sub nivelul de 50% citat frecvent în literatură.

La tranziția IMZ-PSCI, toate dozele de insulină s-au redus în toate categoriile de vârstă, cele mai mari scăderi ale dozelor, cu peste 30% din valorile anterioare fiind observate la categoria de adulți tineri 18-25 ani. În celelalte categorii de vârstă, doza totală s-a redus în medie cu 15% până la 20%; doza prandială s-a redus în medie cu 12% până la 15%; doza bazală s-a redus cu aproximativ 5% în grupul prepubertar și cu 20-23% în celelalte categorii de vârstă.

Rata bazală totală U/24h după optimizarea dozelor, s-a corelat pozitiv cu greutatea pacientului, durata diabetului zaharat, vârsta și HbA1c de referință.

S-au identificat ca și factori predictivi pentru rata bazală totală (U/24h): greutatea pacientului și vârsta la inițierea pompei de insulină, cu creșterea necesarului insulinic odată cu creșterea în greutate și pe măsura reducerii vârstei candidaților la PSCI.

Distribuția circadiană a ratei bazale a prezentat un aspect bifazic pentru toate categoriile de vârstă, ca urmare a sensibilității crescute la insulină în perioada prânzului. În grupul prepubertar 6-12 ani, necesarul bazal cel mai crescut a fost observat între orele 20:00-24:00, iar în grupurile de adolescenți, adulți tineri și adulți, necesarul insulinic bazal cel mai crescut s-a observat între orele 04:00 - 10:00. Ratele bazale procentuale din intervalele 24:00-3:00 și 07:00-12:00 au variat semnificativ în cadrul categoriilor de vârstă. Rata bazală procentuală din intervalul 24:00-03:00 a fost cea mai crescută în grupul prepubertar 6-12 ani. Rata bazală procentuală din intervalul 07:00 -12:00 a fost mai crescută la adolescenți și adulți. Rata bazală orară a prezentat cele mai mari valori în grupul prepubertar 6-12 ani pentru orele 10:00, 24:00 și 01:00, care au variat semnificativ în cadrul categoriilor de vârstă.

Rezultatele obținute au aplicabilitate practică imediată, astfel încât cunoscând variațiile dozelor în funcție de indicație și categoria de vârstă, precum și aspectul

profilului ratei bazale, vom putea iniția eficient și precoce terapia cu PSCI în varianta optimizată conform profilului pacientului.

Studiul 3. Factori predictivi pentru optimizarea echilibrului metabolic cu pompa de insulină în diabetul zaharat tip 1

Introducere

Terapia cu pompă de insulină și-a dovedit beneficiile în cadrul unor subpopulații de pacienți bine selectați, în termeni de control glicemic îmbunătățit cu reducerea numărului de injecții zilnice, reducerea severității hipoglicemiilor, creșterea flexibilității, calității vieții și preferinței pacienților pentru acest tip de tratament^{20, 31-34}. Dacă luăm în considerare faptul că majoritatea pacienților cu DZ1 reușesc să realizeze obiective glicemice acceptabile cu un regim de IMZ riguros aplicat, atunci tratamentul cu pompă de insulină trebuie rezervat acelor subpopulații de pacienți pentru care s-au demonstrat cele mai mari beneficii, cu evitarea situațiilor în care, din cauza deteriorării echilibrului metabolic, pacienții renunță la acest tratament costisitor pentru sistemele de sănătate, situație frecvent citată în cazul adolescenților, care revin la terapia anterioară cu IMZ³⁵.

În literatura de specialitate sunt frecvent citate reduceri modeste ale HbA1c, precum în meta-analiza Misso, în care a fost identificată o reducere de 0.3% a hemoglobinei glicate la tranziția de la IMZ la PSCI²⁰. Obținerea unor rezultate modeste sau ne semnificative clinic sunt rezultatul unei inițieri necorespunzătoare sau a unei utilizări defectuoase a tratamentului cu pompă de insulină. Este importantă evitarea hiperglicemiei persistente, cu nivele crescute ale HbA1c, asociate pe termen lung cu complicații micro- și macrovasculare, în special în cazul copiilor și adolescenților^{36, 37}.

Din păcate, însă, pacienții cu DZ1 care ating țintele propuse pentru HbA1c sunt relativ puțini, în jur de 27%³⁸. În consecință, selectarea candidaților potriviți pentru noile tehnologii costisitoare de administrare a insulinei, precum PSCI, reprezintă o provocare pentru clinician, și există relative puține studii care au investigat factorii care ar putea realiza o predicție a șansei de obținere a controlului glicemic optim cu PSCI pe termen scurt sau mediu după inițierea acestui tratament³⁹⁻⁴¹.

Ipoteza de lucru

Am dorit să identificăm dintre caracteristicile clinice ale pacienților înregistrate la externarea din clinică, după inițierea și stabilirea unui profil insulinic optim odată cu tranziția la pompa de insulină în cursul spitalizării, acele variabile asociate cu obținerea unui răspuns metabolic optim la 3 luni. De asemenea, am dorit să evaluăm potențialii predictorii independenți pentru atingerea obiectivelor de control glicemic la 12 luni de la inițierea PSCI. Acest lucru ar facilita identificarea candidaților la PSCI, potențând selecția prospectivă a pacienților pentru acest tip de tratament.

Pentru evaluarea la 12 luni a predictorilor răspunsului metabolic favorabil, am luat în considerare ca obiective terapeutice reducerea HbA1c cu minim 0.5% față de referință, reducerea HbA1c cu $\geq 10\%$ din valoarea de referință cu IMZ și respectiv atingerea unei HbA1c $\leq 7.5\%$.

Rezultate

Evoluția echilibrului glicemic pentru întregul lot de studiu a fost favorabilă, HbA1c evoluând în sensul reducerii mediei sale din momentul de referință ($8.5 \pm 1.4\%$) la 3 luni cu PSCI ($7.8 \pm 1.0\%$) și respectiv la 12 luni cu PSCI ($7.8 \pm 1.0\%$), cu diferențe semnificative statistic la testul t pentru perechi de variabile, între momentul de referință și 3 luni (-0.6% ; $(-0.9; -0.3)$, $p < 0.0005$), respectiv 12 luni (-0.6% ; $(-0.9; -0.3)$, $p < 0.0005$).

Din totalul pacienților (70 pacienți) care au trecut de la IMZ la PSCI, doar un procent de 35.7% (25) au atins obiectivul propus pentru HbA1c $\leq 7.5\%$ după 3 luni de tratament cu PSCI.

Dintre variabilele testate, doar HbA1c de referință s-a dovedit a fi un factor predictiv semnificativ statistic pentru atingerea HbA1c ≤ 7.5 la 3 luni. Pentru fiecare scădere cu o unitate a HbA1c inițial cu IMZ, crește șansa de a obține HbA1c ≤ 7.5 la 3 luni de 3.3 ori. O valoare inițială crescută a hemoglobinei glicate de referință scade șansa de a obține o HbA1c ≤ 7.5 la 3 luni.

După 3 luni de tratament cu PSCI, 54.3% (38 de pacienți) din totalul celor care au trecut la PSCI, au realizat o reducere de minim 0.5% a HbA1c față de tratamentul de referință cu IMZ.

O valoare inițială crescută a hemoglobinei glicate de referință cu IMZ crește șansa de a obține o reducere a HbA1c cu minim 0.5% la 3 luni cu PSCI. Creșterea cu o unitate a HbA1c de referință crește șansa de reducere a HbA1c cu minim 0.5% de 4.7 ori.

O valoare inițială crescută a hemoglobinei glicate de referință cu IMZ crește șansa de a obține o reducere a HbA1c la 3 luni cu PSCI cu $\geq 10\%$ față de HbA1c de referință. Creșterea cu o unitate a HbA1c de referință crește șansa de reducere a HbA1c cu $\geq 10\%$ față de HbA1c de referință de 4.7 ori.

Șansa de a obține o reducere a HbA1c la 12 luni cu PSCI cu $\geq 10\%$ față de HbA1c de referință crește pe măsura creșterii valorii HbA1c de referință, precum și odată cu creșterea vârstei candidaților la PSCI. De asemenea, odată cu creșterea HbA1c inițial și avansarea în vârstă peste 25 ani, crește șansa de a atinge obiectivul glicemic propus la 12 luni, de reducere a HbA1c cu $\geq 10\%$ față de HbA1c de referință.

Concluzii

Studiul nostru a identificat în premieră factorii predictivi asociați optimizării controlului metabolic cu pompă de insulină pe termen scurt (3 luni) și lung (12 luni), control metabolic cuantificat prin trei metode de apreciere a acestuia.

Am constatat că în medie, pacienții au beneficiat per ansamblu de ameliorarea echilibrului metabolic la 3 luni, menținându-se în medie la același nivel și la 12 luni, dar cu toate acestea rămânând în afara recomandărilor ghidurilor de tratament pentru diabetul zaharat tip 1.

Luând în considerare cele trei metode de apreciere a echilibrului glicemic, ca și proporție de pacienți care au atins obiectivele terapeutice vizate, la 3 luni, în medie 35% din pacienți au reușit să atingă obiectivele mai ambițioase ($HbA1c \leq 7.5\%$ și respectiv reducerea cu $\geq 10\%$ din valoarea de referință), iar până la 55% au reușit să își reducă $HbA1c$ cu $\geq 0.5\%$ față de hemoglobina glicată de referință. La 12 luni, proporția pacienților care au atins aceste obiective a fost foarte ușor diferită față de cea observată la 3 luni.

Pentru controlul metabolic pe termen scurt (3 luni) cu pompa de insulină, singurul factor predictiv identificat a fost hemoglobina glicată din momentul tranziției terapeutice de la IMZ la PSCI. Șansa de atingere a obiectivului mai strict $HbA1c \leq 7.5\%$ a fost mai crescută la cei cu $HbA1c$ de referință mai scăzută, iar pentru cei care au vizat reduceri de 0.5% sau cu $\geq 10\%$ din valoarea de referință, șansa de îmbunătățire a controlului metabolic a fost identificată la cei cu echilibru metabolic precar, care au avut $HbA1c$ de referință în medie peste 9% .

De asemenea, am demonstrat că pe termen lung (12 luni), $HbA1c$ de referință este predictor independent pentru optimizarea controlului glicemic. Șansa de atingere a obiectivului mai strict $HbA1c \leq 7.5\%$ a fost mai crescută la cei cu $HbA1c$ de referință mai scăzută, iar pentru cei care au vizat reduceri de 0.5% sau cu $\geq 10\%$ din valoarea de referință, șansa de îmbunătățire a controlului metabolic a fost identificată la cei cu echilibru metabolic precar, care au avut $HbA1c$ de referință în medie peste 9% . Mai mult, în cazul unei reduceri mai consistente, cu $\geq 10\%$ din valoarea de referință, pentru optimizarea controlului metabolic, pe lângă $HbA1c$ crescută la inițierea PSCI, a fost identificat ca și predictor independent și vârsta pacienților peste 25 de ani la montarea pompei de insulină.

Concluzii generale

Cea mai frecventă indicație pentru inițierea terapiei cu pompa de insulină în DZ1 a fost reprezentată de dezechilibrul glicemic persistent sub tratament bine condus cu IMZ (HbA1c \geq 8.5%), cu o valoare medie a HbA1c (9.6%), extrem de crescută față de celelalte indicații terapeutice ale PSCI (cu medii la inițiere apropiate de valoarea țintă a HbA1c de 7.5%).

Beneficiul metabolic maxim, în termeni de magnitudine a reducerii HbA1c HbA1c sub tratamentul cu pompă de insulină, s-a înregistrat la pacienții cu indicația de dezechilibru metabolic cu IMZ și HbA1c \geq 8.5%, atât după primele 3 luni, cât și la 6 luni, cu menținerea unei reduceri semnificative de 1% până la 12 luni de tratament. Cu toate acestea, echilibrul glicemic a rămas în afara obiectivelor de tratament recomandate de ghidurile terapeutice în DZ1.

Inițierea terapiei cu PSCI pentru indicațiile de creștere a flexibilității tratamentului DZ1 și respectiv pentru reducerea frecvenței hipoglicemiilor, nu s-a asociat cu reduceri semnificative și persistente în timp ale HbA1c, dar valorile HbA1c realizate în aceste categorii s-au înscris în obiectivul terapeutic \leq 7.5%.

Fenomenul „dawn” a fost identificat la 54% din totalul pacienților care au trecut la tratamentul cu PSCI, fiind prezent cu o frecvență similară atât în grupul cu dezechilibru glicemic persistent cu IMZ, cât și la cei cu hipoglicemii recurente sau cu indicația de inflexibilitate a IMZ.

Studiul actual a demonstrat că indicația de inițiere a terapiei cu pompă de insulină la pacienții cu HbA1c \geq 8.5% reprezintă un factor predictiv pentru obținerea unei reduceri semnificative a HbA1c cu cel puțin 10% din valoarea realizată cu IMZ după 12 luni de tratament, cu o probabilitate de opt ori mai mare de îmbunătățire a echilibrului glicemic la 12 luni comparativ cu alte indicații terapeutice ale PSCI.

Dozele de insulină totale, bazale și prandiale administrate cu PSCI s-au corelat puternic, pozitiv și semnificativ cu cele administrate cu MDI. Dozele anterior utilizate cu IMZ au explicat variabilitatea noilor doze cu PSCI în proporție de 47.7% pentru doza totală, 32.9% pentru necesarul bazal și respectiv 33.7% pentru necesarul prandial.

La trecerea de la IMZ la PSCI, toate dozele de insulină pe greutate corporală s-au redus semnificativ, cu aproximativ 20%. Dozele de insulină administrate cu PSCI și repartitia procentelor bazal/prandial au variat în funcție de indicații și categoriile de vârstă.

Pentru întreg lotul de studiu, raportul bazal/prandial realizat în cursul terapiei cu PSCI a fost de 40%/60%, similar cu cel realizat cu IMZ. Acest raport procentual a variat în funcție de indicațiile PSCI, la cei cu hipoglicemii recurente cu IMZ, proporția insulinei necesare substituției bazale fiind cu 6.4% mai redusă, respectiv necesarul prandial mai crescut complementar, comparativ cu pacienții care au inițiat PSCI pentru indicația de dezechilibru metabolic, care au urmat o distribuție a raportului de 40%/60%. Pe categorii de vârstă, raportul bazal/prandial nu a variat semnificativ.

La tranziția de la IMZ la PSCI, reducerea necesarului bazal a fost cea mai amplă în grupul cu hipoglicemii recurente cu IMZ (cu până la 30%), cu reduceri de 20% pentru celelalte indicații. Necesarul prandial s-a redus cu până la 20% atunci când indicația pompei a fost reprezentată de dezechilibru metabolic și cu aproximativ 15% pentru alte indicații.

Toate dozele de insulină s-au redus în toate categoriile de vârstă la tranziția IMZ-PSCI, cele mai mari reduceri (cu peste 30%) fiind observate la categoria de adulți tineri 18-25 ani. Am identificat cele mai mari doze pe greutate corporală cu PSCI în grupul de adolescenți 12-18 ani și cele mai mici la adulții peste 25 ani.

Rata bazală totală U/24h după optimizarea dozelor, s-a corelat pozitiv cu greutatea pacientului, durata diabetului zaharat, vârsta pacientului și HbA1c de referință.

S-au identificat ca și factori predictivi pentru rata bazală totală (U/24h): greutatea pacientului și vârsta la inițierea pompei de insulină, cu creșterea necesarului insulinic odată cu creșterea în greutate și pe măsura reducerii vârstei candidaților la PSCI.

Distribuția circadiană a ratei bazale a prezentat un aspect bifazic pentru toate categoriile de vârstă. Necesarul bazal a variat în funcție de categoria de vârstă: rata bazală cea mai crescută a fost observată în grupul prepubertar 6-12 ani, între orele 20:00-24:00, iar în grupurile de adolescenți, adulți tineri și adulți, între orele 04:00-10:00.

Cu PSCI, în medie 35% din pacienți au reușit să își amelioreze echilibrul metabolic la 3 luni ($HbA1c \leq 7.5\%$ și respectiv reducerea cu $\geq 10\%$ din valoarea de referință), iar până la 55% au reușit să își reducă HbA1c cu $\geq 0.5\%$ față de hemoglobina glicată de referință; procentele identificate la 12 luni au fost aproximativ similare.

Hemoglobina glicată din momentul tranziției terapeutice de la IMZ la PSCI fost identificată ca factor predictiv pentru controlul metabolic pe termen scurt (3 luni) și lung (12 luni) cu pompa de insulină; șansa de atingere a obiectivului mai strict $HbA1c \leq 7.5\%$ a fost mai crescută la cei cu HbA1c de referință mai scăzută, iar pentru cei care au vizat reduceri de 0.5% sau cu $\geq 10\%$ din valoarea de referință, o șansă crescută de îmbunătățire a controlului metabolic a fost identificată la cei cu echilibru metabolic precar, care au avut HbA1c de referință în medie peste 9%.

La 12 luni, pentru reducerea HbA1c cu $\geq 10\%$ din valoarea de referință a fost identificat ca predictor independent, pe lângă HbA1c crescută la inițierea PSCI, vârsta pacienților peste 25 de ani la montarea pompei de insulină.

REFERINȚE

1. Romanian National Insurance House. Romanian National Program for Diabetes Mellitus 2015 [cited 2015 June 30]. Available from: <http://www.cnas.ro/page/programul-national-de-diabet-zaharat.html>.
2. International Diabetes F. IDF Atlas sixth edition: International Diabetes Federation; 2013 [cited 2015 May 10]. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
3. Gale EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*. 2002;51(12):3353-3361.
4. Serban V, Brink S, Timar B, et al. An increasing incidence of type 1 diabetes mellitus in Romanian children aged 0 to 17 years. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2015;28(3-4):293-298.
5. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, et al. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2014;37(7):2034-2054.
6. Bragd J, von Döbeln A, Lins PE, et al. Basal insulin substitution with glargine or continuous subcutaneous insulin infusion in adult type 1 diabetes patients—a randomized controlled trial. *Diabetes technology & therapeutics*. 2010;12(9):689-693.
7. Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH, et al. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(3):729-740.
8. Gimenez M, Lara M, Conget I. Sustained efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes subjects with recurrent non-severe and severe hypoglycemia and hypoglycemia unawareness: a pilot study. *Diabetes technology & therapeutics*. 2010;12(7):517-521.
9. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008;51(6):941-951.
10. Pickup JC, Renard E. Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2008;31 Suppl 2:S140-145.
11. Maniatis AK, Toig SR, Klingensmith GJ, et al. Life with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy: child and parental perspectives and predictors of metabolic control. *Pediatric diabetes*. 2001;2(2):51-57.
12. Sullivan-Bolyai S, Knafl K, Tamborlane W, et al. Parents' reflections on managing their children's diabetes with insulin pumps. *Journal of nursing scholarship : an official publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing / Sigma Theta Tau*. 2004;36(4):316-323.
13. Low KG, Massa L, Lehman D, et al. Insulin pump use in young adolescents with type 1 diabetes: a descriptive study. *Pediatric diabetes*. 2005;6(1):22-31.
14. Alsaleh FM, Smith FJ, Taylor KM. Experiences of children/young people and their parents, using insulin pump therapy for the management of type 1 diabetes: qualitative review. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2012;37(2):140-147.

15. Scuffham P, Carr L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2003;20(7):586-593.
16. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2012;366(17):1616-1624.
17. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(6):1653-1662.
18. Grunberger G, Abelseth JM, Bailey TS, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology insulin pump management task force. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2014;20(5):463-489.
19. Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatric diabetes*. 2008;9(6):590-595.
20. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(1):CD005103.
21. Schreiver C, Jacoby U, Watzer B, et al. Glycaemic variability in paediatric patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or multiple daily injections (MDI): a cross-sectional cohort study. *Clinical endocrinology*. 2013;79(5):641-647.
22. Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. Insulin pump therapy in the 21st century. Strategies for successful use in adults, adolescents, and children with diabetes. *Postgraduate medicine*. 2002;111(5):69-77; quiz 27.
23. Danne T, Battelino T, Kordonouri O, et al. A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries. *Pediatric diabetes*. 2005;6(4):193-198.
24. Lauritzen T, Pramming S, Deckert T, et al. Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia*. 1983;24(5):326-329.
25. Pankowska E, Szypowska A, Lipka M. Basal insulin and total daily insulin dose in children with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatric diabetes*. 2008;9(3 Pt 1):208-213.
26. Conrad SC, McGrath MT, Gitelman SE. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(2):235-240.
27. Shashaj B, Sulli N. Difference in insulin usage patterns with pubertal development in children with type 1 diabetes during transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and through the CSII treatment. *Diabetes technology & therapeutics*. 2009;11(12):767-774.
28. Rabbone I, Scaramuzza A, Bobbio A, et al. Insulin pump therapy management in very young children with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes technology & therapeutics*. 2009;11(11):707-709.

29. Szypowska A, Lipka M, Blazik M, et al. Age-dependent basal insulin patterns in children with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Acta paediatrica*. 2009;98(3):523-526.
30. Cemeroglu AP, Thomas JP, Zande LT, et al. Basal and bolus insulin requirements in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes mellitus on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): effects of age and puberty. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2013;19(5):805-811.
31. Kordonouri O, Hartmann R, Danne T. Treatment of type 1 diabetes in children and adolescents using modern insulin pumps. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;93 Suppl 1:S118-124.
32. Maiorino MI, Bellastella G, Petrizzo M, et al. Treatment satisfaction and glycemic control in young Type 1 diabetic patients in transition from pediatric health care: CSII versus MDI. *Endocrine*. 2014;46(2):256-262.
33. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2008;25(7):765-774.
34. Gonzalez-Romero S, Gonzalez-Molero I, Fernandez-Abellan M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2010;12(4):263-269.
35. Hofer SE, Heidtmann B, Raile K, et al. Discontinuation of insulin pump treatment in children, adolescents, and young adults. A multicenter analysis based on the DPV database in Germany and Austria. *Pediatric diabetes*. 2010;11(2):116-121.
36. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The Journal of pediatrics*. 1994;125(2):177-188.
37. White NH, Cleary PA, Dahms W, et al. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *The Journal of pediatrics*. 2001;139(6):804-812.
38. Mannucci E, Monami M, Dicembrini I, et al. Achieving HbA1c targets in clinical trials and in the real world: a systematic review and meta-analysis. *Journal of endocrinological investigation*. 2014;37(5):477-495.
39. Nabhan ZM, Rardin L, Meier J, et al. Predictors of glycemic control on insulin pump therapy in children and adolescents with type I diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2006;74(3):217-221.
40. Shalitin S, Gil M, Nimri R, et al. Predictors of glycaemic control in patients with Type 1 diabetes commencing continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(3):339-347.
41. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, et al. Age and A1C are important clinical predictors of continuous subcutaneous insulin infusion efficacy in type 1 diabetic patients. *Diabetes care*. 2005;28(7):1834-1835.

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ –NAPOCA

DOCTORAL SCHOOL

ABSTRACT OF PhD THESIS

Improving insulin pump treatment: indications and optimal insulin profile

PhD Student **Gabriela Ghimpețeanu**

PhD Coordinator Prof.dr. **Nicolae Dragoș Hâncu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	15
THE CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Type 1 diabetes mellitus	19
1.1. Definition of type 1 diabetes mellitus	19
1.2. Diagnosis of type 1 diabetes	19
1.3. Epidemiology of type 1 diabetes	20
1.4. Genetics of type 1 diabetes	21
1.5. Pathogenesis of type 1 diabetes	21
1.6. Type 1 diabetes management	22
1.7. Perspectives in type 1 diabetes	22
2. Glycaemic control in type 1 diabetes	25
2.1. Importance of glycaemic control in type 1 diabetes	25
2.2. Glycaemic control objectives in type 1 diabetes	28
2.3. Type 1 diabetes treatment objectives	29
3. Insulin pump use in type 1 diabetes treatment	31
3.1. Introduction	31
3.2. Evidence regarding efficacy and safety of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in type 1 diabetes	32
3.3. Insulin pumps - technical issues	34
3.4. Advantages and disadvantages of insulin pump treatment	36
3.5. Candidate selection for insulin pump treatment	37
3.6. Insulin pump treatment indications	39
3.7. Initiation of insulin pump treatment	40
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. General hypothesis / objectives	47
1.1. General hypothesis	47
1.2. Research objectives	47
2. General research methodology	48
2.1. Study types	48
2.2. Subject selection	48
2.3. Initiation of insulin pump treatment	49
2.4. Statistical analysis	50

3. The 1st Study. Insulin pump indications and metabolic control with this treatment in type 1 diabetes	53
3.1. Introduction	53
3.2. Hypothesis	53
3.3. Material and method	54
3.4. Results	54
3.5. Discussion	71
3.6. Conclusions	75
4. The 2nd Study. Insulin dose variation at transition from multiple daily injections to insulin pump therapy and characteristics of insulin profile with the insulin pump	77
4.1. Introduction	77
4.2. Hypothesis	78
4.3. Material and method	78
4.4. Results	79
4.5. Discussion	96
4.6. Conclusions	101
5. The 3rd Study. The 3rd Study. Predictors of optimized metabolic control during insulin pump treatment in type 1 diabetes	105
5.1. Introduction	105
5.2. Hypothesis	105
5.3. Material and method	106
5.4. Results	107
5.5. Discussion	117
5.6. Conclusions	119
6. General conclusions	121
7. Originality. Innovative contribution	123
 REFERENCES	 125
APPENDIX	139

Key words: type 1 diabetes mellitus; insulin pump; continuous subcutaneous insulin infusion; multiple daily injections; glycaemic control; glycated haemoglobin; basal rate; bolus; insulin dose; insulin pump indications;

Type 1 diabetes mellitus represents only 5-10% of all diabetes cases, but due to its chronic nature and subsequent risk of long-term complications and permanent need of exogenous insulin, it has a major impact on an individual, familial, social and economic level. Although the disease is frequently diagnosed in childhood, when its incidence is also the highest, technically most people with type 1 diabetes are adults.

Although the prognosis of type 1 diabetes radically changed once insulin was discovered almost a century ago, microvascular chronic complications and high cardiovascular risk still add severity to this disease, which has intrinsic high morbidity and mortality. Large scale studies in type 1 diabetes demonstrated intensive glycemic control reduces microvascular risk and delays progression of complications. Intensive glycemic control can be achieved by administering daily exogenous insulin injections or continuous insulin infusion with external insulin pumps.

Treatment with insulin pump in type 1 diabetes is a result of the progression of therapeutic technology in the past 30 years; meanwhile, improvements of this method of administration have allowed it to be readily used in clinical practice for selected cases in order to obtain maximum therapeutic benefits compared to multiple daily insulin injections, benefits such as metabolic control, low hypoglycemia rates, low glycemic variability and improved quality of life.

Nevertheless, usage rates of insulin pumps in diabetes mellitus are still quite low, with geographic variability and mainly dependent on the high cost of this therapy. That is why in Romania the number of type 1 diabetes patients that benefit from free insulin pump therapy in the settings of the National Program of Diabetes Mellitus is very low. In order to obtain good outcomes with insulin pump therapy in people with type 1 diabetes a rigorous selection of candidates is necessary. The candidates have to be categorized based on the indications endorsed by international professional societies and the initiation, monitoring and evaluation of the treatment have to be performed in a center specialized in this type of treatment. The transition from multiple daily insulin injections to insulin pump is a decisive moment for the therapeutic success of this new, complex technology.

The aim of this paper was to thoroughly characterize the transition moment from multiple daily injections to insulin pump, the metabolic control achieved with the new therapy in the short, medium and long term, in a group of patients with type 1 diabetes, included in the National Insulin Pump Program. We aimed at evaluating clinical characteristics and therapeutic indications of type 1 diabetes patients switching to insulin pump treatment, in a complex manner. We also aimed at analyzing the variation of insulin need in the transition process, in relation with clinical indications of pump therapy and age categories. We also studied the characteristics of the optimized basal rate achieved with insulin pump in relation to age categories and we identified the predictive factors of the basal rate needed for achieving an optimum insulin profile. We studied the therapeutic efficacy of insulin pump therapy in the short

and long term and the predictive factors for optimization of the metabolic control with this type of treatment.

Detailed description of all these characteristics serves for a well-documented therapeutic decision, where a rigorous selection of candidates for insulin pump therapy is performed and the most likely ones to achieve pre-set metabolic targets are identified. Also, the results can support recommendations for a subpopulation of type 1 diabetes patients that will benefit the most from insulin pump therapy and can guide a timely optimization of the insulin profile and a fast achievement of metabolic control by the candidates, in relation with the identified characteristics.

The originality of the paper consists in the approached subject, since it is the first Romanian paper about insulin therapy with external insulin pump in type 1 diabetes. Therefore, all studies performed for this paper and the results presented are a premiere for our country and are counted as local clinical experience in the larger international pool of scientific papers in this therapeutic area.

PERSONAL CONTRIBUTION

Hypothesis/objectives

General hypothesis of the personal research

Rigorous selection of candidates, positioning of candidates in the appropriate categories of indications endorsed by international professional societies and initiation, monitoring and evaluation of therapy in a specialized center are needed in order to successfully apply insulin pump therapy in people with type 1 diabetes.

The general hypothesis of the personal research aims to study the improvement of insulin pump therapy initiation, identification of the best responders to the insulin pump therapy, early identification of insulin profile characteristics when switching to insulin pump therapy and identification of predictive factors for an optimum metabolic response immediately after initiation of insulin pump therapy and 12 months after. All these elements contribute to a better decision process and a correct recommendation for this subpopulation of type 1 diabetes patients, thus allowing a fast achievement of metabolic control with the new therapy.

Objectives of the personal research

4. To identify clinical characteristics of T1DM patients initiating insulin pump therapy and to analyze the indication for this therapy, in relation to the therapeutic response achieved.

5. To establish the therapeutic efficacy of insulin pump therapy in obtaining metabolic control, to identify the variation of insulin doses in switching from multiple daily injections to insulin pump and to establish the profile of the basal rate in relation to the age categories.

6. To identify the predictive factors for optimization of metabolic control at initiation of insulin pump therapy and 12 months after.

General research design

Types of studies

Three retrospective, observational, clinical studies were included in this paper:

STUDY 1: Indications of insulin pump therapy and metabolic control achieved in type 1 diabetes

STUDY 2: Variation of insulin doses in switching from multiple daily injections to insulin pump and characteristics of the insulin profile obtained with insulin pump in type 1 diabetes.

STUDY 3: Predictive factors for optimization of metabolic control with insulin pump in type 1 diabetes.

The study population comprises people with type 1 diabetes, included in the National Program of Diabetes Mellitus, with an approved request for insulin pump ¹ during January 2002- December 2011.

Mandatory criteria for inclusion of patients in this program were:

- Patients with permanent insulin therapy:
 - Children with T1DM who cannot obtain glycemic control with intensive insulin therapy correctly administered;
 - Adults with T1DM over 18 years of age who cannot obtain glycemic control with intensive insulin therapy correctly administered;
 - Pregnant women with T1DM
- Patients with temporary insulin therapy:
 - Gestational diabetes or pregnant women with diabetes mellitus and insulin therapy who cannot obtain glycemic control with intensive insulin therapy;
 - Any type of glycemic lability that cannot be controlled with intensive insulin therapy.

Stopping the use of insulin pump can be recommended by a diabetologist in the following circumstances:

- Lack of adherence or improper adherence of the patient to the monitoring schedule and regular specialized check-ups during use of pump;
- Insulin pump therapy does not prove efficiency.

For the current study, the following exclusion criteria were used:

- Type 2 diabetes mellitus or other type of diabetes
- T1DM treated with multiple daily injections for less than 1 year
- Remission period of T1D
- Pregnancy and type 1 diabetes
- Current acute diseases
- Other chronic diseases
- Chronic medication that may influence glycemic values (ex. glucocorticoids)

Considering the above mentioned criteria, we included 70 people with T1DM who were addressed to the Center of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases in Cluj Napoca from out-patient units/ hospitals from different areas of Romania, for initiation of insulin pump therapy.

At enrollment, patients/ legal guardians of children signed informed consent and they were subsequently admitted to the clinic for one week in order to initiate insulin pump treatment. At admission, a detailed medical history was collected, a physical exam and psychological evaluation were performed and demographic data (age, sex, and environment), duration of diabetes, anthropometric parameters (weight, height, and body mass index) and data about the current insulin regimen and insulin doses were collected.

At discharge, data about the new doses of insulin administered with the pump and the insulin profile obtained after dose adjustment were collected. Glycemic parameters were followed at 3, 6 and 12 months after initiation of insulin pump therapy.

The insulin pumps used within the setting of the National Program were Accu-Check Spirit (Roche) or Medtronic Paradigm Real-Time/Veo or Minimed 508 and selecting of one type of pump was determined by the models available at the time of admission. The setup of the pumps was performed during hospital admission.

During hospital admission, patients or the legal guardians (for children) attended daily therapeutic education sessions (performed by a team specialized in insulin pump therapy consisting of physicians, psychologists and nurses) explaining the new method, how to use the pump, management of special situations, management of hypoglycemia/hyperglycemia, insulin dose adjustment etc. The knowledge acquired by the patients/ legal guardians were evaluated by a test at the end of the education sessions. Nutritional recommendations received during hospital admission were subsequently applied by patients in their daily living.

Before initiating insulin pump therapy, patients/ legal guardians signed an affidavit to respect the medical recommendations issued to them, to monitor their

blood glucose levels 3-4 times a day and to respect the medical check-up schedule. On the contrary, if the results with the new therapy were not favorable, the diabetologist could decide to stop insulin pump therapy.

In preparation of insulin pump therapy, patient undergoing treatment with a long acting insulin analog at bedtime were switched to human intermediate acting insulin on the evening prior to the start of it.

For initial doses of insulin pump therapy, we used the mean total daily dose with multiple daily injections that was reduced $20\pm 5\%$, with the remaining divided 40-50% for the basal rate and the difference for boluses. The insulin used in the pump was exclusively a rapid insulin analog. We computed the correction factor, the insulin/carbohydrates ratio and the hourly basal rates. The basal rates were subsequently adjusted according to the patients' most sensible time period to insulin action. During admission, we tested the basal rates in different time intervals of the day; the correction factor and the insulin/carbohydrates ratio were adjusted according to each time interval of the day. A very low number of patients (with Paradigm RT/Veo pumps incorporating a blood glucose sensor) were able to adjust the doses guided by data obtained during continuous glucose monitoring.

Data were collected in the Excel application of the Microsoft Office software.

Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics v. 22 (IBM Corporation). We considered 95% confidence intervals, with a probability value of $p < 0.05$ meaning a statistically significant association; $p > 0.05$ statistically not significant; $p \leq 0.01$ very statistically significant; $p \leq 0.001$ highly statistically significant.

Testing for normal distribution of variables was performed with Shapiro Wilk test and subsequently appropriate tests were selected and applied to each type of variable. Descriptive statistics for continuous variable with normal distribution are presented as mean \pm standard deviation and as proportion (%) for discrete variables. Appropriate statistical tests were applied to each type of variable analyzed.

To compare categorical variables, χ^2 test was applied.

To compare paired variables with normal distribution, t (Student) test was applied; for asymmetric variables, Wilcoxon test.

Multiple symmetric independent samples were analyzed with One-way ANOVA test and the ones with asymmetrical distribution with Kruskal-Wallis test; both methods were subsequently followed by post-hoc analyses. The Friedman test of variance by ranks was applied to asymmetrical dependent variables, when more than two measurements in different moments in time were performed.

To establish association between different symmetric variables, Pearson test was used; for asymmetrical variables, Spearman test.

Regressions were performed to evaluate the relationship between variables and to predict the value of one variable in relation to the other variables tested; Odds Ratio (OR) and 95% confidence interval were computed accordingly, with statistical significance set at a value of $p < 0.05$.

The 1st Study. Insulin pump indications and metabolic control with this treatment in type 1 diabetes

The increasing worldwide T1D incidence^{2, 3}, led to an increased use of new therapeutic options for physiologic insulin replacement. Recent data has shown that in Romania 3196 children under 18 years old are diagnosed with T1D. although the disease is frequently diagnosed in children, the number of adults with T1D is the highest⁵.

CSII use has been proven safe and effective in numerous randomized and observational clinical trials, in terms of glycaemic control, glycaemic variability, hypoglycaemia and quality of life⁶⁻¹⁴.

The number of insulin pump users in Romania is not known exactly, considering the increased treatment costs (at least double costs versus MDI)¹⁵; National Insurance House data show that only 300 persons with diabetes mellitus using reimbursed insulin pump consumables, being included in the National Diabetes program for insulin pumps¹, but practically, the real number of insulin pump users is probably higher, considering that some patients support their own insulin pump treatment costs.

The main CSII indications in children and adults, endorsed by international therapeutic consensuses are the following: failure to achieve glycaemic targets during well conducted MDI treatment and frequent SMBG (self-monitored blood glucose), recurrent hypoglycaemia, T1D and pregnancy or in case of inflexible or inappropriate MDI for patient's lifestyle, decreasing patient's quality of life¹⁶⁻¹⁸.

Hypothesis

Although multiple professional societies have elaborated recommendations for insulin pump indications, there is still debatable which of these clinical indications is associated with the highest metabolic benefit, which if maintained in the long run will help decrease the risk of diabetes related chronic complications. As this information for the T1D population in Romania is missing, we aimed to analyze the clinical characteristics and CSII clinical indications of T1D patients switching treatment from MDI to CSII, as well as their relationship with the glycaemic control parameters registered during CSII treatment.

Results

Patients admitted in the Romanian national insulin pump program for T1D were divided into 3 groups according to the main indications for insulin pump therapy recommended by international diabetes professional societies: group 1 - high HbA1c ≥ 8.5% with MDI therapy, group 2 - MDI treatment inappropriate or impractical and group 3 - recurrent hypoglycaemia on MDI. 50% of total patient population switched

to CSII for HbA1c \geq 8.5% with MDI. Chi square test indicated a significantly different frequency of CSII treatment indication, with an observed higher frequency of poor metabolic control with MDI and HbA1c \geq 8.5% and reduced frequency of recurrent hypoglycaemia with MDI indication, χ^2 (2)=12.371, p=0.002.

HbA1c at 3 months with CSII

Spearman correlation analyses did not identify any significant correlations between baseline HbA1c and HbA1c at 3 months with CSII for any of the clinical indications.

Median HbA1c after 3 months of CSII was the highest in the HbA1c \geq 8.5% group at baseline(8.0%; IQR 7-9), the lowest in the recurrent hypoglycaemia with MDI group (6.6%, IQR 5.8-7.4) and 7.6%, IQR (interquartile range) 6.8-8.4 in the inflexible MDI group.

Patients who started CSII for increased HbA1c \geq 8.5% with MDI, after 3 months CSII treatment had a statistically significant decrease of median HbA1c of 1%, (median HbA1c 8%) from baseline (median HbA1c 9.2%), when treatment difference was evaluated with Wilcoxon signed rank test, p<0.0005.

For the inflexibility of MDI indication group, Wilcoxon signed-rank test did not show significant differences in HbA1c at 3 months, p=0.248. The same outcome was found in case of recurrent hypoglycaemia with MDI, p=0.181.

HbA1c at 12 months with CSII

No significant correlations were found between baseline and 12 month HbA1c with CSII for any of the CSII indications.

At 12 months, HbA1c distribution with CSII for indication subgroups were significantly different with Kruskal-Wallis test, χ^2 (2) = 13.650, p=0.001. The post-hoc analysis found significant differences between HbA1c in the recurrent hypoglycaemia group (mean rank = 20.00) and the HbA1c \geq 8.5% with MDI group (mean rank = 43.79), (p=0.002), as well as between the inflexible MDI group (mean rank = 30.52) and the HbA1c \geq 8.5% with MDI (p=0.041) group, but not between the recurrent hypoglycaemia group and the MDI inflexible group.

We aimed to assess whether a certain therapeutic indication for CSII has an effect on the probability of achieving an improved glycaemic control at 12 months with CSII.

A significant improvement of HbA1c at 12 months was defined as a \geq 10% HbA1c decrease from the baseline value; the patient subgroup achieving the planned target was defined as “responder” group.

Binomial logistic regression analysis tested whether the CSII indications “poor glycaemic control HbA1c \geq 8.5% with MDI” or „other therapeutic indications” have an impact on the odds of achieving a significant HbA1c reduction at 12 months (\geq 10% HbA1c reduction from baseline). Patients with the indication “poor glycaemic control HbA1c \geq 8.5% with MDI” had an 8 times increased odds of achieving the glycaemic target set for 12 months with CSII, compared to other therapeutic indications.

Conclusions

Patient switching from MDI to CSII clinical profile is characterized by heterogeneity regarding age at CSII initiation (mainly adolescents and adults), age at T1D onset, with the preponderance of women in the category over 25 years and poor glycaemic control at treatment transition (mean HbA1c $8.5\pm 1.4\%$).

The most frequent indication for insulin pump initiation was persistent poor glycaemic control despite well-conducted MDI (HbA1c $\geq 8.5\%$), with mean HbA1c $9.6\pm 1.1\%$, extremely increased compared to the other groups of indications (with mean HbA1c values of 7.5%), with a similar indication frequency across age categories and mainly in females.

MDI treatment inflexibility was the most frequent reason for the change of therapy for T1D in adolescents, with mean HbA1c ($7.7\pm 0.4\%$) close to the recommended therapeutic target; recurrent hypoglycaemia with MDI was identified mainly in women, in the 18-25 year old and pre-pubertal 6-12 years old age groups, with mean HbA1c $< 7\%$ at CSII start.

The dawn phenomenon in patients who started CSII was identified with similar frequency across the three therapeutic indications, impacting 54% of the whole patient population.

The maximum HbA1c decrease was found in patients with the poor glycaemic control with MDI indication and HbA1c $\geq 8.5\%$ after the first 3 months, as well as at 6 months and 12 months, the significant A1c reduction persisting (-1%) up to 12 months of CSII treatment. Despite this, glycaemic control remained suboptimal until the 12 month follow-up period, yet the maximum metabolic benefit was identified only in the patient population with poor metabolic control at CSII initiation, with a higher chance of decreasing the risk of chronic complications in this subgroup.

CSII indication for increasing T1D treatment flexibility and for the decrease in frequency of recurrent hypoglycaemia, were not associated with significant, sustained HbA1c reductions along time, but HbA1c median values were according to the recommended treatment targets for HbA1c $\leq 7.5\%$.

Our study demonstrated that the indication to initiate CSII in patients with poor glycaemic control and HbA1c $\geq 8.5\%$ with MDI is a predictor for the attainment of a significant HbA1c reduction with at least 10% of the baseline HbA1c value after 12 months of CSII treatment, compared to other therapeutic indications.

The 2nd Study. Insulin dose variation at transition from multiple daily injections to insulin pump therapy and characteristics of insulin profile with the insulin pump

Introduction

Since the discovery of insulin in the 1920s, the evolution of type 1 diabetes changed dramatically and continuous efforts have been made during the subsequent years in order to achieve the best glycaemic control and reduce the risk of chronic complications by mimicking non-diabetic insulin secretion. This objective became close to reality through intensive insulin treatment with multiple daily injections or insulin pumps.

Insulin pump use increased considerably among the pediatric population during the last decade in developed countries, especially in pre-school children^{17, 19}. Numerous studies demonstrated improved glycaemic control, less severe and reduced frequency of hypoglycaemia, increased quality of life, increased treatment satisfaction and reduced glycaemic variability with continuous subcutaneous insulin infusion compared to multiple daily injections^{6-10, 20-23}, but with the disadvantage of increased costs, increased treatment complexity and reduced treatment access in developing countries due to financial constraints in healthcare systems.

When switching from MDI to CSII, changes in insulin need are required, generally a 10-20% reduction in total daily dose, due to different pharmacokinetics of the two treatment modalities²⁴. An important step in starting CSII is determining the new insulin requirement with CSII, especially the basal insulin profile and its circadian distribution, representing 30-50% of the total insulin pump adjusted dose^{17, 25}. Nevertheless, transition from one treatment modality to the other is not clearly defined in clinical guidelines and frequently the initial optimization of glycaemic control is delayed, as multiple insulin pump dose adjustments are needed^{22, 26}. Moreover, basal and prandial insulin requirements seem to differ significantly in the pediatric population compared to adults²⁷⁻²⁹, despite the use in children of the 50%/50% basal/prandial ratio demonstrated in adults³⁰.

Hypothesis

It is well known that insulin need is influenced by multiple factors such as age, duration of diabetes, physical activity, circadian sequence, etc. Despite this, literature data regarding insulin dose changes during transition from MDI to CSII and CSII basal rate characteristics across age-groups, are scarce. Identifying insulin dose changes across insulin pump indications and age groups in patients with type 1 diabetes, respectively, as well as the identification of CSII age-related basal rate characteristics

may enhance the early optimization of glycaemic control, immediately after the change of therapy.

Results

Insulin dose changes during transition from MDI to CSII according to insulin pump indication

There was a strong positive correlation (Pearson correlations) between MDI and CSII total daily insulin doses ($r = 0.696$, $p < 0.0005$) (U kg⁻¹), bolus ($r = 0.589$, $p < 0.0005$) (U kg⁻¹) and basal ($r = 0.582$, $p < 0.0005$) insulin (U kg⁻¹) needed. Linear regression analysis established that each of the pre-pump insulin doses (total, basal and prandial insulin doses) could statistically predict CSII corresponding insulin doses; pre-pump total, basal and prandial requirements accounted for 47.7%, 32.9% and 33.7% of the explained variability in CSII total, basal and prandial insulin doses, respectively.

All insulin requirements decreased when transitioning from MDI to CSII: total daily insulin dose/kg decreased to $78.3 \pm 15.6\%$, bolus/kg/day decreased to $82.2 \pm 23.7\%$ and basal/kg/day decreased to $79.4 \pm 26.4\%$ of the previous MDI doses, with no significant differences among the indication groups.

When indication groups were analyzed separately, paired samples t-tests indicated statistically significant reductions in all insulin requirements when transitioning from MDI to insulin pump (Fig. 1); overall mean reductions of 0.19 ((95% CI, 0.091 to 0.180)U kg⁻¹, $p < 0.0005$) in total daily dose, of 0.08 ((95% CI, 0.091 to 0.10) U kg⁻¹, $p < 0.0005$) in basal and of 0.10 ((95% CI, 0.06 to 0.10) U kg⁻¹, $p < 0.0005$) in bolus requirements were found.

Insulin dose changes during transition from MDI to CSII according to age groups

Across all age groups, insulin requirements decreased when transitioning from MDI to CSII: total daily dose decreased to $85.2 \pm 17.5\%$, prandial dose decreased to 83.9 ± 18.7 and basal dose decreased to $94.1 \pm 34.6\%$ of the previous MDI dose in the pre-pubertal group; in the adolescent group, total daily dose decreased to $81.4 \pm 9.8\%$, the prandial dose to $87.9 \pm 20.9\%$ and the basal dose to $77.2 \pm 21.5\%$ of the previous MDI doses; in the young adult group 18-25 years, total daily dose decreased to $67.4 \pm 16.3\%$, the prandial dose to $68.6 \pm 24.1\%$ and the basal dose to $70.2 \pm 21.8\%$ of the previous MDI doses; in the adult group older than 25 years, total daily dose decreased to $80.2 \pm 14.0\%$, the prandial dose to $87.9 \pm 25.8\%$ and the basal dose to $79.7 \pm 25.5\%$ of the previous MDI requirements.

Insulin dose mean differences were statistically significant across all age groups, except for the basal insulin requirement U/kg/day in the pre-pubertal group and the basal/prandial ratios across all age categories. The highest reductions in total, basal and prandial insulin after the transition from MDI to CSII were seen in the young adult group aged 18-25 years.

Age-related basal rate characteristics at CSII initiation

Positive, statistically significant Spearman correlations were found between the total basal rate (U/24h) and patient weight ($r=0.515$; $p<0.0005$), type 1 diabetes duration ($r=0.293$; $p=0.014$), age at CSII initiation ($r=0.313$; $p=0.008$) and pre-pump HbA1c ($r=0.353$; $p=0.003$).

Total bolus daily dose with CSII (U/24h) was positively, moderately correlated with patient weight ($r=0.329$; $p=0.005$).

Multiple regression analysis was performed to evaluate the effect of age, duration of diabetes, weight, sex and CSII clinical indications on total basal rate U/24h as dependent variable. Independent variables tested in this model were statistically significant predictive for total basal rate, $F(5, 64) = 6.991$, $p < 0.0005$, $\text{adj. } R^2 = 0.30$. Independent variables: patient weight ($p<0.0005$) and age at insulin pump start ($p=0.018$), significantly contributed to the prediction of total basal rate.

Conclusions

Recommendation regarding the transition from MDI to CSII, insulin dose variation and the means of setting the insulin profile is widely dependent on the clinical experience of different diabetes centers. The current study is the first of its kind in Romania, identifying changes in insulin requirements during the therapy transition MDI-CSII. The identified characteristics of the basal rate with CSII will facilitate switching future patients from MDI to CSII, avoiding further delays in achieving patient metabolic optimization.

Total, basal and prandial daily insulin CSII doses were strongly and positively correlated with the MDI equivalents. Previous MDI insulin doses explained the variability of CSII insulin doses as following: 47.7% of the total daily dose, 32.9% of the basal need and 33.7% of the prandial requirement.

When switching from MDI to CSII, insulin doses decreased 20%, clinically and statistically significant, and as a mean: 0.19U/kg reduction of the total daily dose, 0.08 U/kg reduction in basal requirement and 0.10 U/kg for the prandial requirement. Overall, the basal/prandial ratio of approximately 40%/60% was maintained with CSII.

According to the indication of CSII, after CSII insulin profile optimization, the new total, prandial and basal insulin doses were not significantly different across indications. Although weight-related insulin doses with CSII did not vary significantly across indications, the prandial/basal ratio was significantly different: patients starting CSII for recurrent hypoglycaemia on MDI had a 6.4% lower basal insulin requirement, and a complementary increased prandial insulin need, compared to patients initiating CSII for poor metabolic control in whom the 40%/60% ratio was recorded.

The highest reduction in basal insulin requirement at MDI-CSII transition was found in the recurrent hypoglycaemia with MDI, with a 30% decrease compared to the 20% decrease in the other indication groups. Prandial requirement decreased 20% in

the poor metabolic control group and 15% in the other indication groups. The highest total insulin dose reduction was found in the HbA1c $\geq 8.5\%$ with MDI group and the recurrent hypoglycaemia group.

Statistically significant differences were found in total, prandial and basal CSII insulin doses across age categories, the highest values being found in the adolescent 12-18 year old group. The lowest insulin doses per body weight were identified in adults over 25 years old. With CSII, the basal/prandial ratio did not vary significantly, in the pre-pubertal group a 38%/62% ratio was found, and a 40%/60% for the other age categories, the basal insulin need being below the 50% frequently cited in the literature.

After the MDI-CSII transition, all insulin doses decreased in all age categories, the highest reductions being observed in the young adult 18-25 years category, with a 30% reduction. The mean total dose reduction in the other age groups varied between 15-20%; the prandial insulin dose had a mean decrease of 12% to 15%; the basal insulin dose decreased 5% in the pre-pubertal group and 20-23% in the other age categories.

After insulin dose optimization, total basal rate U/24h positively correlated with weight, diabetes duration, age and baseline HbA1c.

Predictors of the total basal rate (U/24h) were identified: patient weight and age at insulin pump start, insulin requirement increasing with weight gain and decreased patient age.

The 24-hour basal rate distribution was biphasic, due to the increased insulin sensitivity around lunchtime. In the pre-pubertal group 6-12 years, the highest basal need was identified between 20:00-24:00h and between 04:00 - 10:00 in the adolescent, young adult and adult groups. Percent basal rates between 24:00-3:00 and 07:00-12:00 varied significantly across age categories. The basal rate percent between 24:00-03:00 was the highest in the pre-pubertal group 6-12 years. The basal rate percent between 07:00 -12:00 was higher in adolescents and adults. Hourly basal rate was the highest in the pre-pubertal group 6-12 years during 10:00, 24:00 and 01:00.

The results are of immediate clinical use, as knowing the insulin dose distribution according to indication and candidate age, as well as the basal rate profile, CSII can be initiated with early, optimized efficiency according to individual patient profile.

The 3rd Study. Predictors of optimized metabolic control during insulin pump treatment in type 1 diabetes

Introduction

Insulin pump therapy has demonstrated benefits in carefully selected patient populations, in terms of improved glycaemic control, reduced number of daily injections, reduced severe hypoglycaemia, increased flexibility, quality of life and patient preference for this therapy^{20, 31-34}. If we consider that most of the T1D patients achieve fair glycaemic targets during well-conducted MDI treatment regimens, then, insulin pump should be applied only to those subjects in which the highest benefits were demonstrated, avoiding situations when patients get off the pump due to the worsening of glycaemic control, frequently identified in adolescents, who revert to their previous MDI therapy³⁵.

Modest HbA1c reductions are frequently cited in the literature, a 0.3% reduction reported by the Misso meta-analysis at transition from MDI to CSII²⁰. Modest results or clinically irrelevant outcomes are the consequences of an inappropriate initiation of CSII or an incorrect use of insulin pump options. It is important to avoid persistent, long term hyperglycaemia associated with micro and macrovascular complications, especially in children and adolescents^{36, 37}.

Unfortunately, only a few T1D patients achieve glycaemic targets, around 27%³⁸. Consequently, appropriate candidate selection for very costly insulin delivery systems like CSII is a challenge for the clinician and there are only a few studies investigating factors that might predict the attainment of improved glycaemic control with CSII on the short or medium term after the initiation of CSII³⁹⁻⁴¹.

Hypothesis

We aimed to identify patient clinical characteristics recorded in medical files at hospital discharge, after the initiation of CSII and optimization of glycaemic control during hospital admission, associated with optimal metabolic response at 3 months. Also, we intended to evaluate potential independent predictors for the achievement of glycaemic control objectives at 12 months after the initiation of CSII. This would help facilitate CSII candidate selection for prospective purposes

In order to evaluate the predictors of metabolic control at 12 months, we considered as therapeutic targets the following: at least 0.5% HbA1c reduction at 12 months versus baseline; $\geq 10\%$ HbA1c reduction versus baseline; achievement of an HbA1c $\leq 7.5\%$ at 12 months.

Results

Evolution of glycaemic control for the whole study group was favorable, mean HbA1c decreasing from baseline ($8.5 \pm 1.4\%$) to 3 months with CSII ($7.8 \pm 1.0\%$) and 12 months with CSII ($7.8 \pm 1.0\%$), with significant HbA1c difference at paired sample t test between baseline and 3 months (-0.6% ; $[-0.9; -0.3]$, $p < 0.0005$), and baseline and 12 months (-0.6% ; $[-0.9; -0.3]$, $p < 0.0005$), respectively.

Out of the total patient population (70 patients) who started CSII, only 35.7% (25) attained an HbA1c $\leq 7.5\%$ after 3 months of CSII.

Only baseline HbA1c came out as a statistically significant predictor for the achievement of HbA1c ≤ 7.5 at 3 months with CSII. For each HbA1c decrease in baseline HbA1c, the odds of attaining HbA1c ≤ 7.5 at 3 months increases 3.3 times. An initial increased baseline HbA1c reduces the chance of attaining this objective at 3 months.

After 3 months CSII treatment, 54.3% (38 patients) achieved at least 0.5% HbA1c reduction versus baseline.

An initial increased baseline HbA1c increases the odds of achieving a 0.5% HbA1c reduction at 3 months with CSII. One unit increase in baseline HbA1c increases the odds 4.7 times of achieving at least a 0.5% HbA1c reduction.

An initial increased baseline HbA1c increases the odds of a $\geq 10\%$ HbA1c reduction from baseline at 3 months, one unit increase in baseline HbA1c increasing the odds of achieving this objective 4.7 times.

The odds of attaining $\geq 10\%$ HbA1c reduction from baseline at 12 months rises with increasing baseline HbA1c as well as with increasing age of insulin pump candidates. With increasing baseline HbA1c and age over 25 years old, the odds of attaining the recommended glycaemic target at 12 months with CSII is increasing.

Conclusions

The actual study has first revealed predictors associated with short term (3 months) and long term (12 months) glycaemic control with CSII, the metabolic control being quantified by three means of assessment.

We learnt that on average, overall, patients improved metabolic control at 3 months, which was on average sustained at 12 months, but nevertheless remaining suboptimal according to international T1D treatment guidelines.

Considering the three means of evaluating glycaemic control, on average 35% of patients achieved tighter objectives (HbA1c $\leq 7.5\%$ or $\geq 10\%$ reduction from baseline HbA1c value), and up to 55% achieved $\geq 0.5\%$ HbA1c reduction from baseline. At 12 months, the percent of patients achieving these objectives was only slightly different.

For the short term glycaemic control with CSII (3 months), the only predictor identified was the baseline HbA1c at transition. The odds of achieving an HbA1c $\leq 7.5\%$ were higher in patients with lower baseline HbA1c, and in those aiming 0.5% reductions or $\geq 10\%$ reduction from baseline HbA1c value, the higher odds of

improved metabolic control was identified in those with poor metabolic control at baseline, with HbA1c above 9%.

Also, in the long term (12 months), baseline HbA1c is an independent predictor for the optimization of glycaemic control. The odds of reaching a tighter target HbA1c $\leq 7.5\%$ were higher in those with lower baseline HbA1c, and in those aiming for HbA1c $\leq 7.5\%$, the odds were higher in those with an increased baseline A1c value, on average above 9%. Moreover, in case of aiming for a higher decrease, $\geq 10\%$ reduction from baseline HbA1c, beside high HbA1c at baseline, patient age above 25 years old was also an independent predictor for the achievement of the planned objective.

General conclusions

The most frequent indication for CSII in T1D was the poor metabolic control with well-conducted MDI (HbA1c \geq 8.5%), with increased mean HbA1c (9.6%), and very high compared to the other indications for CSII (with mean HbA1c value closer to 7.5%).

The highest metabolic improvement, in terms of magnitude of HbA1c reduction with CSII, was seen in patients with poor metabolic control during MDI and HbA1c \geq 8.5%, after 3 months, as well as at 6 months, sustaining a significant 1% reduction up to 12 months of treatment. Moreover, the poor metabolic control persisted above treatment targets recommended by T1D treatment guidelines.

CSII initiation for the indications of increased T1D treatment flexibility and for the reduction of hypoglycaemia frequency, was not associated with significant and persistent reductions in HbA1c in time, but HbA1c values achieved in these groups reached the therapeutic objective HbA1c \leq 7.5%.

The dawn phenomenon was identified in 54% of all patients switching treatment from MDI to CSII, its frequency being similar across the three therapeutic indications for insulin pump treatment.

The study demonstrated that initiation of insulin pump therapy in patients with a high HbA1c \geq 8.5% indication is a predictor for the achievement of a significant HbA1c reduction of at least 10% of the MDI value after 12 months of treatment, with a 8 times higher odds of improved glycaemic control at 12 months compared to other clinical indications for CSII.

Total, prandial and basal insulin doses with CSII were strongly and positively correlated to the MDI corresponding doses. Previous MDI insulin doses explained the variability in CSII as following: 47.7% of the total dose, 32.9% of the basal dose and 33.7% of the prandial dose, respectively.

After switching from MDI to CSII, all weight related insulin doses decreased significantly, around 20%. CSII insulin doses and the basal/prandial ratio varied with age categories and CSII indication.

The basal/prandial ratio observed for the whole CSII population was 40%/60%, similar to the previous one with MDI. The ratio varied with CSII indications, in those with recurrent hypoglycaemia with MDI, the proportion of basal insulin requirement being 6.4% lower, with a complementary increase in prandial insulin need, compared to the other indications for CSII with a 40%/60% ratio. The basal/prandial ratio did not vary significantly among age categories.

The reduction in basal insulin requirement after the transition to CSII was the highest in the recurrent hypoglycaemia with MDI group (up to 30%), with a 20% reductions for the other indications. The prandial insulin requirement decreased with up to 20% in the poor metabolic control category and with up to 15% for the other indications.

All insulin doses decreased across all age categories at MDI-CSII transition, the highest reduction (more than 30%) being observed in the young adult 18-25 years

category. The highest insulin dose per body weight with CSII were found in the adolescent group 12-18 years and the lowest doses were recorded in the adult group aged > 25 years.

After insulin dose optimization, total basal rate U/24h, positively correlated with patient weight, diabetes duration, patient age and baseline HbA1c.

Predictors of the total basal rate were identified (U/24h): patient weight and age at insulin pump start, basal insulin requirement with CSII increasing with weight and patient age.

The daily basal rate profile had a biphasic distribution across all age categories. Basal insulin need varied across age categories: the highest basal rate was registered in the pre-pubertal group 6-12 years, between 20:00-24:00h, and between 04:00-10:00h in the adolescent, young adult and adult groups.

With CSII, on average 35% patients improved glycaemic control at 3 months (HbA1c $\leq 7.5\%$ or $\geq 10\%$ reduction from baseline HbA1c value) and up to 55% decreased their HbA1c $\geq 0.5\%$ from baseline; patient percentages at 12 months were approximately similar.

Baseline HbA1c before CSII start was identified as a predictor for short (3 months) and long term (12 months) metabolic control with CSII; the odds of achieving the glycaemic target HbA1c $\leq 7.5\%$ was higher in patients with lower baseline HbA1c, as in those aiming 0.5% HbA1c reductions from baseline or $\geq 10\%$ reduction from baseline HbA1c value, the odds of achieving those targets increased in patients with poor metabolic control, in whom mean baseline HbA1c was above 9%.

At 12 months, high baseline HbA1c and patient age over 25 years were identified as predictors for the achievement of a HbA1c reduction with CSII $\geq 10\%$ from baseline HbA1c value.

REFERENCES

1. Romanian National Insurance House. Romanian National Program for Diabetes Mellitus 2015 [cited 2015 June 30]. Available from: <http://www.cnas.ro/page/programul-national-de-diabet-zaharat.html>.
2. International Diabetes F. IDF Atlas sixth edition: International Diabetes Federation; 2013 [cited 2015 May 10]. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
3. Gale EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*. 2002;51(12):3353-3361.
4. Serban V, Brink S, Timar B, et al. An increasing incidence of type 1 diabetes mellitus in Romanian children aged 0 to 17 years. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2015;28(3-4):293-298.
5. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, et al. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2014;37(7):2034-2054.
6. Bragd J, von Döbeln A, Lins PE, et al. Basal insulin substitution with glargine or continuous subcutaneous insulin infusion in adult type 1 diabetes patients—a randomized controlled trial. *Diabetes technology & therapeutics*. 2010;12(9):689-693.
7. Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH, et al. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(3):729-740.
8. Gimenez M, Lara M, Conget I. Sustained efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes subjects with recurrent non-severe and severe hypoglycemia and hypoglycemia unawareness: a pilot study. *Diabetes technology & therapeutics*. 2010;12(7):517-521.
9. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008;51(6):941-951.
10. Pickup JC, Renard E. Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2008;31 Suppl 2:S140-145.
11. Maniatis AK, Toig SR, Klingensmith GJ, et al. Life with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy: child and parental perspectives and predictors of metabolic control. *Pediatric diabetes*. 2001;2(2):51-57.
12. Sullivan-Bolyai S, Knafl K, Tamborlane W, et al. Parents' reflections on managing their children's diabetes with insulin pumps. *Journal of nursing scholarship : an official publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing / Sigma Theta Tau*. 2004;36(4):316-323.
13. Low KG, Massa L, Lehman D, et al. Insulin pump use in young adolescents with type 1 diabetes: a descriptive study. *Pediatric diabetes*. 2005;6(1):22-31.
14. Alsaleh FM, Smith FJ, Taylor KM. Experiences of children/young people and their parents, using insulin pump therapy for the management of type 1 diabetes: qualitative review. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2012;37(2):140-147.

15. Scuffham P, Carr L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2003;20(7):586-593.
16. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2012;366(17):1616-1624.
17. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(6):1653-1662.
18. Grunberger G, Abelseth JM, Bailey TS, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology insulin pump management task force. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2014;20(5):463-489.
19. Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatric diabetes*. 2008;9(6):590-595.
20. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(1):CD005103.
21. Schreiber C, Jacoby U, Watzet B, et al. Glycaemic variability in paediatric patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or multiple daily injections (MDI): a cross-sectional cohort study. *Clinical endocrinology*. 2013;79(5):641-647.
22. Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. Insulin pump therapy in the 21st century. Strategies for successful use in adults, adolescents, and children with diabetes. *Postgraduate medicine*. 2002;111(5):69-77; quiz 27.
23. Danne T, Battelino T, Kordonouri O, et al. A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries. *Pediatric diabetes*. 2005;6(4):193-198.
24. Lauritzen T, Pramming S, Deckert T, et al. Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia*. 1983;24(5):326-329.
25. Pankowska E, Szypowska A, Lipka M. Basal insulin and total daily insulin dose in children with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatric diabetes*. 2008;9(3 Pt 1):208-213.
26. Conrad SC, McGrath MT, Gitelman SE. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(2):235-240.
27. Shashaj B, Sulli N. Difference in insulin usage patterns with pubertal development in children with type 1 diabetes during transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and through the CSII treatment. *Diabetes technology & therapeutics*. 2009;11(12):767-774.
28. Rabbone I, Scaramuzza A, Bobbio A, et al. Insulin pump therapy management in very young children with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes technology & therapeutics*. 2009;11(11):707-709.

29. Szypowska A, Lipka M, Blazik M, et al. Age-dependent basal insulin patterns in children with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Acta paediatrica*. 2009;98(3):523-526.
30. Cemeroglu AP, Thomas JP, Zande LT, et al. Basal and bolus insulin requirements in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes mellitus on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): effects of age and puberty. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2013;19(5):805-811.
31. Kordonouri O, Hartmann R, Danne T. Treatment of type 1 diabetes in children and adolescents using modern insulin pumps. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;93 Suppl 1:S118-124.
32. Maiorino MI, Bellastella G, Petrizzo M, et al. Treatment satisfaction and glycemic control in young Type 1 diabetic patients in transition from pediatric health care: CSII versus MDI. *Endocrine*. 2014;46(2):256-262.
33. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2008;25(7):765-774.
34. Gonzalez-Romero S, Gonzalez-Molero I, Fernandez-Abellan M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2010;12(4):263-269.
35. Hofer SE, Heidtmann B, Raile K, et al. Discontinuation of insulin pump treatment in children, adolescents, and young adults. A multicenter analysis based on the DPV database in Germany and Austria. *Pediatric diabetes*. 2010;11(2):116-121.
36. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The Journal of pediatrics*. 1994;125(2):177-188.
37. White NH, Cleary PA, Dahms W, et al. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *The Journal of pediatrics*. 2001;139(6):804-812.
38. Mannucci E, Monami M, Dicembrini I, et al. Achieving HbA1c targets in clinical trials and in the real world: a systematic review and meta-analysis. *Journal of endocrinological investigation*. 2014;37(5):477-495.
39. Nabhan ZM, Rardin L, Meier J, et al. Predictors of glycemic control on insulin pump therapy in children and adolescents with type I diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2006;74(3):217-221.
40. Shalitin S, Gil M, Nimri R, et al. Predictors of glycaemic control in patients with Type 1 diabetes commencing continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(3):339-347.
41. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, et al. Age and A1C are important clinical predictors of continuous subcutaneous insulin infusion efficacy in type 1 diabetic patients. *Diabetes care*. 2005;28(7):1834-1835.