

Jacek Sieradzki<sup>1</sup>, Katarzyna Cyganek<sup>2</sup>, Katarzyna Cypryk<sup>3</sup>, Ewa Wender-Ożegowska<sup>4</sup>, Kinga Skoczylas<sup>5</sup>, Sarah Runzis<sup>6</sup>, John Shin<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

<sup>2</sup>Klinika Chorób Metabolicznych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<sup>3</sup>Klinika Diabetologii i Chorób Przemiany Materii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>4</sup>Klinika Rozrodczości, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>5</sup>Medtronic, Warszawa, Polska

<sup>6</sup>Medtronic, Tolochenaz, Szwajcaria

<sup>7</sup>Medtronic, Northridge, Kalifornia, Stany Zjednoczone

# Cele i metody Rejestru Klinicznego Fundacji ORKIESTRA: wieloośrodkowe badanie obserwacyjne dotyczące stosowania terapii z użyciem pompy insulinowej u kobiet w ciąży z cukrzycą typu 1 w Polsce

Objectives and methods of the ORCHESTRA FOUNDATION Registry study: a multicenter observational study of the use of insulin pump therapy in pregnant women with type 1 diabetes mellitus in Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Sieradzki J, Cyganek K, Cypryk K et al. Objectives and methods of the ORCHESTRA FOUNDATION Registry study: a multicenter observational study of the use of insulin pump therapy in pregnant women with type 1 diabetes mellitus in Poland. *Clin Diabetol* 2018; 7, 3: 136–144.

DOI: 10.5603/DK.2018.0009.

Należy cytować wersję pierwotną.

## STRESZCZENIE

**Wstęp.** Rejestr Kliniczny Fundacji ORKIESTRA był badaniem prospektywnym, wieloośrodkowym, obserwacyjnym, postmarketingowym, w którym badano stosowanie pompy insulinowej z systemem ciągłego monitorowania glikemii (CGM) lub bez CGM [tj. pompy wzbogaconej o system ciągłego monitorowania glikemii (SAP) lub pompy zintegrowanej z systemem ciągłego monitorowania glikemii (SIP)] u kobiet z cukrzycą typu 1 (T1DM).

**Materiał i metody.** Rekrutacja kobiet do badania była prowadzona w 24 ośrodkach w Polsce, w których zbierano dane dotyczące dawkowania insuliny i obserwacji

przez okres do 22 miesięcy (tj. do 12 miesięcy przed koncepcją, w trakcie ciąży i 6 tygodni po porodzie). Kobiety, które były już w ciąży, zostały włączone do 16. tygodnia ciąży. Badane wyniki obejmowały stężenie HbA<sub>1c</sub> przed ciążą i w czasie ciąży oraz poważne działania niepożądane (np. ciężka hipoglikemia, kwasica ketonowa, poronienie i hospitalizacja z powodu jakichkolwiek krwawień lub objawów sugerujących przedwczesny poród). Rejestrowano także rutynowe dane kliniczne, takie jak masa ciała kobiet ciężarnych, wskaźnik masy ciała (BMI) oraz dzienne zużycie insuliny. Urządzenia podające insulinę wykorzystane w badaniu to pompa insulinowa MiniMed™ Paradigm™ REAL-Time z funkcją ciągłego monitorowania glikemii (CGM) (za pomocą sensora MiniMed Sof-sensor™) lub bez CGM oraz MiniMed Paradigm Veo™ z funkcją CGM (za pomocą sensora Enlite™).

**Wyniki.** Rekrutację do badania rozpoczęto w maju 2013 roku, a ostatnia pacjentka ukończyła badanie w sierpniu 2017 roku.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jacek Sieradzki

Collegium Medicum

Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

e-mail: ja.sieradzki@gmail.com

Nadesłano: 17.01.2018

Przyjęto do druku: 26.02.2018

Wnioski. Rejestr Kliniczny Fundacji ORKIESTRA pozwoli ocenić wyniki zautomatyzowanej podaży insuliny u kobiet w ciąży z T1DM przy użyciu pomp insuliny z funkcją ciągłego monitorowania glikemii lub bez takiej funkcji.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, ciągły podskórny wlew insuliny, ciąża, rejestr kliniczny, pompa wzbogacona o system ciągłego monitorowania glikemii, pompa zintegrowana z systemem ciągłego monitorowania glikemii

## ABSTRACT

**Background.** The ORCHESTRA FOUNDATION Registry study was a prospective, multicenter, observational, post-market study investigating the use of an insulin pump with or without continuous glucose monitoring (CGM) [i.e., sensor-augmented pump (SAP) or sensor-integrated insulin pump (SIP)]; before, during, and after pregnancy, in women with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

**Methods.** Study participants enrolled in 24 centers, in Poland, and contributed intake and follow-up data for up to 22 months (i.e., up to 12 months pre-conception, throughout pregnancy, and 6 weeks after delivery). Participants who were already pregnant were enrolled up to the 16th week of pregnancy. Investigated outcomes included HbA<sub>1c</sub> before and during pregnancy, and serious adverse events (e.g., severe hypoglycemia, diabetic ketoacidosis, miscarriage, and hospitalization due to any bleeding or any symptoms suggesting premature delivery). Routine clinical data including maternal weight, body mass index, and daily insulin use were also recorded. The insulin delivery devices used in the study were the MiniMed™ Paradigm™ REAL-Time insulin pump with CGM (via the MiniMed Sof-sensor™ sensor) or without CGM, and the MiniMed Paradigm Veo™ with CGM (via the Enlite™ sensor).

**Results.** Study enrollment began in May 2013 and the last patient completed the study in August 2017.

**Conclusions.** The ORCHESTRA FOUNDATION Registry study provides an opportunity to assess the effects of automated insulin delivery in pregnant women with T1DM using insulin pumps with or without continuous glucose monitoring.

**Key words:** type 1 diabetes; continuous subcutaneous insulin infusion, pregnancy, registry study, sensor-augmented pump therapy, sensor-integrated pump therapy

## Wstęp

Cukrzyca jest najczęstszym schorzeniem metabolicznym powodującym powikłania ciąży, a liczba ciężych powikłanych cukrzycą rośnie wraz ze wzrostem liczby osób cierpiących na tę chorobę. Ciąża pacjentki chorej na cukrzycę wiąże się ze znacznym zagrożeniem zdrowia zarówno dla kobiety, jak i dla płodu. Zagrożenia dla matki obejmują: poronienie, hipoglikemię, kwasicę ketonową, stan przedrzucawkowy, wielowodzie oraz przedwczesny lub utrudniony poród, który może stwarzać konieczność wykonania cięcia cesarskiego. Płody i noworodki należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia wad wrodzonych, śmiertelności okołoporodowej, uszkodzeń porodowych, makrosomii, hipoglikemii noworodkowej, żółtaczki oraz niewydolności oddechowej [1–8].

Związek pomiędzy monitorowaniem stężenia glukozy w okresie przedkoncepcyjnym a wystąpieniem poronienia i wad wrodzonych jest dobrze poznany [6, 9, 10]. Wysokie stężenia HbA<sub>1c</sub> we wczesnej ciąży prowadzą do powikłań, takich jak wady wrodzone płodu oraz poronienia, natomiast hiperglikemia w późnej ciąży powoduje makrosomię, która prowadzi do uszkodzeń porodowych i cięć cesarskich. Inne powikłania to śmiertelność płodów [1–5, 8–11] oraz potencjalna predyspozycja noworodków do cukrzycy typu 2 i otyłości [12, 13].

Wiele wytycznych zaleca ściśle monitorowanie stężenia glukozy (HbA<sub>1c</sub> < 6,0%) w czasie ciąży [7, 14, 15], jednak jest to duże wyzwanie. Najważniejszym celem jest osiągnięcie jak najbardziej zbliżonego do normalnego poziomu glukozy przed ciążą i w trakcie ciąży oraz naśladowanie schematów stężenia glukozy obserwowanych w ciążach prawidłowych, jednak kobiety z cukrzycą typu 1 (T1DM, *type 1 diabetes mellitus*) leczone wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny w ciągu dnia (MDI, *multiple daily injections*) przez cały okres ciąży są dłużej narażone na większe stężenia glukozy niż zalecane, co powoduje 3–5-krotnie więcej przypadków wystąpienia powikłań niż obserwuje się w ogólnej populacji [11]. Niektóre badania wykazały, że poprawa poziomu HbA<sub>1c</sub> osiągnięta za pomocą MDI wiąże się z większym ryzykiem hipoglikemii, szczególnie nocnej, i niewykrytej hiperglikemii poposiłkowej [16–18]. Ciężka hipoglikemia dotyka 25–40% kobiet ciężarnych i jest 3–5-krotnie częstsza we wczesnej ciąży niż przed ciążą [18, 19]. W jednym badaniu intensywnie leczone kobiety ciężarne były 15 razy bardziej narażone na wystąpienie ciężkiej hipoglikemii niż kobiety leczone konwencjonalnie [18]. W I trymestrze ciąży hipoglikemia nocna może występować nawet u 37% kobiet

ciężarnych [20]. Mimo że hipoglikemia bardziej szkodzi matce niż dziecku, hiperglikemia po epizodach hipoglikemii oraz wahania poziomu glikemii mogą również stanowić zagrożenie dla płodu [20–22].

Wykazano, że u nieciężarnych kobiet z T1DM ciągły podskórny wlew insuliny (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*) wiąże się ze zmniejszeniem odsetka ciężkiej hipoglikemii w porównaniu z terapią MDI bez negatywnego wpływu na kontrolę glikemii [22]. Analogicznie, dowiedziono, że stosowanie pompy insulinowej w ciąży zmniejsza stężenie HbA<sub>1c</sub> u pacjentek z T1DM bez zwiększania częstości występowania ciężkiej hipoglikemii lub kwasicy ketonowej [23]. Zarówno CSII, jak i ciągłe monitorowanie glikemii (CGM, *continuous glucose monitoring*), osobno lub razem w postaci terapii pompą wzbogaconą o system ciągłego monitorowania glikemii (SAP, *sensor-augmented pump*) bądź pompą zintegrowaną z systemem ciągłego monitorowania glikemii (SIP, *sensor-integrated insulin pump*), zwiększają kontrolę glikemii poprzez zmniejszenie stężenia HbA<sub>1c</sub> o 0,4–1,2% [24–30]. Wyniki przeprowadzonego niedawno badania INTERPRET, jak dotychczas największego i najdłuższego wieloośrodkowego badania prospektywnego, potwierdziły skuteczność CGM wśród użytkowników pomp; dane zebrane od 263 pacjentów poddanych terapii SAP w warunkach rzeczywistych przez 12 miesięcy wykazały znaczne zmniejszenie liczby hospitalizacji, większe zadowolenie z leczenia oraz zmniejszenie obawy przed epizodami hipoglikemii w porównaniu do pacjentów niestosujących CGM [31]. Inne badania również wykazały, że stosowanie CGM i powiązanych funkcji, takich jak alarmy i automatyczne wstrzymanie podaży insuliny [tj. wstrzymanie podaży insuliny przy hipoglikemii (LGS, *low glucose suspension*)], zmniejsza obawę przed hipoglikemią, jak również występowanie ciężkich epizodów hipoglikemii oraz skraca czas spędzony w stanie hipoglikemii [32–35]. Bardziej istotne natomiast jest to, że stosowanie funkcji LGS nie powoduje hiperglikemii „z odbicia” (*rebound hyperglycemia*) [33].

Podczas gdy częstość, stopień i czas trwania hiperglikemii lub jej związek z wcześniejszą hipoglikemią najlepiej obrazuje CGM, to jednak samokontrola glikemii jest istotna dla właściwego wyrównania glikemii u diabetyków. Stężenie glukozy po posiłku w czasie ciąży wykazuje duży związek z występowaniem makrosomii [36]; wykazano, że monitorowanie glukozy poposiłkowej oraz utrzymywanie wartości docelowych glikemii skuteczniej poprawia wyniki noworodków niż monitorowanie glukozy przedposiłkowej [7]. Wyniki neonatologiczne w większym stopniu są związane z epizodami hiperglikemii w porównaniu ze średnim dziennym monitorowaniem glikemii [37, 38], dlatego zdolność do analizowania

hipo- i hiperglikemii za pomocą CGM może okazać się przydatna w przewidywaniu wyników neonatalnych.

Podsumowując, leczenie z użyciem pomp, zwłaszcza z systemami SAP lub SIP, zapewnia technologię pomagającą zmniejszyć stężenie HbA<sub>1c</sub> w okresie przedciążowym oraz w trakcie ciąży. Terapia ta może ostrzec matkę o epizodach zwiększenia stężenia glukozy oraz pomóc zapobiegać ciężkim epizodom hipoglikemicznym bez ryzyka powstania hiperglikemii „z odbicia”. Z tego powodu Fundacja ORKIESTRA (Wielka Orkiestra Świątecznej Pomocy) współfinansowała Rejestr Kliniczny Fundacji ORKIESTRA w celu określenia skuteczności leczenia CSII z prowadzeniem CGM lub bez CGM u kobiet w ciąży w Polsce. Projekt i metodologię tego badania opisano w dalszej części pracy.

## Projekt i metody badania

Protokół badania został zatwierdzony przez Centralną Komisję Etyczną i obowiązywał dla wszystkich ośrodków uczestniczących w badaniu. W Polsce nie jest wymagana zgoda organów odpowiedzialnych za rejestrację wyrobu na prowadzenie badań obserwacyjnych.

## Badacze i okres badania

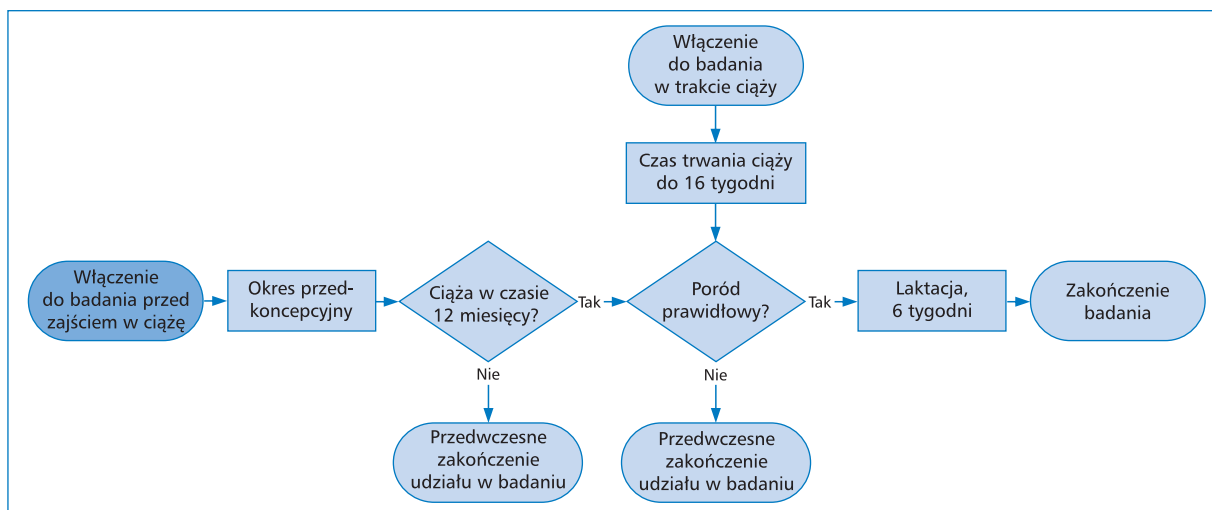
Ogółem w badaniu wzięły udział 24 ośrodki w Polsce wskazane przez Fundację ORKIESTRY (patrz materiały dodatkowe). Rekrutację uczestników rozpoczęto w maju 2013 roku, ostatnia pacjentka zakończyła badanie w sierpniu 2017 roku, a analizę danych zakończono w lutym 2018 roku.

## Projekt i cele badania

Było to krajowe, prospektywne, wieloośrodkowe, obserwacyjne badanie postmarketingowe oceniające skuteczność dostępnych na rynku urządzeń [takich jak system pompy insulinowej MiniMed Paradigm™ REAL-Time (CSII z CGM lub bez) oraz system pompy insulinowej MiniMed Paradigm™ Veo z sensorem Enlite™] (Medtronic, Polska). Głównym celem badania była ocena korzyści stosowania CSII i SAP do monitorowania glikemii u kobiet w ciąży (dane dotyczące HbA<sub>1c</sub> i CGM). Inne cele obejmowały: 1) ocenę występowania powikłań w ciąży (np. przedwczesny poród, niska masa urodzeniowa dziecka, przyjęcia na oddział noworodkowy), podczas porodu i w okresie laktacji, maksymalnie do 6 tygodni po porodzie; 2) ocenę potencjalnych korzyści CSII i SAP w zakresie wyników neonatalnych oraz 3) analizę wyników oceny jakości życia pacjentek, uwzględniającej obawy dotyczące hipoglikemii oraz zadowolenie z leczenia cukrzycy.

## Badana populacja

W skład badanej populacji wchodziły kobiety w wieku 18–45 lat z T1DM, które planowały zajść



Rycina 1. Procedury rekrutacji i zakończenia badania

w ciążę w ciągu następnych 12 miesięcy albo były już na wczesnym etapie ciąży ( $\leq 16$  tygodni). Kobiety kwalifikowały się do badania, jeśli były leczone metodą MDI przez okres przynajmniej 3 miesięcy i miały wskazania do CSII, SAP lub SIP. Kobiety z cukrzycą typu 2, cukrzycą ciążową lub cukrzycą typu MODY (*maturity-onset diabetes of the young*) były wyłączone z badania, podobnie jak pacjentki stosujące pompy insulinowe nie pochodzące od Fundacji ORKIESTRY. Wykluczono kobiety, które wymagały zastosowania technologii wspomaganego zapłodnienia lub uczestniczące w jakimkolwiek interwencyjnym badaniu klinicznym w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe. Przed włączeniem do badania wszystkie pacjentki podpisały formularz świadomej zgody.

Na podstawie lokalnych danych i doświadczeń przewidywano, że u około dwóch trzecich pacjentek CSII rozpocznie się w I trymestrze ciąży ( $\leq 16$  tygodnia). Przewidywana wielkość próby obejmowała 500 kobiet, w tym 100 kobiet z obserwacją całej ciąży (od okresu przed koncepcją do 6 tygodni po porodzie), 300 kobiet do 16. tygodnia ciąży oraz 100 kobiet, co do których spodziewano się, że z różnych powodów zostaną wyłączone z badania. Rekrutacja miała zakończyć się po zgromadzeniu danych ze 100 obserwacji całej ciąży, od fazy przedkoncepcyjnej do 6 tygodni po porodzie. Schemat podsumowujący procedury rekrutacji i zakończenia badania przedstawiono na rycinie 1.

### Opieka przed koncepcją

W 24 ośrodkach na terenie Polski w skład zespołów specjalistów wchodził: diabetolog, edukator diabetologiczny, pielęgniarka i dietetyk. Wszystkie kobiety

z T1DM uczestniczące w programie planowania ciąży były poddane w tych ośrodkach intensywnemu leczeniu cukrzycy, które obejmowało edukację dotyczącą diety i liczenia węglowodanów, aktywność fizyczną, suplementację kwasem foliowym, cele glikemiczne, samokontrolę glikemii (SMBG, *self-monitoring of blood glucose*) oraz indywidualne dostosowywanie dawki insuliny. Opieka obejmowała częste wizyty w przychodni oraz w razie potrzeby hospitalizację. Wszystkie kobiety zostały przeszkolone przez dietetyka i/lub edukatora diabetologicznego. Zalecana standardowa dawka kalorii wynosiła 35 kcal/kg masy ciała, z czego 40–50% miały stanowić węglowodany, 20–30% tłuszcze, a 30% białka. Nadmierny przyrost masy ciała miał być zmniejszony przez ograniczenie dziennego spożycia pokarmów i regularne samodzielne oznaczanie ketonów w moczu. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2015 roku [15] cele terapeutyczne dla wszystkich kobiet planujących zajście w ciążę lub będących w ciąży przedstawiały się następująco: a)  $HbA_{1c} < 6,1\%$ , b) SMBG na czczo 60–90 mg/dl oraz c) kolejne SMBG przed posiłkiem i godzinę po posiłku 60–120 mg/dl. Towarzystwo zaleca również, aby wszystkie kobiety planujące ciążę otrzymywały suplementację kwasem foliowym. Plan kontroli glikemii został dokładnie ustalony, zarówno w odniesieniu do czasu, jak i częstości jej wykonywania oraz został przekazany wszystkim pacjentkom przez edukatora diabetologicznego. Kobiety miały nosić system SGM lub wykonywać SMBG od 8 do 10 razy dziennie przy użyciu glukometru przekazującego dane do pompy insulinowej: na czczo, przed i jedną godzinę po głównych posiłkach, przed snem oraz między 2:00 i 4:00 w nocy.

## Procedury badawcze

Podsumowanie wizyt związanych z badaniem przedstawiono w tabeli 1. Wszystkie kobiety odbyły pierwszą wizytę przedkoncepcyjną, a następnie drugą wizytę 12 tygodni ( $\pm$  4 tygodnie) po niewystąpieniu przewidywanej miesiączki. Kobiety, które nie zaszły w ciążę w ciągu 12 miesięcy od pierwszej wizyty, odbyły trzecią wizytę po 12. miesiącu ( $\pm$  2 tygodnie). Pacjentki, które były już w ciąży w chwili rekrutacji do badania, odbyły pierwszą wizytę w czasie włączenia do badania. Wszystkie ciężarne kobiety zostały zbadane po 24 i 36 tygodniach ( $\pm$  2 tygodnie) od niewystąpienia przewidywanej miesiączki, w czasie porodu oraz 6 tygodni po porodzie (w obydwu przypadkach  $\pm$  2 tygodnie). Przy każdej ocenie dane kliniczne były rejestrowane w elektronicznych kartach obserwacji klinicznej, a dane z urządzeń (pomp i glukometrów) zostały przesłane do programu CareLink™. Kobiety, które poroniły, korzystały z pomp przez kolejne 3 miesiące po poronieniu, jeśli chciały kontynuować terapię przy użyciu pompy insulinowej.

Dane z glukometru lub pompy insulinowej zostały przesłane za pomocą USB CareLink™ do oprogramowania klinicznego CareLink™. Oprócz tego pacjentkom zapewniono również glukometr kompatybilny z oprogramowaniem klinicznym CareLink™, materiały eksploatacyjne potrzebne w terapii pompą insulinową i wszelkie urządzenia potrzebne do ich wprowadzenia. Z wyjątkiem sensorów Enlite™, które są do jednorazowego użytku, wszystkie urządzenia zostały wypożyczone uczestniczkom badania na cały okres jego trwania, po czym miały być zwrócone do badaczy w ośrodkach.

Około dwie trzecie uczestniczek otrzymało pompy Paradigm™ REAL-Time, a pozostałe otrzymały pompy Paradigm Veo™. Uczestniczki badania stosujące system Paradigm™ REAL-Time mogły korzystać z CGM (tj. przekaźnika MiniLink™ i sensora Sof-Sensor™) na swój koszt, jeśli pracownik służby zdrowia (HCP, *health care professional*) wyraził na to zgodę. Uczestniczki korzystające z pompy Paradigm Veo™ otrzymały tyle sensorów Enlite™, ile HCP uznał za konieczne. Wszystkie uczestniczki przeszły odpowiednie szkolenie, wykorzystując standardowe listy kontrolne dotyczące stosowania pomp insulinowych, CGM i materiałów jednorazowych. Szkolenie to było zapewnione przez HCP w ośrodku badawczym lub przez Certyfikowanego Trenera Produktu zgodnie z lokalną praktyką kliniczną. Od wszystkich uczestniczek wymagano stosowania się do swojej terapii oraz zdolności do rozumienia i korzystania z niej zgodnie z oceną ich lekarza prowadzącego.

## Zarejestrowane dane

### Wyniki kliniczne

Stężenie HbA<sub>1c</sub> matek przed rozpoczęciem leczenia pompą insulinową otrzymano retrospektywnie z dokumentacji medycznej. Oznaczenia HbA<sub>1c</sub> były wykonywane 2–3 razy w trakcie ciąży, natomiast ostatni pomiar uzyskano w chwili zakończenia badania. Inne zebrane dane kliniczne obejmowały: masę ciała, BMI, dzienne zużycie insuliny, liczbę pomiarów SMBG przeprowadzonych w ciągu jednego dnia (lub zarejestrowanych przez samego uczestnika) oraz częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (np. ciężkiej hipoglikemii, kwasicy ketonowej, poronienia, hospitalizacji). Wykorzystując Kwestionariusz oceny lęku przed hipoglikemią (HFS, *Hypoglycemia Fear Survey*), oceniono obawy pacjentek dotyczące hipoglikemii w czasie włączania ich do badania, 2–3 razy w trakcie ciąży oraz 6 tygodni po porodzie. Zadowolenie z leczenia cukrzycy oceniano za pomocą Kwestionariusza oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy (DTSQ, *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) przy wyżej wymienionych wizytach oraz za pomocą Kwestionariusza (w zmienionej wersji) zadowolenia z leczenia w trakcie badania (DTSQc, *Treatment Satisfaction Questionnaire change version*) w 24. tygodniu ciąży [39, 40]. Rejestrowano także dane dotyczące stosowania sensora i pompy w czasie ciąży, zadowolenie z leczenia w czasie porodu oraz inne wyniki zgłoszone przez pacjentki.

Zarejestrowano następujące wyniki neonatalne: częstość występowania określonego rodzaju porodu [np. naturalny, planowy, cięcie cesarskie (CS, *cesarean section*) oraz cięcie cesarskie ze wskazań nagłych (*emergency CS*)], wiek ciąży w chwili porodu, percentyl masy urodzeniowej noworodka [noworodek ze zbyt dużą masą ciała (LGA, *large for gestational age*), noworodek z niedoborem należy masy ciała (SGA, *small for gestational age*)], przyjęcia na oddział noworodkowy, śmiertelność noworodków, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z ciążą oraz stan odżywienia przy wypisie ze szpitala.

### Zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako: a) zdarzenia kończące się zgonem; b) zdarzenia prowadzące do choroby lub urazu zagrażających życiu, trwale zaburzenia anatomiczne lub funkcjonalne, lub hospitalizację w przychodni, lub przedłużający się pobyt w szpitalu bądź zabieg medyczny lub chirurgiczny (szczególnie hipoglikemia lub hiperglikemia); c) zdarzenia powodujące niewydolność noworodka, jego zgon lub upośledzenie czy wady wrodzone. Potencjalne zdarzenia niepożądane związane z urządzeniem stanowiły:



Tabela 1. Wizyty i procedury związane z badaniem

|   | Wizyta 1<br>(przed-<br>konceptyjna) | Wizyta 2a*<br>12 tygodni<br>(± 4 tygodnie)<br>od niewystą-<br>pienia przewi-<br>dywanej<br>miesiączki | Wizyta 2b**<br>12 miesięcy<br>(± 2 tygodnie)<br>od niewystą-<br>pienia przewi-<br>dywanej<br>miesiączki | Wizyta 1<br>(ciąża) | Wizyta 3<br>24 tygodnie<br>(± 2 tygodnie)<br>od niewystą-<br>pienia przewi-<br>dywanej<br>miesiączki | Wizyta 4<br>36 tygodni<br>(± 2 tygodnie)<br>od niewystą-<br>pienia przewi-<br>dywanej<br>miesiączki | Wizyta 5***<br>Poród<br>(+ 2 tygodnie)<br>(± 2 tygodnie) | Wizyta 6<br>6 tygodni<br>po porodzie |
|---|-------------------------------------|---|---|---------------------|--|---|--|--------------------------------------|
| Planowanie ciąży  | X                                   |   |   |                     |  |   |  |                                      |
| Uzyskanie świadomej zgody na udział w badaniu   | X                                   |   |   | X                   |  |   |  |                                      |
| Weryfikacja kryteriów włączenia/wykluczenia   | X                                   |   |   | X                   |  |   |  |                                      |
| Przydzielenie numeru identyfikacyjnego pacjenta                                       | X                                   |   |   | X                   |  |   |  |                                      |
| HFS   | X                                   |   | X   | X                   | X  |   |  | X                                    |
| DTSQs   | X                                   |   | X   | X                   | X  |   |  | X                                    |
| DTSQc   |                                     |   |   | X                   |  |   |  |                                      |
| Wprowadzenie danych demograficznych i klinicznych do eCRF                             | X                                   |   |   | X                   |  |   |  |                                      |
| Utworzenie konta Carelink™  | X                                   |   |   | X                   |  |   |  |                                      |
| Przesłanie danych z pompy insulinowej do oprogramowania klinicznego Carelink™         |                                     | X   | X   |                     | X  |   | X  | X                                    |
| Przesłanie danych z kompatybilnego glukometru do oprogramowania klinicznego Carelink™ |                                     | X   | X   |                     | X  |   | X  | X                                    |
| Szkolenie uczestniczek badania z wykorzystaniem list kontrolnych                      | X                                   |   |   | X                   |  |   |  |                                      |
| Rejestracja wypożyczonych urządzeń w eCRF i dzienniku urządzeń                        | X                                   |   |   | X                   |  |   |  |                                      |
| Przekazanie uczestniczkom badania materiałów eksploatacyjnych                         | X                                   | X   |   | X                   | X  | X   | X  | X                                    |
| Wypełnienie eCRF po wizytach kontrolnych związanych z badaniem                        |                                     | X   | X   |                     | X  | X   | X  | X                                    |
| Rejestracja poważnych zdarzeń niepożądanych   |                                     |   |   |                     |  |   |  |                                      |
| Wypełnienie eCRF po wizycie końcowej  |                                     |   |   |                     |  |   |  |                                      |
| Zwrot wypożyczonych urządzeń  |                                     |   |   |                     |  |   |  |                                      |
|   |                                     |   | Jesli uczestniczka nie zaszła w ciążę   |                     |  |   |  |                                      |
|   |                                     |   | Jesli uczestniczka nie zaszła w ciążę   |                     |  |   |  | X                                    |

\*W przypadku kobiet, które w momencie włączenia były w ciąży, rozpoczynano procedury związane z badaniem od wizyty 1 (ciąża); \*\*nie dotyczy kobiet, które zaszły w ciążę w ciągu 6 miesięcy; \*\*\*dane do wprowadzenia do eCRF uzyskane w okresie 2 tygodni od porodu  
eCRF (electronic case report form) — elektroniczna karta obserwacji klinicznej; HFS (hypoglycemia fear survey) — kwestionariusz oceny lęku przed hipoglikemią; DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; s — status, c — change) — Kwestionariusz zadowolenia z leczenia cukrzycy (s — stan, c — zmiana)

reakcje skórne na zestaw do infuzji lub materiał przyklejony do sensora, stan zapalny lub zasinienie w miejscu wlewu insuliny oraz nieprawidłowe podawanie insuliny.

### Metody statystyczne i analiza

Przeanalizowano dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia zebrane od wszystkich uczestników zakwalifikowanych do badania obserwacyjnego ciąży — Rejestru Klinicznego Fundacji ORKIESTRA w Polsce. Podsumowano informacje wyjściowe i cechy demograficzne, takie jak wiek, płeć, masa ciała, BMI, czas trwania cukrzycy, schemat dawkowania insuliny itp., jak również informacje medyczne, takie jak przebyte ciężkie hipoglikemie i kwasica ketonowa (DKA, *diabetic ketoacidosis*) w wywiadzie do 12 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania.

Dane kliniczne i dane dotyczące bezpieczeństwa zostały podsumowane za pomocą statystyk opisowych dla wszystkich dostępnych grup: 1) wszystkie kobiety włączone do badania; 2) kobiety, którym nie udało się zajść w ciążę; 3) kobiety, które zaszły w ciążę po okresie przedkonceptyjnym; oraz 4) kobiety, które były w ciąży w czasie włączenia do badania.

Pierwszorzędna analiza obejmowała zmianę stężenia HbA<sub>1c</sub> od początku do końca okresu ciąży. Drugorzędne analizy obejmowały: odsetek uczestniczek osiągających HbA<sub>1c</sub> < 6%, 6,5%, 7%, 7,5% i 8%; statystyki opisowe dla sensora glukozy (np. średnią, zmienność, zakres procentowy oraz AUC), analizowane jako ogólne i podzielone według wyników ciąży (brak koncepcji, poród, poronienie itp.); oraz zakończenie etapu leczenia (tj. pełna obserwacja, ciąża oraz 6 tygodni po porodzie, etap wyłącznie przedkonceptyjny itp.).

Zebrano również inne wyniki kobiet ciężarnych, takie jak masa ciała, BMI, dzienne zapotrzebowanie na insulinę (w jednostkach) w czasie wizyty oraz wydalanie mikroalbumin ze stosunkiem albumin do kreatyniny.

Wstępne wyniki dotyczące zakończonej rekrutacji przedstawiono na rycinie 2.

### Dyskusja

Wykazano, że leczenie pompą insulinową poprawia jakość życia kobiet w ciąży chorujących na cukrzycę [31, 41]. Fundacja ORKIESTRY usprawniła stosowanie pomp insulinowych przez wszystkie kobiety ciężarne z cukrzycą typu 1 w Polsce, dlatego wszystkie uczestniczki spełniające kryteria włączenia do badania zostały zarejestrowane, a wyłączono jedynie kobiety z przeciwwskazaniami do stosowania leczenia za pomocą pompy insulinowej. Badanie kliniczne miało na celu zrekrutowanie możliwie jak największej liczby kobiet w okresie przedkonceptyjnym: przewidywano uczestnictwo na poziomie około 20–30%.

Zaletą takiego projektu badania było stosowanie przez wszystkie uczestniczki urządzeń do podaży insuliny z taką samą platformą. Wszystkie badane były kobietami rasy białej z diagnozą T1DM. Wszystkie ośrodki badawcze korzystały z tych samych urządzeń i metod edukacji oraz szkoleń dla uczestniczek badania.

Ograniczeniem badania był jednak fakt, że mimo niespójności wyników badań porównujących stosowanie CSII i MDI [23, 29, 42–46] nie można było porównać wyników stosowania pomp z grupą kontrolną niestosującą pomp i/lub leczenia pompą wspomaganą przez CGM. Niemniej jednak badanie to było wyjątkową okazją do obserwacji dużej populacji pacjentek stosujących te same urządzenia do podawania insuliny w celu porównania występowania powikłań w ciąży i wyników ciąży. Badanie to umożliwiło również porównanie wyników wprowadzenia leczenia pompą z CGM lub bez CGM w okresie przed koncepcją oraz w trakcie ciąży.

### Oświadczenie autorów

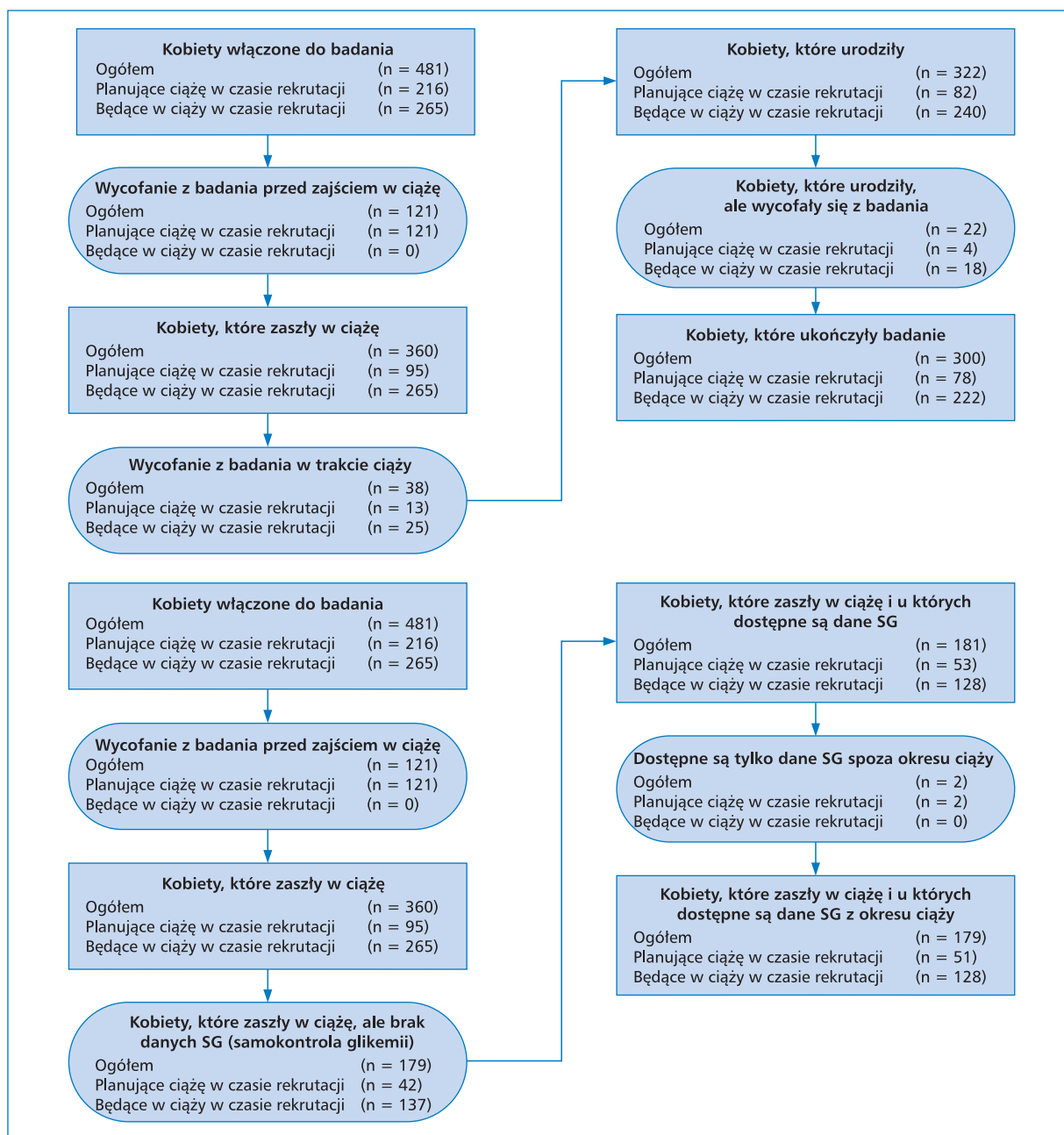
J.S.<sup>1</sup> zgłasza otrzymanie wynagrodzenia od firm MSD, Bioton, Novartis, Medtronic oraz Mylan za prowadzenie wykładów i konsultacji, jak również prowadzenie badań klinicznych dla firmy Medtronic jako współbadacz.

K.C.<sup>2</sup> świadczyła usługi doradztwa dla firm Medtronic i Roche; uczestniczyła w konferencjach organizowanych przez firmy Eli-Lilly & Company, Novo Nordisk, Roche oraz Medtronic jako prelegent i uczestnik konferencji; zgłasza otrzymanie wynagrodzenia za wykłady i konsultacje od firm Medtronic, Roche, Novo Nordisk; prowadziła również badania kliniczne dla firmy GlaxoSmithKline jako współbadacz.

K.C.<sup>3</sup> prowadziła badania kliniczne jako współbadacz dla firm Medtronic, Eli-Lilly & Company, Novo Nordisk A/S, AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim oraz Pfizer; świadczyła usługi doradztwa dla firm Medtronic, Eli-Lilly & Company, NovoNordisk A/S; brała udział w konferencjach organizowanych przez firmy Eli-Lilly & Company, Novo Nordisk oraz Medtronic jako uczestnik, jak również zgłasza otrzymanie wynagrodzenia za wykłady i konsultacje od firm Medtronic, Bayer AG, Eli Lilly & Company, Novo Nordisk A/S, Sanofi-Aventis, Boehringer Ingelheim oraz Johnson & Johnson Sp. z o.o.

E.W.-O.<sup>4</sup> prowadziła badania kliniczne dla firm Medtronic i Novo Nordisk jako współbadacz; świadczyła usługi doradztwa dla firm Medtronic, Eli-Lilly & Company i Novo Nordisk; uczestniczyła w konferencjach organizowanych przez firmy Novo Nordisk, Eli-Lilly & Company oraz Medtronic jako uczestnik; otrzymała również wynagrodzenie należne badaczowi w związku z wykładami i protokołami badań.

K.S.<sup>5</sup>, S.R.<sup>6</sup> oraz J.S.<sup>7</sup> są pracownikami firmy Medtronic.



Rycina 2. Wstępne wyniki dotyczące zakończonej rekrutacji

## Podziękowania

Składamy podziękowania Fundacji ORKIESTRY (Wielkiej Orkiestry Świątecznej Pomocy — WOŚP) za podarowanie urządzeń ośrodkom badawczym oraz umożliwienie dostępu do leczenia pompami insulinowymi i obserwacji kobiet w Polsce, które były w ciąży lub planowały zajść w ciążę. Dziękujemy również zespołowi badawczemu ORKIESTRY przy Medtronic za wsparcie monitora badania, badaczy, koordynatorów i pacjentów przedmiotowego badania. Kierujemy

również podziękowania do Anny Sadowskiej-Segit i Attila Detary — pracowników firmy Medtronic — za pomoc w trakcie przeprowadzania badania. Pomoc redakcyjną w przygotowaniu niniejszego artykułu zapewnił dr Michael Shaw (MScript Ltd, Hove, Wielka Brytania), a wsparcie w zakresie opracowania artykułu medycznego — dr Toni L. Cordero (Medtronic, Northridge, Kalifornia, Stany Zjednoczone).

Identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT01779141



## PIŚMIENICTWO

- Evers IM, de Valk HW, Visser GHA. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ*. 2004; 328(7445): 915, doi: [10.1136/bmj.38043.583160.EE](https://doi.org/10.1136/bmj.38043.583160.EE), indexed in Pubmed: [15066886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15066886/).
- Boulout P, Chabbert-Buffet N, d'Ercole C, et al. Diabetes and Pregnancy Group, France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(11): 2990–2993, doi: [10.2337/diacare.26.11.2990](https://doi.org/10.2337/diacare.26.11.2990), indexed in Pubmed: [14578228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14578228/).
- Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care*. 2004; 27(12): 2819–2823, doi: [10.2337/diacare.27.12.2819](https://doi.org/10.2337/diacare.27.12.2819), indexed in Pubmed: [15562191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15562191/).
- Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, et al. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(5): 1385–1389, doi: [10.2337/diacare.26.5.1385](https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1385), indexed in Pubmed: [12716793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12716793/).
- Penney G, Mair G, Pearson D, et al. Scottish Diabetes in Pregnancy Group. Outcomes of pregnancies in women with type 1 diabetes in Scotland: a national population-based study. *BJOG*. 2003; 110(3): 315–318, doi: [10.1046/j.1471-0528.2003.02067.x](https://doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.02067.x), indexed in Pubmed: [12628275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12628275/).
- Tennant PWG, Glinianaia SV, Bilous RW, et al. Pre-existing diabetes, maternal glycosylated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia*. 2014; 57(2): 285–294, doi: [10.1007/s00125-013-3108-5](https://doi.org/10.1007/s00125-013-3108-5), indexed in Pubmed: [24292565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24292565/).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE Guideline NG3, February 2015. [Nice.org.uk/guidance/ng3](https://www.nice.org.uk/guidance/ng3) (Accessed 9 February 2016).
- Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care*. 2009; 32(11): 2005–2009, doi: [10.2337/di09-0656](https://doi.org/10.2337/di09-0656), indexed in Pubmed: [19675195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19675195/).
- Ekbom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, et al. Elevated third-trimester haemoglobin A1c predicts preterm delivery in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2008; 22(5): 297–302, doi: [10.1016/j.jdiacomp.2007.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2007.03.008), indexed in Pubmed: [18413167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413167/).
- Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, et al. Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(6): 1046–1048, doi: [10.2337/dc08-2061](https://doi.org/10.2337/dc08-2061), indexed in Pubmed: [19265024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19265024/).
- Macintosh MCM, Fleming KM, Bailey JA, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ*. 2006; 333(7560): 177, doi: [10.1136/bmj.38856.692986.AE](https://doi.org/10.1136/bmj.38856.692986.AE), indexed in Pubmed: [16782722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16782722/).
- Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2008; 31(2): 340–346, doi: [10.2337/dc07-1596](https://doi.org/10.2337/dc07-1596), indexed in Pubmed: [18000174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18000174/).
- Weiss PA, Scholz HS, Haas J, et al. Long-term follow-up of infants of mothers with type 1 diabetes: evidence for hereditary and nonhereditary transmission of diabetes and precursors. *Diabetes Care*. 2000; 23(7): 905–911, doi: [10.2337/diacare.23.7.905](https://doi.org/10.2337/diacare.23.7.905), indexed in Pubmed: [10895839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10895839/).
- American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes — 2015. *Diabetes Care*. 2015; 38(suppl 1).
- Polish Diabetes Association: The clinical guidelines for the proceeding with patient with diabetes 2015 (in Polish). *Clin Diabetol*. 2015; 4(suppl A).
- McLachlan K, Jenkins A, O'Neal D. The role of continuous glucose monitoring in clinical decision-making in diabetes in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007; 47(3): 186–190, doi: [10.1111/j.1479-828X.2007.00716.x](https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2007.00716.x), indexed in Pubmed: [17550484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17550484/).
- Rosenn BM, Miodovnik M, Holcberg G, et al. Hypoglycemia: the price of intensive insulin therapy for pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 1995; 85(3): 417–422, doi: [10.1016/0029-7844\(94\)00415-A](https://doi.org/10.1016/0029-7844(94)00415-A), indexed in Pubmed: [7862383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7862383/).
- Evers IM, ter Braak EW, de Valk HW, et al. Risk indicators predictive for severe hypoglycemia during the first trimester of type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Care*. 2002; 25(3): 554–559, doi: [10.2337/diacare.25.3.554](https://doi.org/10.2337/diacare.25.3.554), indexed in Pubmed: [11874946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11874946/).
- Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, et al. Hypoglycemia in pregnant women with type 1 diabetes: predictors and role of metabolic control. *Diabetes Care*. 2008; 31(1): 9–14, doi: [10.2337/dc07-1066](https://doi.org/10.2337/dc07-1066), indexed in Pubmed: [17909091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17909091/).
- Hellmuth E, Damm P, Mølsted-Pedersen L, et al. Prevalence of nocturnal hypoglycemia in first trimester of pregnancy in patients with insulin treated diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000; 79(11): 958–962, doi: [10.3109/00016340009169242](https://doi.org/10.3109/00016340009169242), indexed in Pubmed: [11081680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11081680/).
- ter Braak EW, Evers IM, Willem Erkelens D, et al. Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: maternal and fetal consequences. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002; 18(2): 96–105, doi: [10.1002/dmrr.271](https://doi.org/10.1002/dmrr.271), indexed in Pubmed: [11994900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11994900/).
- Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes Care*. 1996; 19(4): 324–327, doi: [10.2337/diacare.19.4.324](https://doi.org/10.2337/diacare.19.4.324), indexed in Pubmed: [8729154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8729154/).
- Kallas-Koeman MM, Kong JM, Klinke JA, et al. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014; 57(4): 681–689, doi: [10.1007/s00125-014-3163-6](https://doi.org/10.1007/s00125-014-3163-6), indexed in Pubmed: [24434960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24434960/).
- Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2006; 29(12): 2730–2732, doi: [10.2337/dc06-1134](https://doi.org/10.2337/dc06-1134), indexed in Pubmed: [17130215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17130215/).
- Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359(14): 1464–1476, doi: [10.1056/NEJMoa0805017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805017), indexed in Pubmed: [18779236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18779236/).
- O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009; 52(7): 1250–1257, doi: [10.1007/s00125-009-1365-0](https://doi.org/10.1007/s00125-009-1365-0), indexed in Pubmed: [19396424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19396424/).
- Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the ReallTrend study. *Diabetes Care*. 2009; 32(12): 2245–2250, doi: [10.2337/dc09-0750](https://doi.org/10.2337/dc09-0750), indexed in Pubmed: [19767384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19767384/).
- Bergental RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363(4): 311–320, doi: [10.1056/NEJMoa1002853](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002853), indexed in Pubmed: [20587585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20587585/).
- Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA1c in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2011; 28(10): 1158–1167, doi: [10.1111/j.1464-5491.2011.03256.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03256.x), indexed in Pubmed: [21294770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21294770/).
- Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The SWITCH Study: Continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2011; 12(suppl 15): 14–39.
- Nørgaard K, Scaramuzza A, Bratina N, et al. Interpret Study Group. Routine sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes: the INTERPRET study. *Diabetes Technol Ther*. 2013; 15(4): 273–280, doi: [10.1089/dia.2012.0288](https://doi.org/10.1089/dia.2012.0288), indexed in Pubmed: [23438304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23438304/).

32. Danne T, Kordonouri O, Holder M, et al. Prevention of hypoglycemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13(11): 1129–1134, doi: [10.1089/dia.2011.0084](https://doi.org/10.1089/dia.2011.0084), indexed in Pubmed: [21827318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21827318/).
33. Garg S, Brazg RL, Bailey TS, et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes Technol Ther.* 2012; 14(3): 205–209, doi: [10.1089/dia.2011.0292](https://doi.org/10.1089/dia.2011.0292), indexed in Pubmed: [22316089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22316089/).
34. Halford J, Harris C. Determining clinical and psychological benefits and barriers with continuous glucose monitoring therapy. *Diabetes Technol Ther.* 2010; 12(3): 201–205, doi: [10.1089/dia.2009.0121](https://doi.org/10.1089/dia.2009.0121), indexed in Pubmed: [20151770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20151770/).
35. Gonder-Frederick L, Nyer M, Shepard JA, et al. Assessing fear of hypoglycemia in children with Type 1 diabetes and their parents. *Diabetes Manag (Lond).* 2011; 1(6): 627–639, doi: [10.2217/DMT.11.60](https://doi.org/10.2217/DMT.11.60), indexed in Pubmed: [22180760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22180760/).
36. Murphy HR, Elleri D, Allen JM, et al. Pathophysiology of postprandial hyperglycaemia in women with type 1 diabetes during pregnancy. *Diabetologia.* 2012; 55(2): 282–293, doi: [10.1007/s00125-011-2363-6](https://doi.org/10.1007/s00125-011-2363-6), indexed in Pubmed: [22080230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22080230/).
37. Gupta R, Khoury J, Altaye M, et al. Glycemic Excursions in Type 1 Diabetes in Pregnancy: A Semiparametric Statistical Approach to Identify Sensitive Time Points during Gestation. *J Diabetes Res.* 2017; 2017: 2852913, doi: [10.1155/2017/2852913](https://doi.org/10.1155/2017/2852913), indexed in Pubmed: [28280744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28280744/).
38. Herranz L, Pallardo LF, Hillman N, et al. Maternal third trimester hyperglycaemic excursions predict large-for-gestational-age infants in type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 75(1): 42–46, doi: [10.1016/j.diabres.2006.05.019](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.05.019), indexed in Pubmed: [16837097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16837097/).
39. Bradley C. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire: DTSQ. In: Bradley C. ed. *Handbook of Psychology and Diabetes: A Guide to Psychological Measurement in Diabetes Research and Practice.* Harwood Academic Publishers, Switzerland 1994: 111–133.
40. Bradley C. Diabetes treatment satisfaction questionnaire. Change version for use alongside status version provides appropriate solution where ceiling effects occur. *Diabetes Care.* 1999; 22(3): 530–532, doi: [10.2337/diacare.22.3.530](https://doi.org/10.2337/diacare.22.3.530), indexed in Pubmed: [10097946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10097946/).
41. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ.* 2008; 337: a1680, doi: [10.1136/bmj.a1680](https://doi.org/10.1136/bmj.a1680), indexed in Pubmed: [18818254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18818254/).
42. Hayes M. CSII therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes: a review. *J Diabetes Nurs.* 2008; 12: 194–198.
43. Cyganek K, Hebda-Szydło A, Katra B, et al. Glycemic control and selected pregnancy outcomes in type 1 diabetes women on continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections: the significance of pregnancy planning. *Diabetes Technol Ther.* 2010; 12(1): 41–47, doi: [10.1089/dia.2009.0081](https://doi.org/10.1089/dia.2009.0081), indexed in Pubmed: [20082584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20082584/).
44. Wender-Ozegowska E, Zawiejska A, Ozegowska K, et al. Multiple daily injections of insulin versus continuous subcutaneous insulin infusion for pregnant women with type 1 diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013; 53(2): 130–135, doi: [10.1111/ajo.12027](https://doi.org/10.1111/ajo.12027), indexed in Pubmed: [23316799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23316799/).
45. Bruttomesso D, Bonomo M, Costa S, et al. Italian Group for Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Pregnancy. Type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or with insulin glargine and multiple daily injections of rapid-acting insulin analogues (glargine-MDI). *Diabetes Metab.* 2011; 37(5): 426–431, doi: [10.1016/j.diabet.2011.02.002](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2011.02.002), indexed in Pubmed: [21474360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21474360/).
46. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197(5): 447–456, doi: [10.1016/j.ajog.2007.03.062](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.03.062), indexed in Pubmed: [17678864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17678864/).