

**lek. Agata Majewska**

**Ocena wpływu zastosowania ciągłego monitorowania  
glikemii na wyniki leczenia cukrzycy ciężowej**

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

Promotor: prof. dr hab. n. med. Dorota Agata Bomba-Opoń

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Paweł Jan Stanirowski

I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023



**Słowa kluczowe:** cukrzyca ciążowa, ciągłe monitorowanie glikemii, hiperglikemia, makrosomia płodu

**Keywords:** gestational diabetes mellitus, continuous glucose monitoring, hyperglycaemia, fetal macrosomia

## Podziękowanie

*Pragnę serdecznie podziękować Pani Profesor Dorocie Bombie-Opoń, za nieocenioną pomoc w trakcie przygotowywania pracy doktorskiej, cenne uwagi i sugestie, które wpłynęły na ostateczny kształt pracy, jak również za życzliwość okazaną mi podczas opieki naukowej i za bycie inspiracją w zainteresowaniach w zakresie perinatologii.*

*Panu Doktorowi Habilitowanemu Pawłowi Stanirowskiemu, za pomoc przy powstawaniu każdego etapu niniejszej pracy, za zaangażowanie, cenne rady i motywację.*

*Dziękuję Rodzinie i Przyjaciołom za pomoc i wsparcie. Pragnę szczególnie podziękować babci, Teresie Jankowiak, która wspierała mnie na każdym etapie mojej pracy naukowej.*

## Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:

1. Majewska A, Stanirowski P, Wielgoś M, Bomba-Opoń D. Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2021 Mar 2;11(3): e041486. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041486. PMID: 33653744; PMCID: PMC7929891.
2. Majewska A, Stanirowski PJ, Tatur J, Wojda B, Radosz I, Wielgos M, Bomba-Opon DA. Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus (FLAMINGO): a randomised controlled trial. *Acta Diabetol*. 2023 Sep;60(9):1171-1177. doi: 10.1007/s00592-023-02091-2. Epub 2023 May 10. Erratum in: *Acta Diabetol*. 2023 Oct;60(10):1439. PMID: 37160787; PMCID: PMC10359198.
3. Majewska A, Stanirowski PJ, Wielgoś M, Bomba-Opoń D. Efficacy of Continuous Glucose Monitoring on Glycaemic Control in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus-A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022 May 23;11(10):2932. doi: 10.3390/jcm11102932. PMID: 35629058; PMCID: PMC9145267.

**Łączna punktacja cyklu:**

**Impact factor:** 10.707

**Punkty MNiSW:** 340



## Spis treści

<b>WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW .....</b>	<b>6</b>
<b>STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM .....</b>	<b>7</b>
<b>STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM .....</b>	<b>8</b>
<b>WSTĘP .....</b>	<b>9</b>
<b>ZAŁOŻENIA I CEL PRACY .....</b>	<b>16</b>
<b>KOPIE OPUBLIKOWANYCH PRAC .....</b>	<b>18</b>
1. FLASH GLUCOSE MONITORING IN GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: STUDY PROTOCOL FOR A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL .....	18
2. FLASH GLUCOSE MONITORING IN GESTATIONAL DIABETES MELLITUS (FLAMINGO): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL .....	24
3. CORRECTION: FLASH GLUCOSE MONITORING IN GESTATIONAL DIABETES MELLITUS (FLAMINGO): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL .....	31
4. EFFICACY OF CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING ON GLYCAEMIC CONTROL IN PREGNANT WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS – A SYSTEMATIC REVIEW .....	32
<b>ZAŁĄCZNIK 1 – PREZENTACJA SZKOLENIA DLA KOBIEC Z CUKRZYCĄ CIĄŻOWĄ .....</b>	<b>42</b>
<b>ZAŁĄCZNIK 2 – ANKIETA OCENY ZACHOWAŃ DIETETYCZNYCH U KOBIEC Z CUKRZYCĄ CIĄŻOWĄ .....</b>	<b>44</b>
<b>PODSUMOWANIE .....</b>	<b>47</b>
<b>WNIOSKI .....</b>	<b>49</b>
<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>50</b>
<b>OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ .....</b>	<b>52</b>
<b>OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW PUBLIKACJI .....</b>	<b>54</b>

## Wykaz stosowanych skrótów

ADA (American Diabetes Association) – Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne

BMI (body mass index) – wskaźnik masy ciała

CGM (continuous glucose monitoring) – ciągłe monitorowanie glikemii

CI (confidence intervals) – przedział ufności

EAT (Eating Assessment Test) – test oceniający dietę cukrzycową

EFW (estimated fetal weight) – szacowana masa płodu

FGM (flash glucose monitoring) - ciągłe monitorowanie glikemii wymagające skanowania

GDM (gestational diabetes mellitus) – cukrzyca ciążowa

GDMG1 (gestational diabetes mellitus diet – treated) – cukrzyca ciążowa leczona dietą

GDMG2 (gestational diabetes mellitus insulin– treated) – cukrzyca ciążowa leczona insuliną

HAPO study – The Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome study

HbA1c – hemoglobina glikowana

IADPSG (The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups) –

Międzynarodowe Stowarzyszenie Grup Badawczych zajmujących się Cukrzycą i Ciążą

isCGM (intermittently scanned continuous glucose monitoring) – ciągłe monitorowanie glikemii wymagające skanowania (synonim FGM)

LGA (large for gestational age) – duża szacowana masa płodu w stosunku do wieku ciążowego;  $\geq 90$  percentyla masa urodzeniowa noworodka

NICU (Neonatal intensive care unit) / OITN – oddział intensywnej terapii noworodka

OGTT (oral glucose tolerance test) – doustny test obciążenia glukozą

OR (odds ratio) – iloraz szans

RCT (randomised controlled trial) – badanie randomizowane

ROC AUC (receiver operating characteristic area under the curve) – pole pod krzywą ROC

rtCGM (real-time continuous glucose monitoring) – ciągłe monitorowanie glikemii w czasie rzeczywistym

SMBG (self-monitoring of blood glucose) – samodzielna kontrola glikemii; monitorowanie glikemii przy pomocy glukometru

TIR (time in range) – pomiar czasu, jaki spędza pacjentka w docelowym zakresie glikemii

## Streszczenie w języku polskim

### Ocena wpływu zastosowania ciągłego monitorowania glikemii na wyniki leczenia cukrzycy ciężowej

Cukrzyca ciężowa (GDM) będąc jedną z najczęstszych patologii ciąży komplikuje obecnie od 10 do 14% ciąż na świecie. GDM jest definiowana jako hiperglikemia po raz pierwszy rozpoznana lub pojawiająca się w ciąży. Cukrzyca ciężowa stanowi czynnik ryzyka powikłań krótkoterminowych, w tym: makrosomii płodu, dystocji barkowej, hipoglikemii i hiperbilirubinemii u noworodka oraz długoterminowych m.in. cukrzycy typu 2 u pacjentki i dziecka w przyszłości.

W zależności od stopnia nasilenia hiperglikemii oraz leczenia GDM dzielimy na dwie grupy: cukrzycę ciężową leczoną dietą (GDMG1) oraz cukrzycę ciężową leczoną dietą i insuliną (GDMG2). Jednym z najważniejszych elementów w terapii GDM jest prawidłowa kontrola glikemii. Obecnie dostępne są dwie metody monitorowania glikemii: pomiary przy pomocy glukometru (SMBG) oraz ciągłe monitorowanie glikemii (CGM). Przewagą CGM nad SMBG jest kontrola glikemii w sposób ciągły całodobowo, a nie tylko w momencie wykonywania pomiaru przez pacjentkę. CGM możemy podzielić na dwa rodzaje: rtCGM oraz isCGM (FGM). RtCGM monitoruje glikemie w sposób ciągły niezależnie od pacjentki, natomiast isCGM wymaga skanowania sensora przez użytkownika do utrzymania jego aktywności.

Celem badania FLAMINGO była ocena wpływu FGM na wyniki leczenia cukrzycy ciężowej. Ponadto oceniono, czy zastosowanie FGM może wpłynąć na modyfikację stylu życia. Analizie poddano również średnie glikemie na czczo i poposiłkowe w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia GDM oraz ich zależność z występowaniem ryzyka makrosomii płodu.

Potwierdzenie pozytywnego wpływu FGM na wyrównanie glikemii i w efekcie zmniejszenie ryzyka powikłań może przyczynić się do wyznaczenia nowych standardów monitorowania glikemii u pacjentek ciężarnych z GDM. Wyniki cyklu prac stanowiących niniejszą dysertację, potwierdziły wpływ FGM na lepszą kontrolę glikemii, modyfikację diety oraz zmniejszenie ryzyka makrosomii płodu. FGM wydają się zatem stanowić bardziej skuteczną metodę monitorowania glikemii u pacjentek z GDM. Wprowadzenie FGM jako standardowej metody pomiaru w GDM umożliwi poprawę wyników leczenia cukrzycy ciężowej.

## Streszczenie w języku angielskim

### **Efficacy of flash glucose monitoring on treatment and perinatal outcomes in gestational diabetes mellitus**

Gestational diabetes mellitus is one of the most common complications of pregnancy, affecting 10-14% of pregnant women worldwide. It is defined as hyperglycaemia of variable severity, diagnosed for the first time during pregnancy. GDM is a risk factor of short-term adverse outcomes including fetal macrosomia, shoulder dystocia, neonatal hypoglycaemia and neonatal hyperbilirubinemia. It is also associated with higher incidence of long-term complications, such as type 2 diabetes both for pregnant women as neonates. GDM is divided into two subgroups depending on the rate of hyperglycaemia and type of treatment: GDMG1-treated with diet and GDMG2 – treated with diet and insulin. Proper glycaemic control plays essential role in management of GDM; currently, there are two methods for glucose concentration measurement: self-monitoring of blood glucose (SMBG) and continuous glucose monitoring (CGM). The superiority of CGM to SMBG is constant circadian glycaemic control. There are two types of CGM: rtCGM and isCGM (FGM). RtCGM automatically measures glucose concentration independently from patient, whereas isCGM requires sensor scanning for an activity of a device.

The aim of FLAMINGO trial was to assess impact of FGM on management of GDM. Furthermore, the study analysed efficacy of FGM on lifestyle modifications. Mean fasting and postprandial glucose concentration from the first 4 weeks following the recruitment and its correlation with macrosomia incidence were analysed.

Confirmation of FGM efficacy on better glucose control and reduction of adverse perinatal outcomes may lead to proposal of new recommendations for standard of care in glucose monitoring in GDM. The presented studies confirmed impact of FGM on better glycaemic control, diet modifications and lower incidence of fetal macrosomia. Based on that, FGM is suggested to be more effective method of glucose monitoring in patients with GDM, when compared to SMBG. Introducing FGM as a gold standard in glucose monitoring for gestational diabetes might improve perinatal outcomes in this population.

## Wstęp

Jednym z wyzwań w medycynie matczyno-płodowej jest wzrastająca częstość występowania cukrzycy ciążowej (GDM). GDM definiowana jako hiperglikemia po raz pierwszy rozpoznana lub pojawiająca się w ciąży stanowi jedną z najczęstszych patologii ciąży (1). Według najnowszych danych epidemiologicznych częstość występowania GDM na świecie wynosi około 14%; w Polsce cukrzyca ciążowa rozpoznawana jest obecnie u 6.5% pacjentek ciężarnych (2, 3).

Patogeneza cukrzycy ciążowej polega na zwiększonej insulinooporności i nasileniu glukoneogenezy w porównaniu do ciąży fizjologicznej (4). W GDM dochodzi również do istotnie zmniejszonej sekrecji insuliny przez komórki beta wysp trzustkowych i w konsekwencji pojawia się hiperglikemia u pacjentek z cukrzycą ciążową (5). Zgodnie z kryteriami IADPSG, które zostały zaadaptowane przez światową organizację zdrowia w 2013 roku, cukrzycę ciążową rozpoznajemy na podstawie wyniku testu obciążenia glukozą (75g OGTT), a kryteria rozpoznawania są następujące:

- glukoza na czczo  $\geq 92$ -125mg/dl
- glukoza 1h po obciążeniu  $\geq 180$ mg/dl
- glukoza 2h po obciążeniu  $\geq 153$ -199mg/dl.

Do rozpoznania GDM wymagany jest przynajmniej jeden nieprawidłowy wynik glikemii w teście obciążenia glukozą. Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników test OGTT wykonuje się u każdej pacjentki pomiędzy 24. a 28. tygodniem ciąży; w populacji ciężarnych z grupy ryzyka cukrzycy ciążowej: BMI przed ciążą  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>, cukrzyca ciążowa w poprzedniej ciąży, cukrzyca typu 2 u żeńskim krewnych pierwszego stopnia, urodzenie dziecka o masie  $\geq 4500$ g lub w przypadku glikemii na czczo  $\geq 92$ mg/dl wykonanej na początku ciąży, test OGTT jest wykonywany wcześniej – w I trymestrze ciąży (6).

Leczenie cukrzycy ciążowej polega głównie na modyfikacji stylu życia – przestrzeganiu diety cukrzycowej oraz odpowiedniej aktywności fizycznej. Dieta cukrzycowa polega m.in. na unikaniu produktów zawierających cukry proste oraz mających wysoki indeks glikemiczny, regularnym spożywaniu posiłków (w odstępach 3 godzinnych) oraz wybieraniu pełnowartościowych węglowodanów złożonych. Stosunek poszczególnych produktów w diecie cukrzycowej powinien wynosić: 40 – 55% węglowodany złożone, 20% białko, 30%

tłuszcze. W GDM istotny jest również bogato węglowodanowy posiłek godzinę przed snem – zapewnia on odpowiednią podaż węglowodanów na przerwę nocną, która jest najdłuższą przerwą w posiłkach w cyklu okołodobowym. Odpowiednio dobrana dieta ma udowodniony wpływ na zmniejszenie ryzyka powikłań GDM. W 2018 roku w Cochrane opublikowano podsumowanie przeglądów systematycznych na temat roli leczenia niefarmakologicznego w GDM, w którym podkreślono wpływ diety cukrzycowej na zmniejszenie ryzyka powikłań w tym nadmiernego wzrastania płodu (7).

W GDM rekomendowana jest również odpowiednio dobrana aktywność fizyczna. Według rekomendacji Kanadyjskiego Towarzystwa Położników i Ginekologów z 2019 roku każda pacjentka ciężarna niemająca przeciwwskazań do aktywności fizycznej powinna ćwiczyć minimum 3 razy w tygodniu, przez łącznie 150 minut (8). Preferowane są ćwiczenia aerobowe, natomiast niezalecane są sporty potencjalnie urazogenne (jazda na rowerze, gry zespołowe, sporty zimowe).

U części pacjentek z cukrzycą ciążową modyfikacja stylu życia jest niewystarczająca do utrzymania normoglikemii. Gdy wartości glikemii na czczo wynoszą  $\geq 90$  mg/dl lub 1 godzinę po głównych posiłkach (po śniadaniu, obiedzie, kolacji)  $\geq 140$  mg/dl, konieczne staje się dodatkowe włączenie insulinoterapii. Wyniki ostatnio opublikowanych badań wskazują, iż dotyczy to od 15% do 30% kobiet z cukrzycą ciążową (9). Większość pacjentek z GDM wymaga tylko insuliny długodziałającej ze względu na hiperglikemie na czczo, rzadziej stosuje się również insuliny krótkodziałające w związku z hiperglikemiami poposiłkowymi. W ciąży preferowane są analogi insuliny – mają one udowodnioną skuteczność w randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych na populacji pacjentek ciężarnych (10).

Na podstawie wyżej wymienionych metod postępowania w cukrzycy ciążowej wyróżniamy w związku z tym dwie podgrupy:

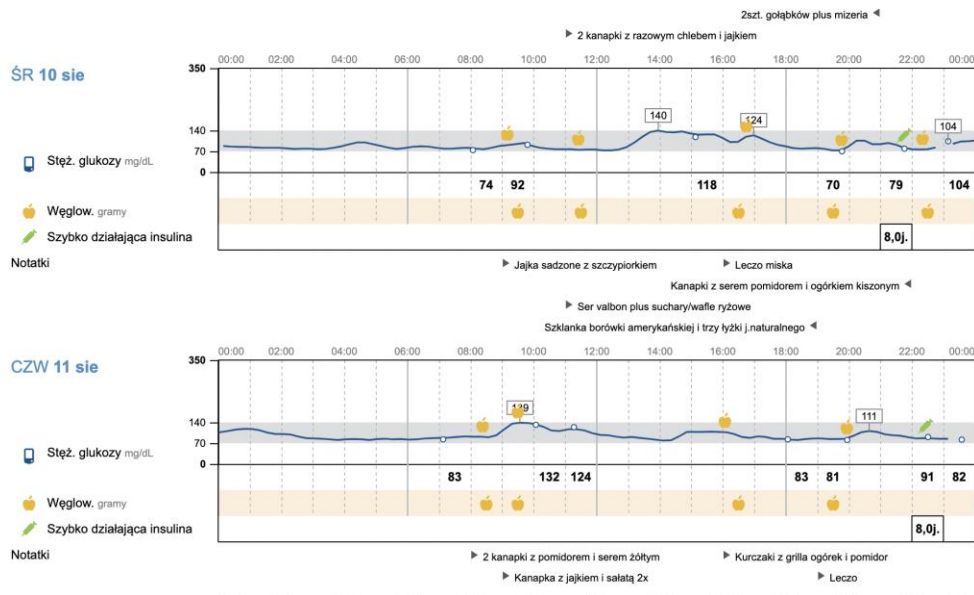
- cukrzycę ciążową leczoną dietą (GDMG1),
- cukrzycę ciążową leczoną dietą i insuliną (GDMG2).

Cukrzyca ciążowa jest czynnikiem ryzyka powikłań krótkoterminowych w postaci wielowodzia, makrosomii płodu, dystocji barkowej, hipoglikemii oraz hiperbilirubinemii u noworodka (3, 11-13). W retrospektywnym, wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym w Polsce ryzyko wystąpienia LGA w GDM wynosiło 21%, makrosomii 8.7%, a hipoglikemii

pourodzeniowej 3.4%. Wykazano również korelację pomiędzy GDMG2 a częstszym występowaniem hiperbilirubinemii u noworodka (14.4%) (3).

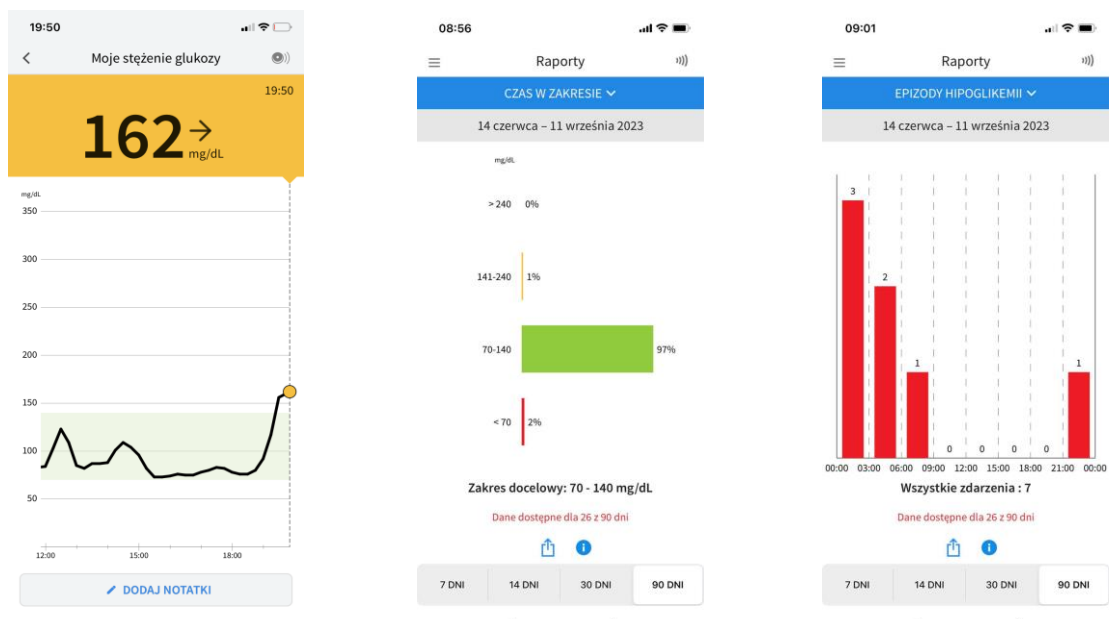
Do powikłań długoterminowych w GDM zaliczamy cukrzycę typu 2 u matki, cukrzycę typu 2 choroby układu sercowo-naczyniowego oraz zespół metaboliczny u dziecka. Ryzyko cukrzycy typu 2 jest aż 9-krotnie wyższe u pacjentek z wywiadem dodatnim w kierunku GDM. Wyniki badania HAPO-FUS wykazały zwiększoną częstość występowania nieprawidłowej tolerancji glukozy u dzieci w wieku 10-14 lat pacjentek z dodatnim wywiadem w kierunku GDM (10.6% vs. 5.0% dzieci pacjentek z grupy kontrolnej) (14). Ryzyko powikłań cukrzycy ciąży wzrasta proporcjonalnie do wartości hiperglikemii w ciąży, dlatego tak istotne jest prawidłowe monitorowanie glikemii u pacjentki z rozpoznaniem GDM (15).

W GDM dotychczas złotym standardem w monitorowaniu glikemii była samodzielna kontrola glikemii przy pomocy glukometru (SMBG) (16). W SMBG pomiary glikemii wykonywane są standardowo cztery razy na dobę: na czczo oraz 1 godzinę po głównych posiłkach (po śniadaniu, obiedzie oraz kolacji). Pomiar stężenia glukozy w SMBG wykonywany jest z krwi włośniczkowej. Od stosunkowo niedawna u kobiet z GDM możliwe stało się również zastosowanie ciągłego monitorowania glikemii (CGM) (17, 18). Obecnie dostępne są dwa rodzaje CGM – rtCGM oraz isCGM (19). RtCGM jest metodą ciągłego monitorowania glikemii niezależnie od pacjentki, isCGM (FGM) wymaga natomiast aktywności użytkownika w postaci skanowania sensora celem utrzymania ciągłego monitorowania glikemii. Pomiar stężenia glukozy dokonywany jest w płynie śródtkankowym. Metoda CGM pozwala na ocenę całodobowej średniej glikemii, trendów poposiłkowych oraz glikemii nocnych (Rycina 1).



Rycina 1 Wykres dobowy Freestyle libre (isCGM) wraz z naniesionymi informacjami dotyczącymi spożytych posiłków oraz insulinoterapii.

Dodatkowym parametrem wyliczonym w CGM jest pomiar czasu, jaki pacjentka spędza w docelowym zakresie glikemii (time in range - TIR) – pozwala on na lepszą ocenę wyrównania glikemii oraz bardziej precyzyjną modyfikację prowadzonej terapii (Rycina 2). W CGM możliwa jest również analiza występowania epizodów hipoglikemii w czasie objętym obserwacją.



Rycina 2 Przykładowy schemat przedstawiający aplikację dla isCGM do monitorowania glikemii. Od lewej: wykres dobowy, wykres dla TIR oraz raport dotyczący epizodów hipoglikemii.



Ograniczeniem w stosowaniu CGM jest koszt sensorów, do niedawna nier refundowanych w cukrzycy ciążowej; niemniej jednak, w Polsce od stycznia 2023 roku FGM jest refundowany u pacjentek z GDMG2, z odpłatnością 30%.

Jedną z różnic pomiędzy SMBG i CGM stanowi źródło pomiaru glikemii; jak wykazano w badaniach różnica ta nie wpływa na istotne statystycznie rozbieżności w wynikach stężenia glukozy (20). W związku z tym wyniki pomiarów glikemii w zakresie docelowym są ustalone na tym samym poziomie w SMBG i CGM. Główną wadą SMBG jest brak możliwości analizy trendu glikemii poposiłkowych i w związku z tym interpretacji wpływu poszczególnych posiłków w kontekście wyrównania glikemii w ciągu całej doby. Co więcej, pomiary glikemii przy pomocy glukometru są rekomendowane tylko po głównych posiłkach, natomiast pozostałe posiłki są wykluczone z analizy – może to również prowadzić do nieprawidłowej interpretacji stosowania się do zaleceń przez pacjentkę. SMBG nie pozwala również na analizę glikemii nocnych oraz ich wpływu na glikemie na czczo.

Prowadzono wiele badań nad zastosowaniem CGM w zaburzeniach tolerancji węglowodanów - jedną z populacji pacjentów poddanych analizie były pacjentki ciężarne z cukrzycą przedciążową. W 2017 roku opublikowano wyniki wieloośrodkowego badania CONCEPTT, w którym wykazano istotny wpływ CGM u pacjentek ciężarnych z cukrzycą typu 1 na zmniejszenie częstości występowania hiperglikemii oraz redukcję powikłań – nadmiernego wzrastania płodu oraz hipoglikemii pourodzeniowej u noworodka (21).

Dotychczas opublikowano niewiele badań dotyczących zastosowania CGM w cukrzycy ciążowej. Co więcej, dostępne prace naukowe mają wiele ograniczeń – krótki czas trwania badania (3- 5 dni) oraz mała wielkość grupy badanej. Tylko w jednym badaniu porównano zastosowanie CGM z SMBG u pacjentek z GDM przez więcej niż 14 dni, ale do analizy uzyskano dane jedynie od 23 ciężarnych. (22). W związku z powyższym, dostępne wyniki badań nie pozwoliły pozwalają na odpowiednią interpretację skuteczności zastosowania CGM w leczeniu cukrzycy ciążowej.

Cykl publikacji, stanowiący niniejszą rozprawę doktorską, obejmuje tematykę zastosowania ciągłego monitorowania glikemii w cukrzycy ciążowej oraz wpływu FGM na wyniki perinatalne w GDM. Analizie został również poddany wpływ FGM na modyfikację stylu życia oraz kwalifikację do insulinoterapii.

Pierwsza praca z cyklu publikacji jest pracą oryginalną - protokołem badania klinicznego pt. *„Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomised*

*controlled trial*". W publikacji zawarto informacje na temat kryteriów włączenia i wyłączenia do badania. Badanie jednośrodkowe zaplanowane zostało w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii WUM, a grupą badaną określono pacjentki w ciąży pojedynczej z rozpoznaniem cukrzycy ciążowej na podstawie testu 75g OGTT, pomiędzy 24. a 28. tygodniem ciąży. W publikacji przedstawiono schemat 5 wizyt zaplanowanych w ramach RCT (wizyta rekrutacyjna, 3 prenatalne wizyty kontrolne, wizyta po porodzie). Opisano schemat monitorowania glikemii: 1 - 28 dzień badania – pomiar glikemii w grupie badanej przy pomocy FGM (Freestyle Libre, Abbott Diabetes Care), w grupie kontrolnej przy pomocy SMBG (iXell, Genexo sp.). W kolejnych tygodniach do porodu zaplanowano kontrolę glikemii w obu grupach przy pomocy SMBG. Wyszczególniono listę badań wykonywanych na poszczególnych wizytach oraz opisano następnie pierwszo- oraz drugorzędowe punkty końcowe.

Druga praca z cyklu jest pracą oryginalną pt. „*Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus (FLAMINGO): a randomised controlled trial*” – przedstawiającą wyniki badania randomizowanego realizowanego pomiędzy marcem 2020 roku a październikiem 2022r. Do RCT zrekrutowano 100 pacjentek (50 do grupy badanej oraz 50 do grupy kontrolnej). Po włączeniu do badania wszystkie pacjentki otrzymały szkolenie dotyczące kontroli glikemii, diety cukrzycowej oraz aktywności fizycznej (prezentacja ze szkolenia - załącznik 1). Przez pierwsze 4 tygodnie trwania badania grupa badana monitorowała glikemię przy pomocy metody FGM, natomiast grupa kontrolna stosowała SMBG. W kolejnych tygodniach ciąży w obu grupach zastosowano SMBG. Do analizy pozyskano dane dotyczące glikemii na czczo oraz poposiłkowych oraz incydentów hipoglikemii z pierwszych 28 dni od włączenia do badania, kwalifikacji do insulinoterapii oraz dawki insuliny, przyrostu masy ciała pacjentki. W trakcie trwania badania analizowano również modyfikację stylu życia, poprzez zebranie ankiety Eating Assessment Test (EAT), przygotowanej we współpracy z Narodowym Instytutem Zdrowia Publicznego – Państwowym Zakładem Higieny, oceniającą modyfikację diety (wzór ankiety - załącznik 2). Podczas wizyt kontrolnych oceniono również aktywność fizyczną pacjentek poprzez analizę liczby kroków dziennie oraz następnie przydział do jednej z 4 grup: (1) <5000, (2) 5000-7500, (3) 7500-10 000 oraz (4) >10 000 kroków/dziennie. Na ostatniej wizycie zebrano dane dotyczące wyników położniczych.

Trzecią pracą z cyklu jest przegląd systematyczny pt. „*Efficacy of continuous glucose monitoring on glycaemic control in pregnant women with gestational diabetes mellitus – a systematic review*”. W publikacji przedstawiono wyniki dostępnych badań dotyczących

zastosowania ciągłego monitorowania glikemii u pacjentek z cukrzycą ciążową. Badanie zostało zarejestrowane w bazie PROSPERO (CRD42021289883). Do przeglądu włączono 14 prac analizujących wpływ CGM na wyniki matczyno- płodowe w GDM. Jest to pierwszy przegląd systematyczny dotyczący zastosowania ciągłego monitorowania glikemii w GDM, do którego włączono zarówno badania randomizowane jak i badania obserwacyjne. W badaniu analizowano wpływ CGM na kontrolę glikemii, kwalifikację do insulinoterapii, częstość występowania hipoglikemii nocnych, HbA1c, wzrost masy ciała w przebiegu ciąży, masę urodzeniową noworodka oraz pozostałe wyniki neonatologiczne – hipoglikemie pourodzeniowe u noworodka oraz przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodka (OITN). Głównym wnioskiem przeglądu systematycznego było wykazanie lepszego wyrównania glikemii u pacjentek stosujących CGM w porównaniu do SMBG. Większość z badań podkreśliło rolę CGM w bardziej czułej detekcji nie tylko hiper- ale również hipoglikemii. Jak przedstawiono w pracy, CGM wpływa również na lepszą kwalifikację do insulinoterapii oraz następnie modyfikację dawki insuliny u pacjentek z GDM.

## Założenia i cel pracy

Monitorowanie glikemii stanowi jeden z kluczowych elementów wpływających na leczenie cukrzycy ciążowej. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną nieprawidłowo kontrolowana hiperglikemia koreluje z ryzykiem wystąpienia powikłań zarówno krótko- jak i długoterminowych(3, 14, 15, 23). Dlatego tak istotne jest odpowiednia kontrola glikemii u pacjentek z cukrzycą ciążową. Dotychczas rekomendacje w GDM zalecały pomiary 4-krotnie w ciągu doby – na czczo oraz po głównych posiłkach (po śniadaniu, obiedzie, kolacji) (6). Coraz częściej podkreśla się jednak znaczenie średnich glikemii dobowych, trendów poposiłkowych oraz glikemii nocnych w skutecznym leczeniu hiperglikemii w ciąży (18, 21, 24, 25). W związku z tym istotna wydaje się analiza wpływu ciągłego monitorowania glikemii na wyniki leczenia cukrzycy ciążowej.

### Główny cel pracy:

1. Ocena wpływu zastosowania ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania (FGM) na przebieg i efekty leczenia cukrzycy ciążowej.

### Cele szczegółowe pracy:

1. Ocena wpływu zastosowania ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania na wyrównanie glikemii w pierwszym miesiącu leczenia cukrzycy ciążowej.
2. Ocena wpływu stosowania ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania na wykrywanie incydentów hipoglikemii u kobiet leczonych z powodu cukrzycy ciążowej.
3. Ocena wpływu stosowania ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania na przestrzeganie zaleceń dietetycznych w leczeniu cukrzycy ciążowej
4. Ocena wpływu stosowania ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania na stopień aktywności fizycznej u kobiet leczonych z powodu cukrzycy ciążowej w trzecim trymestrze ciąży.
5. Ocena wpływu zastosowania ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania na kwalifikację do włączenia insulinoterapii u kobiet z cukrzycą ciążową
6. Ocena wpływu zastosowania ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania w pierwszym miesiącu leczenia cukrzycy ciążowej na częstość występowania zaburzeń wzrastania u płodu.

7. Ocena wpływu zastosowania ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania na występowanie powikłań u noworodków matek z cukrzycą ciążową.

Wykazanie wpływu FGM na lepszą kontrolę glikemii, modyfikację stylu życia oraz częstość występowania powikłań krótkoterminowych w porównaniu do SMBG może pozwolić w przyszłości na modyfikację zaleceń dotyczących monitorowania glikemii u pacjentek z cukrzycą ciążową w postaci powszechnego stosowania CGM w tej populacji ciężarnych.

# BMJ Open Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomised controlled trial

Agata Majewska , Paweł Stanirowski, Mirosław Wielgoś, Dorota Bomba-Opoń

**To cite:** Majewska A, Stanirowski P, Wielgoś M, *et al.* Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021;11:e041486. doi:10.1136/bmjopen-2020-041486

► Prepublication history and supplemental material for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041486>).

Received 09 June 2020  
Revised 20 January 2021  
Accepted 25 January 2021



© Author(s) (or their employer(s)) 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

1st Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Correspondence to  
Dorota Bomba-Opoń;  
[dorota.bomba-opon@wum.edu.pl](mailto:dorota.bomba-opon@wum.edu.pl)

## ABSTRACT

**Introduction** Gestational diabetes mellitus (GDM) is a glucose intolerance occurring in 3%–10% of pregnant women and being a risk factor for multiple maternal and fetal complications. The risk of perinatal complications is proportional to the level of maternal hyperglycaemia. Proper glycaemic control is therefore one of the key elements of GDM therapy. Until recently, determination of blood glucose concentration was performed using glucose meters, which involved multiple fingerpricks. Nowadays, due to the flash glucose monitoring (FGM) availability, it is possible to collect measurements at any time without routine puncturing. The aim of the presented study is to assess the impact of FGM on the efficacy of treatment in population of patients diagnosed with GDM.

**Methods and analysis** This is a prospective, randomised study, that will recruit 100 women at 24–28 weeks of gestation at the 1st Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, Poland. Women diagnosed with GDM, who will meet the inclusion criteria, will be individually randomised to the FGM or self-monitoring of blood glucose groups. Further on, clinical and laboratory results of the mother and their newborns will be collected for analysis during the course of pregnancy. Primary outcome is mean glycaemia result in each group after 1 month analysis and percentage of results in the target glycaemic range. The secondary objectives will be to compare the two groups for maternal and neonatal outcomes in conjunction with long-term glycaemic control using blood glycated haemoglobin and fructosamine serum concentrations.

**Ethics and dissemination** The study is exempt from regional ethics review due to its nature of quality improvement in patient care. The study has been approved by the Bioethics Committee at the Medical University of Warsaw and the patient privacy protection boards governing over the recruitment sites. Results of the study will be presented in peer-reviewed journals and at conferences.

**Trial registration number** NCT04422821.

## INTRODUCTION

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a glucose intolerance diagnosed for the first time in pregnancy. It affects 3%–10% of pregnant women and is a risk factor for multiple maternal and fetal complications.<sup>1</sup> During pregnancy, GDM significantly increases the

## Strengths and limitations of this study

- Flash Glucose Monitoring In Gestational Diabetes Mellitus (FLAMINGO) Study is a prospective, cross-over, open-label and randomised trial.
- FLAMINGO Study will compare flash glucose monitoring with self-monitoring of blood glucose in glycaemia control in gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies.
- FLAMINGO trial protocol adopts rigorous methodology and is written in accordance with the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials.
- Flash glucose monitoring device will be applied only for the one-third of the trial due to budgetary restrictions.
- The trial will include small groups of participants at a single obstetric department, that is a limitation of the study.

risk of fetal macrosomia, shoulder dystocia, birth trauma and caesarean section.<sup>2</sup> Furthermore, the long-term complications of GDM include increased risk of development of diabetes mellitus type 2 in the mother,<sup>3</sup> as well as increased risk of obesity, diabetes and metabolic syndrome occurrence in their children.<sup>3 4</sup> It has been well documented that the risk of above-mentioned complications increases with the level of maternal hyperglycaemia.<sup>5</sup> Proper glycaemic control is one of the key elements in the effective treatment of GDM. Until recently, glucose monitoring was solely performed using glucose meters, which required multiple fingerpricks (self-monitoring of blood glucose, SMBG). Nowadays, due to the glycaemia monitoring systems development, such as flash glucose monitoring (FGM), glucose levels may be measured less invasively through subcutaneous sensor application. FGM is a factory-calibrated sensor measuring glucose concentrations in the interstitial fluid. Although it represents different measurement technique than SMBG, previous studies have shown that glycaemia levels obtained





by both methods are comparable.<sup>6,7</sup> Apart from continuous glucose concentration measurements, the system provides additional data by creating a 24-hour glycaemic profile. In comparison, SMBG provides only single, intermittent measurements, that limit detection of glycaemic variability or nocturnal hypoglycaemic events.<sup>6</sup> As shown in one of the studies, FGM due to the ease of use was three times more often applied as a method of glycaemia control than SMBG. As a result, patients from FGM group had significantly better blood glucose control.<sup>7</sup> In the study by Bühlring *et al*, continuous glucose monitoring had overall better sensitivity in detecting abnormal glucose levels.<sup>8</sup> Furthermore, results of the IMPACT Study (Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial) demonstrated that the use of FGM in patients with diabetes mellitus type 1 significantly reduced the incidence of hypoglycaemia episodes.<sup>7</sup> Although hyperglycaemia is the most common alteration occurring in GDM patients, there is also an increased risk of masked hypoglycaemia. It was showed that almost one third of GDM patients experienced hypoglycaemic events during the course pregnancy that could have been easily detected using methods for continuous glycaemia control.<sup>9</sup> Diagnosis of these hypoglycaemic episodes may be of particular importance in GDM patients before qualifying to insulin therapy.

The main purpose of our study is to evaluate the impact of a new method of glycaemia control (FGM) on the efficacy of treatment of GDM. Assuming that the first month after diagnosis of GDM is essential for the proper implementation of dietary and physical activity recommendations by the patients, the favourable cost-effective strategy will be to apply FGM device only during that period of pregnancy. By analysing results of this study, such as fasting and postprandial glycaemia levels, number of nocturnal hypoglycaemic episodes, number of women requiring insulin therapy, daily dosage of insulin and maternal-fetal perinatal outcomes, we will provide a scientific basis for more common use of FGM in the population of pregnant women affected by GDM.

## METHODS AND ANALYSIS

The study protocol was written in accordance with the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials statement.

### Study design

FLAMINGO (Flash Glucose Monitoring In Gestational Diabetes Mellitus) trial is a single-centre, non-blinded, randomised, cross-over study with a nested qualitative evaluation and 1:1 allocation ratio. The study will be conducted at the 1st Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, Poland over a period of 2020–2021.

### Study population and eligibility criteria

We aim to recruit 100 pregnant women diagnosed with GDM based on the results of 75 g oral glucose tolerance

test, performed between 24 and 28 gestational weeks, in accordance with the universal criteria defined by WHO.<sup>10</sup> Patients will be randomly divided into two groups: FGM—study group comprising 50 women who will receive subcutaneous sensor for glucose monitoring, and SMBG—control group comprising 50 women who will monitor glycaemia through use of standard glucose meter.

### Inclusion criteria

Women aged 18 years or older, in singleton pregnancy, diagnosed with GDM will be invited to participate in the study.

### Exclusion criteria

Multiple pregnancy, fetal malformations, PGDM (overt diabetes in pregnancy), chronic or pregnancy-induced hypertension, chronic renal or hepatic disease diagnosed prior to study entry, in vitro fertilisation, premature rupture of membranes, placenta previa, smoking in pregnancy, intake of medications including: methyldopa, tetracyclin, acetylsalicylic acid, acetaminofen, ibuprofen, L-dopa, tolazamide, tolbutamide will constitute study exclusion criteria.

All women eligible for the study will provide written informed consent prior to enrollment.

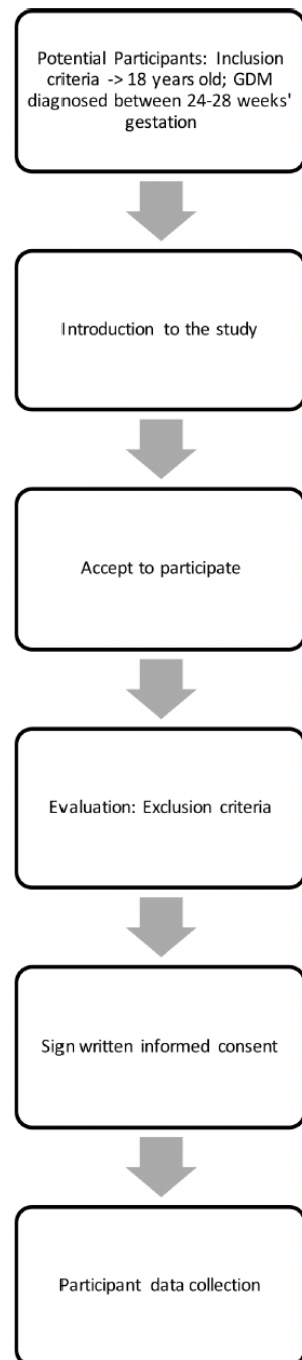
### Aim of the study and objectives

The aim of the FLAMINGO trial is to assess the impact of FGM on the efficacy of treatment of GDM. Our primary outcome is mean glycaemia results (fasting and 1 hour postprandial glucose concentrations) in each group (FGM/SMBG) during the first month following GDM diagnosis in conjunction with the percentage of results in the target glycaemic range. The secondary objectives will be to compare the two groups for the number of patients requiring insulin therapy, dosage of insulin, number of hypoglycaemic episodes, as well as to compare blood glycated haemoglobin (HbA1c) and fructosamine serum concentrations as potential markers of long-term glycaemic control and predictors of perinatal complications, based on previous studies.<sup>11,12</sup> Simultaneously, we aim to compare patient's physical activity level based on a daily steps number counted by a wristband and to assess compliance with diet recommendations using Eating Assessment Test. Finally, we aim to compare both groups with respect to maternal-fetal perinatal outcomes, including pregnancy weight gain, fetal birth weight and neonatal glycaemia.

### Participant selection and recruitment

Pregnant women diagnosed with GDM by the trial research staff (AM, PS) who will meet study inclusion criteria will be invited to participate in the project (see figure 1). Recruitment will begin in September 2020 and is estimated to end in October 2021.

Recruitment brochures that contain general information of the study will be placed at the website of the Department. During the recruitment process, trial research staff



**Figure 1** Patient flow scheme. GDM, gestational diabetes mellitus.

(AM, PS) will inform potential candidates about the study both verbally and with written information. Women who are agreeable to participate will be obliged to provide written informed consent. Those patients who decline to participate will continue to receive their routine antenatal care. Obstetric care provided to each pregnant woman will not be affected nor influenced by the woman's decision to either participate or not participate in the study.

**Randomisation**

Simple randomisation with the computer-generated list and sealed envelopes will be used for patient's randomisation process. The process of randomisation and sealing will be conducted at the 1st Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw by the non-member of the trial research staff.

**Blinding**

This is a non-blinded trial. As the device used for glycaemia monitoring (FGM/SMBG) will be clearly visible to both participants and trial research staff blinding is not feasible for patients and researchers.

**Study procedures**

Patients included in the study will undergo five visits comprising one recruitment and four follow-up visits (see figure 2). The trial research staff (AM, PS) will be responsible for analysing participants glycaemia results, diet control and physical activity as well as for the modifications of health interventions during the follow-up visits.

**Recruitment visit (visit 1)**

At the recruitment visit (24–28 weeks of gestation), after providing the informed consent, patients will be interviewed for sociodemographic data and medical history to analyse study exclusion criteria. Next, if eligible for the study, participants will be randomly divided into two consecutive groups. Simple randomisation with the computer-generated list and sealed envelopes will be used for patient's randomisation process. Study group (FGM) will comprise 50 women who will receive subcutaneous sensor for glucose monitoring (FreeStyle Libre; Abbott Diabetes Care, Alameda, California, USA), and the control group (SMBG) will comprise 50 women who will monitor glycaemia through use of standard glucose meter (iXell; Genexo sp; Warsaw, Poland; ISO 15197:2015). All patients from the study group will obtain instruction for using Freestyle Libre app to measure and collect glycaemia results using a mobile phone. Patients without mobile phone will obtain Freestyle Libre Reader and instructions for using the device. Accordingly, control group will be informed about proper use of glucose meters. The results from FGM and SMBG will be collected during the follow-up visits.

In order to assess daily physical activity, all participants will obtain a wristband (Xiaomi Mi Band 4; Xiaomi Corporation, Hong Kong) allowing for footsteps measurement. According to Polish Society of Obstetricians and Gynecologists (PSOG), the recommended number of footsteps in





**Figure 2** The flow diagram of the study. FGM, flash glucose monitoring; SMBG, self-monitoring of blood glucose.

pregnancy is 10 000 per day.<sup>13</sup> As previously demonstrated, mild physical activity, such as walking has protective effect on excessive gestational weight gain and decreases the risk of preterm birth and fetal macrosomia.<sup>14–17</sup>

All patients included in the study will obtain the instruction for using the wristband and its mobile app, together with recommendations about daily physical activity in pregnancy.

After meeting, study inclusion criteria patient will obtain diet recommendations for GDM prepared by clinical dietician. To evaluate participants' dietary habits, we will use Eating Assessment Test prepared by the Polish National Institute of Public Health—National Institute of Hygiene. This is a short questionnaire (20 items for diet) intended to evaluate dietary habits in patients diagnosed with GDM. The summary points base on a number of meals per day, length of breaks between meals, daily portions of fruits and vegetables, frequency of fried food and sweets consumption per week (questionnaire and list of points for each element provided in online supplemental file). The maximum test result is 42 points, the minimum 4 points. Based on the points obtained, patients will be assigned to one of the four diet groups (good: 39–42, satisfactory: 30–38, demanding diet modification: 12–29 and not satisfactory: <12 points).

According to PSOG recommendations, all participants will be obliged to measure fasting and 1 hour postprandial glucose concentrations in a daily manner, together with once per week midnight measurement.<sup>18</sup> Postprandial glucose measurements will be performed after three main meals (breakfast, dinner, supper). To avoid excessive data collection, we do not aim to analyse all the results obtained with the FGM. At the end of the visit, all participants will undergo blood tests (HbA1c, fructosamine) and selected biometric maternal–fetal parameters will be measured (patient weight, ultrasound estimated fetal weight).

#### Visit 2 (14 days after the recruitment)

At the second follow-up visit, glycaemia levels, diet control and physical activity will be analysed. Based on glycaemia results, participants will obtain modified diet recommendations and will be qualified to insulin therapy, if required (fasting blood glucose concentrations above 90 mg/dL or postprandial glycaemia results above 140 mg/dL). Initial predetermined insulin dose planned for the study

is four units for long-acting insulin and three units per meal for short-acting insulin. The final insulin dosage will be individualised based on the glycaemic results during the follow-up visits.<sup>19</sup> According to PSOG standards for management of GDM, fasting glucose level <90 mg/dL and 1 hour postprandial glucose level <140 mg/dL are indicative of proper glycaemic control.<sup>18</sup> The study group will obtain new FGM sensor. At the end of the visit, research staff will collect biometric measurements from all patients included in the study (the same as during Visit 1).

According to the criteria proposed by Tudor-Locke, we will divide patients into four groups of physical activity based on a number of daily steps collected by the wristband: sedentary (<5000 daily steps), low active (5000–7500 daily steps), somewhat active (7500–10 000 daily steps) and active (≥10 000 daily steps).<sup>20</sup>

#### Visit 3 (28 days after the recruitment)

At the third visit, glycaemia levels, diet control and physical activity will be analysed. Based on glycaemia results, participants will obtain modified diet recommendations and will be qualified to insulin therapy if required. In patients already treated with insulin, dosage will be modified according to glycaemia results. The study group will obtain glucose meter. All patients will end physical activity control with a wristband. Eating Assessment Test will be performed to test whether dietary recommendations and glycaemia control in the study have an impact on eating habits of the participants. At the end of the visit, all participants will undergo blood tests (HbA1c, fructosamine) and selected biometric parameters will be measured.

#### Visit 4 (34–36 gestational weeks)

At the fourth visit, glycaemia levels, diet control and insulin therapy will be analysed. Based on glycaemia results, participants will obtain modified diet recommendations and will be qualified to insulin therapy, if required. In patients already treated with insulin, dosage will be modified according to glycaemia results. Eating Assessment Test will be performed to test whether dietary recommendations and glycaemia control in the study have an impact on eating habits of the participants. Additionally, research staff will collect selected biometric measurements from all patients included in the study. At



the end of the visit, all participants will undergo blood tests (HbA1c, fructosamine).

#### Visit 5 (after delivery)

After the delivery (24–72 hours), research staff will retrieve maternal and neonatal outcomes from patient's medical history.

#### Study outcome

The primary outcome will be mean glycaemia results (fasting and 1 hour postprandial glucose concentrations) in each group (FGM/SMBG) during the first month following the diagnosis of GDM and the percentage of results in the target glycaemic range. The secondary objectives will be to compare both groups for:

- ▶ Number of patients requiring insulin therapy (2, 4 and 8 weeks after the recruitment visit).
- ▶ Dosage of insulin (2, 4 and 8 weeks after the recruitment visit).
- ▶ Long-term glycaemic control using blood HbA1c concentrations (2, 4 and 8 weeks after the recruitment visit).
- ▶ Long-term glycaemic control using fructosamine serum concentrations (2, 4 and 8 weeks after the recruitment visit).
- ▶ Number of hypoglycaemic episodes (glucose concentration <70 mg/dL) during 1 month analysis (episodes per day in 0–4 weeks after the recruitment visit).
- ▶ Physical activity during 1 month analysis based on a footsteps daily count (0–4 weeks after the recruitment visit).
- ▶ Compliance with diet recommendations according to eating assessment test (2, 4 and 8 weeks after the recruitment visit).
- ▶ Gestational weight gain (2, 4 and 8 weeks after the recruitment visit).
- ▶ Mode of delivery (rate of vaginal delivery/ caesarean section).
- ▶ Fetal birth weight.
- ▶ Neonatal glycaemia.

#### Sample size calculation and statistical analysis

The performed power analysis (power of 80%, significance level of 5%, two-sided) estimated a required sample size of a total of 80 patients (40 patients in each group). The analysis was based on the results of a previous report comparing FGM with SMBG and estimation to detect a difference in the percentage of results in the target glycaemic range between study and control groups.<sup>21</sup> Sample size is further increased to 100 patients to account for a potential exclusions and drop out of approximately 10%.

Continuous data will be compared using the Mann-Whitney U test, and for categorical variables the  $\chi^2$  test will be applied. The results will be presented as medians and IQRs or as a frequency (%). For comparison between groups, Bland Altman and Passing-Bablok method

will be performed. The relationship between glucose, HbA1c and fructosamine concentrations, and selected maternal–fetal parameters will be examined with the use of Pearson's correlation coefficient. Multivariable logistic regression analysis will be performed to evaluate the potential impact of selected predictors on primary outcomes. All tests will be carried out at a significance level of 0.05.

Statistical analyses will be performed using SAS software, V.9.2 or later (SAS Institute).

#### Patient and public involvement

Patients and the manufacturers (Abbott Diabetes Care, Genexo sp, Xiaomi Corporation) will not be involved in the process of the design, conduct, reporting or dissemination plans of the study. All participants will be informed about the trial results at the end of the study.

#### Trial monitoring and management

##### Patient retention strategy

Patients recruited to the study will obtain an email with the schedule of the follow-up visits. They will also obtain regular phone contact before each visit.

##### Strategies for the management of missing data

For missing glycaemic data, in particular in the SMBG group mean glycaemia levels from the past 5 days will be calculated, in accordance with the time of measurement (fasting, postprandial).

#### ETHICS AND DISSEMINATION

The study is exempt from regional ethics review due to its nature of quality improvement in patient care. The study has been approved by the Bioethics Committee at the Medical University of Warsaw and the patient privacy protection boards governing over the recruitment sites. All data sets will be password protected and only available to project investigators. Results of the study will be presented in peer-reviewed journals and at conferences.

#### DISCUSSION

According to epidemiological data, GDM affects about 5.4% of pregnant women in Europe and the prevalence is continuously increasing.<sup>22</sup> As a result, there is an urgent need to search for the new methods of effective glucose monitoring facilitating glycaemia control, and thus allowing for a decrease in the rate of maternal and fetal complications.

FGM is a new method, that is already commonly used in paediatric patients diagnosed with diabetes mellitus type 1.<sup>23</sup> As one multicentre study demonstrated, due to easiness of FGM use, patients measured glycaemia three times more often per day in comparison with those using standard glucose meters. Consequently, patients significantly improved their diurnal glucose profile.<sup>7</sup> In addition, the results of IMPACT Study proved that use of FGM among type 1 diabetic patients is effective in reduction of





hypoglycaemic episodes.<sup>23</sup> Finally, in the study by Dunn *et al.*, a positive correlation between the number of scans per day and HbA1c levels was found, showing a significant decrease in HbA1c concentration among patients who monitored glycaemia more frequently.<sup>24</sup>

Apart from the relatively small group of participants, the presented single-centre study is limited by the fact that FGM will be applied only for 1 month following the GDM diagnosis. Nonetheless, we believe that these first 4 weeks after the recruitment are of crucial importance for proper implementation of dietary and physical activity recommendations by the patients.<sup>25</sup> Moreover, if primary objectives are accomplished proposed strategy may significantly reduce costs of FGM application.

To conclude, although limited in number, available studies suggest that use of FGM may help to improve monitoring and treatment results in patients affected by glucose tolerance disorders during pregnancy. Based on that, we would like to investigate the impact of FGM on maternal and neonatal outcomes in population of patients diagnosed with GDM.

**Contributors** AM is the principal investigator and coordinated trial design, drafting and critically revising of the protocol. PS and DB-O were involved in drafting the manuscript for publication. AM and PS developed the statistical design and sample size estimation. PS, DB-O and MW critically revised and supervised the trial design and protocol. DB-O and MW contributed to the ethical and regulatory aspects of the research. All the authors have read and approved the final version of the manuscript.

**Funding** This study (including sensors, glucose meters and wristbands) will be funded by the 1st Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw. The manufacturers (Abbott Diabetes Care, Genexo sp, Xiaomi Corporation) have no role in the process of the design, funding, conducting, reporting, dissemination plans of the study, data management and publication.

**Competing interests** None declared.

**Patient consent for publication** Not required.

**Ethics approval** The Bioethics Committee at the Medical University of Warsaw, Approval Number: KB/50/2020

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Supplemental material** This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

**Open access** This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

**ORCID iD**

Agata Majewska <http://orcid.org/0000-0001-8071-0368>

## REFERENCES

- 1 Wan CS, Abell S, Aroni R, *et al.* Ethnic differences in prevalence, risk factors, and perinatal outcomes of gestational diabetes mellitus: a comparison between immigrant ethnic Chinese women

- and Australian-born Caucasian women in Australia. *J Diabetes* 2019;11:809–17.
- 2 Mirghani Dirar A, Doupis J. Gestational diabetes from a to Z. *World J Diabetes* 2017;8:489–511.
- 3 Damm P, Houshmand-Oeregaard A, Kelstrup L, *et al.* Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. *Diabetologia* 2016;59:1396–9.
- 4 Dugas C, Perron J, Kearney M, *et al.* Postnatal prevention of childhood obesity in offspring prenatally exposed to gestational diabetes mellitus: where are we now? *Obes Facts* 2017;10:396–406.
- 5 Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer A. Accuracy, user acceptability, and safety evaluation for the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system when used by pregnant women with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:180–8.
- 6 Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, *et al.* The performance and usability of a Factory-Calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:787–94.
- 7 Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, *et al.* Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:2254–63.
- 8 Böhling KJ, Kurzidim B, Wolf C, *et al.* Introductory experience with the continuous glucose monitoring system (CGMS; medtronic Minimed) in detecting hyperglycemia by comparing the self-monitoring of blood glucose (SMBG) in non-pregnant women and in pregnant women with impaired glucose tolerance and gestational diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:556–60.
- 9 Naik D, Hesarghatta Shyamasunder A, Doddabelavangala Mruthyunjaya M, *et al.* Masked hypoglycemia in pregnancy. *J Diabetes* 2017;9:778–86.
- 10 Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a world Health organization guideline. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:341–63.
- 11 Ayyappan S, Phillips S, Kumar CK, *et al.* Serum fructosamine a better indicator than glycated hemoglobin for monitoring gestational diabetes mellitus. *J Pharm Bioallied Sci* 2015;7:S32–4.
- 12 Mendes N, Alves M, Andrade R, *et al.* Association between glycated albumin, fructosamine, and HbA1c with neonatal outcomes in a prospective cohort of women with gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;146:326–32.
- 13 Wender-Ozegowska E, Bomba-Opoń D, Brazert J, *et al.* [Recommendations of Polish Gynecological Society concerning perinatal care in obese pregnant women]. *Ginekol Pol* 2012;83:795–9.
- 14 Takito MY, Benicio Maria Helena D'Aquino, Benicio MH. Physical activity during pregnancy and fetal outcomes: a case-control study. *Rev Saude Publica* 2010;44:90–101.
- 15 Jiang H, Qian X, Li M, *et al.* Can physical activity reduce excessive gestational weight gain? findings from a Chinese urban pregnant women cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2012;9:12.
- 16 Connolly CP, Conger SA, Montoye AHK, *et al.* Walking for health during pregnancy: a literature review and considerations for future research. *J Sport Health Sci* 2019;8:401–11.
- 17 Marshall MR, Montoye AHK, George AJ. Pregnancy walking cadence does not vary by trimester. *Gait Posture* 2018;65:81–5.
- 18 Wender-Ozegowska E, Bomba-Opoń D, Brazert J, *et al.* Ginekologicznego: Postępowanie U kobiet Z cukrzycą. *Ginekol. Pol* 2017;2:215–29.
- 19 American Diabetes Association. Insulin administration. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S121–4.
- 20 Tudor-Locke C, Bassett DR. How many steps/day are enough? preliminary pedometer indices for public health. *Sports Med* 2004;34:1–8.
- 21 Costa D, Lourenço J, Monteiro AM, *et al.* Clinical performance of flash glucose monitoring system in patients with liver cirrhosis and diabetes mellitus. *Sci Rep* 2020;10:7460.
- 22 Eades CE, Cameron DM, Evans JMM. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;129:173–81.
- 23 Mancini G, Beroli MG, Santi E, *et al.* Flash glucose monitoring: a review of the literature with a special focus on type 1 diabetes. *Nutrients* 2018;10. doi:10.3390/nu10080992. [Epub ahead of print: 29 Jul 2018].
- 24 Dunn TC, Xu Y, Hayter G, *et al.* Real-World flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: a European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;137:37–46.
- 25 Campbell FM, Murphy NP, Stewart C, *et al.* Outcomes of using flash glucose monitoring technology by children and young people with type 1 diabetes in a single arm study. *Pediatr Diabetes* 2018;19:1294–301.



## Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus (FLAMINGO): a randomised controlled trial

Agata Majewska<sup>1,2</sup> · Paweł Jan Stanirowski<sup>1,2</sup> · Jacek Tatur<sup>1</sup> · Barbara Wojda<sup>3</sup> · Iwona Radosz<sup>1</sup> · Mirosław Wielgos<sup>4</sup> · Dorota Agata Bomba-Opon<sup>5</sup>

Received: 14 February 2023 / Accepted: 29 March 2023  
© The Author(s) 2023, corrected publication 2023

### Abstract

**Aims** Gestational diabetes mellitus (GDM) is the most common type of hyperglycaemia in pregnancy. GDM is a risk factor of adverse perinatal outcomes, with the incidence rate increasing proportionally to the level of maternal dysglycaemia. Therefore, glycaemic control plays an important role in management of GDM. The aim of this study was to assess the efficacy of flash glucose monitoring (FGM) in GDM.

**Materials and methods** This was a non-blinded, randomised controlled trial, that recruited 100 pregnant women diagnosed with GDM between 24 and 28 weeks of gestation at the 1st Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University of Warsaw. After meeting the inclusion criteria patients were randomly allocated to the study group (FGM,  $n=50$ ) or control group (self-monitoring of blood glucose—SMBG,  $n=50$ ). Clinical and laboratory results were assessed at four follow-up visits. The primary outcome was mean fasting and postprandial glycaemia. The secondary outcomes were perinatal outcomes.

**Results** There was no significant difference in mean glycaemia between the groups ( $p=0.437$ ). Compared to the control group, the study group significantly reduced their fasting ( $p=0.027$ ) and postprandial glycaemia ( $p=0.034$ ) during the first 4 weeks following GDM diagnosis, with no significant difference in progression to insulin therapy (OR 1.09, 95% CI 0.47–2.57). Incidence of fetal macrosomia was significantly higher in SMBG as compared to FGM group (OR 5.63, 95% CI 1.16–27.22).

**Conclusions** Study results indicate that FGM has an impact on glycaemic control, dietary habits and incidence of fetal macrosomia in patients with GDM.

*Trial registration clinicaltrials.gov ID: NCT04422821.*

**Keywords** Flash glucose monitoring · Gestational diabetes mellitus · Dysglycaemia · Macrosomia

### Introduction

Gestational diabetes mellitus (GDM) is the most common type of hyperglycaemia in pregnancy, with the incidence rate of 14% varying worldwide [1]. GDM is a risk factor of adverse perinatal outcomes, including fetal macrosomia, shoulder dystocia and neonatal hypoglycaemia [2, 3]. It is believed, that adverse perinatal outcomes correlate proportionally to the level of maternal dysglycaemia [2, 4, 5]. Therefore, glycaemic control is suggested to play an important role in management of GDM [6]. There are various options of glycaemic control with self-monitoring of blood glucose (SMBG) being the most common method and a standard of care for pregnant women [7]. In recent years, however, new methods have been introduced, namely continuous glucose monitoring systems (CGM), which include real-time continuous glucose monitoring (rtCGM),

This article belongs to the topical collection Pregnancy and Diabetes, managed by Antonio Secchi and Marina Scavini.

✉ Agata Majewska  
majewska.agata@gmail.com

- <sup>1</sup> 1st Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University of Warsaw, Starynkiewicza Square 1/3, 02-015 Warsaw, Poland
- <sup>2</sup> Polish Society of Gynecologists and Obstetricians, Club 35, 02-677 Warsaw, Poland
- <sup>3</sup> Department of Nutrition and Nutritional Value of Food, National Institute of Public Health NIH-National Research Institute, Chocimska St. 24, 00-791 Warsaw, Poland
- <sup>4</sup> Lazarski University, Warsaw, Poland
- <sup>5</sup> Collegium Medicum Jan Kochanowski University of Kielce, Kielce, Poland

Published online: 10 May 2023

Springer



and flash glucose monitoring (FGM) also known as intermittently scanned continuous glucose monitoring (isCGM) systems [8]. Superiority of both is flexibility and accessibility to circadian glycaemia due to constant glycaemia measurements, that might lead to better patient's compliance [9, 10]. Additionally, rtCGM as well as FGM do not require finger pricking for each glycaemia assessment, and consequently improve the quality of life of diabetic patients [11]. Currently, both systems are commonly used in pre-gestational diabetes mellitus [11, 12]; however, increasing number of data suggest that they could be of benefit for glucose monitoring in GDM-complicated pregnancies [13]. In previous studies it has been shown, that rtCGM improved glycaemic control, had an impact on lifestyle changes, such as diet modifications and led to better qualification to insulin therapy in GDM women [14–16]. Nevertheless, it is not clear, whether these systems have an impact on perinatal outcomes, such as incidence of fetal macrosomia or neonatal hypoglycaemia in this population. Therefore, in the present study we aimed to compare FGM with SMBG and to analyse the efficacy of the both methods in GDM management.

## Materials and methods

We performed a non-blinded, randomised controlled trial between March 2020 and October 2022, that recruited 100 pregnant women diagnosed with GDM between 24 and 28 weeks of gestation at the 1st Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University of Warsaw. A diagnosis of GDM was based on 2013 World Health Organisation criteria: (1) fasting plasma glucose 92–125 mg/dl (2) 1-h glucose concentration  $\geq 180$  mg/dl or (3) 2-h glucose concentration 153–99 mg/dl [17]. The inclusion criteria for the study were: patient's age  $> 18$  years old and singleton pregnancy. The exclusion criteria included: multiple pregnancy, fetal malformations, pre-gestational diabetes mellitus, chronic or pregnancy-induced hypertension, chronic renal or hepatic disease diagnosed prior to study entry, in vitro fertilisation, premature rupture of membranes, placenta praevia, smoking in pregnancy, as well as intake of medications including: methyl dopa, tetracyclin, acetylsalicylic acid, acetaminofen, ibuprofen, L-dopa, tolazamide or tolbutamide.

After meeting the inclusion criteria patients were randomly allocated with a nested qualitative evaluation and 1:1 allocation ratio to the study ( $n = 50$ ) or control group ( $n = 50$ ). Simple randomisation with the computer-generated list was used for patient's randomisation process by the non-member of the trial research staff. During the first 4 weeks following the diagnosis of GDM participants in the study group measured glucose concentrations using the FGM system (Freestyle Libre 1, Abbott Diabetes Care, Alameda, California, USA), whereas the control group used the SMBG

(iXell; Genexo sp; Warsaw, Poland; ISO 15197:2015). In the following weeks until birth, glucose concentrations were measured exclusively with SMBG method in both groups.

Study consisted of five visits, including recruitment and four follow-up visits. At the first visit all study participants were informed about glycaemic control, diet recommendations and physical activity. During the three follow up visits (2 weeks, 4 weeks after the recruitment visit and between 34–36 weeks of gestation) clinical and laboratory results were assessed, including: fasting and 1 h-postprandial glucose concentrations (after breakfast, lunch, and dinner), qualification to insulin therapy and dosage, diet control, physical activity and gestational weight gain. The qualification to insulin therapy was decided in case of hyperglycaemia, defined as fasting glycaemia  $\geq 90$  mg/dl or 1 h-postprandial glycaemia  $\geq 140$  mg/dl. At the second and third follow up visits Haemoglobin A1c (HbA1c) concentration and ultrasound estimated fetal weight (EFW) were measured. For the assessment of fetal birthweight percentile INTERGROWTH-21st Chart was implemented. At the last follow up visit (Visit 5; postpartum) patients were reviewed for perinatal outcomes: weeks of gestation and route of birth, newborn weight and neonatal hypoglycaemic events.

As part of our study we analysed physical activity by daily footsteps measure with step counter app. After calculating daily steps, we divided participants into 4 groups—sedentary:  $< 5000$ ; low active: 5000–7500; somewhat active: 7500–10,000 or active:  $> 10,000$  steps.

We also evaluated patient's dietary habits and its modifications throughout pregnancy by using Eating Assessment Test (EAT) prepared by the Polish National Institute of Public Health–National Institute of Hygiene (Supplementary File 1). EAT contained a short questionnaire, with 20 items for diet assessment. Based on EAT, participants were assigned to one of four diet groups: good: 39–42; satisfactory: 30–38; demanding diet modification: 12–29 and not satisfactory:  $< 12$  points.

The primary outcome of the study was mean fasting and 1 h postprandial glycaemia during the first 28 days following GDM diagnosis. Additionally, we analysed variability pattern of glucose concentration inside the groups by using delta mean fasting and postprandial glucose concentration for each group, defined as difference between 3rd to 4th week mean glycaemia and 1st to 2nd week mean glycaemia. The secondary outcomes were maternal and neonatal outcomes, including: qualification to insulin therapy, insulin dosage, hypoglycaemic episodes (defined as glycaemia  $< 70$  mg/dl), HbA1c concentration, pregnancy weight gain, physical activity and diet modifications, fetal birthweight and percentile, incidence of fetal macrosomia and neonatal hypoglycaemia.

The detailed study protocol was already published in 2020 [18]. The study protocol was approved by Ethics Committee

at the Medical University of Warsaw (KB/50/2020) and trial was registered in ClinicalTrials.gov (registration number: NCT04422821). All women eligible for the study provided written informed consent prior to enrolment.

### Sample size calculation

We performed a two-sided power analysis (power of 80%, significance level of 5%) and estimated a sample size of 80 patients (40 patients for each group). The sample size was further increased to 100 patients based on estimated drop-out rate of 10% participants. For the estimation, we used results of a previous study comparing target glycaemic range between FGM and SMBG [19].

### Statistical analysis

The statistical analysis was carried out using STATA, version 17.0 (Stata Corporation, TX, USA) and GraphPad Prism v9 (GraphPad Software, CA, USA). Continuous variables were presented as means  $\pm$  standard deviation (SD) or medians  $\pm$  interquartile range (IQR) and categorical variables were presented as frequencies (%) by treatment group. Normal distribution of continuous variables was assessed using the Shapiro–Wilk’s test. For the analysis of continuous variables either Mann–Whitney U test or t-test were used and for categorical variables Fisher exact test was applied. For the correlation analysis, we used Pearson correlation coefficient. To estimate correlation between method of glycaemic control and perinatal outcomes we performed binary

logistic regression and presented results as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI). We performed linear regression to analyse relationship between glucose concentration and continuous perinatal outcomes. All statistical tests applied were two-sided. A *p*-value of less than 0.05 was a cut-off for significant difference.

## Results

Between March 2020 and October 2022, we recruited 100 patients that met the inclusion criteria. 50 patients were recruited to the study group, out of which 49 completed the study (one patient was excluded after recruitment process at the first follow up visit due to diagnosis of placenta praevia). 50 patients were allocated to the control group, with 50 women included in the statistical analysis. Maternal baseline characteristics did not differ significantly between the groups (Table 1).

### Primary outcome

There was no significant difference in mean (SD) fasting glucose concentration during the first 4 weeks following GDM diagnosis between the groups ( $p=0.437$ ), whereas the mean postprandial glycaemia differed significantly, with lower concentration in the control group ( $p=0.011$ ) (Table 2).

Delta mean glucose concentrations were significantly reduced in the study group in comparison to the control group, with lower delta fasting ( $-0.69$  mg/dl (7.89)

**Table 1** Maternal baseline demographic and clinical characteristics

	Study group ( <i>n</i> =49)	Control group ( <i>n</i> =50)	<i>p</i> -value
Maternal age (age), median (IQR)	33 (31–37)	32 (28–34)	<i>n</i> /s*** 0.08
BMI* before pregnancy (kg/m <sup>2</sup> ), median (IQR)	24.65 (21.65–27.24)	22.95 (20.80–26.03)	<i>n</i> /s 0.96
Multiparous, <i>n</i> (%)	26 (53%)	25 (50%)	<i>n</i> /s 0.31
Weeks of gestation at the recruitment visit (weeks), median (IQR)	27 (26–28)	27 (26–28)	<i>n</i> /s 0.81
OGTT**, fasting glycaemia (mg/dl), median (IQR)	87 (79–96.4)	92 (85–94)	<i>n</i> /s 0.47
1 h OGTT (mg/dl), median (IQR)	186 (156–196)	181.5 (149–189)	<i>n</i> /s 0.62
2 h OGTT (mg/dl), median (IQR)	143 (121–161)	138.5 (112–158)	<i>n</i> /s 0.70

\*BMI- Body mass index; \*\*OGTT–Oral glucose tolerance test; \*\*\* not significant

**Table 2** Glycaemic control in the first 4 weeks following inclusion to the study

	Study group ( <i>n</i> =49)	Control group ( <i>n</i> =50)	<i>p</i> -value
Mean fasting glycaemia during the first month (mg/dl), mean (SD)	86.71 (7.59)	85.10 (7.37)	<i>p</i> =0.437
Mean postprandial glycaemia during the first month (mg/dl), mean (SD)	113.94 (8.13)	109.52 (6.36)	<i>p</i> =0.011
Delta mean fasting glycaemia (mg/dl), mean (SD)	$-0.69$ (7.89)	2.52 (3.53)	<i>p</i> =0.027
Delta mean postprandial glycaemia (mg/dl), mean (SD)	$-1.01$ (7.62)	1.93 (4.79)	<i>p</i> =0.033



vs. 2.52 mg/dl (3.53;  $p=0.027$ )) and delta postprandial mean glycaemia ( $-1.01$  mg/dl (7.62) vs. 1.93 mg/dl (4.79;  $p=0.034$ )) in the FGM group in the third and fourth week following the inclusion to the study (Fig. 1).

### Secondary outcomes

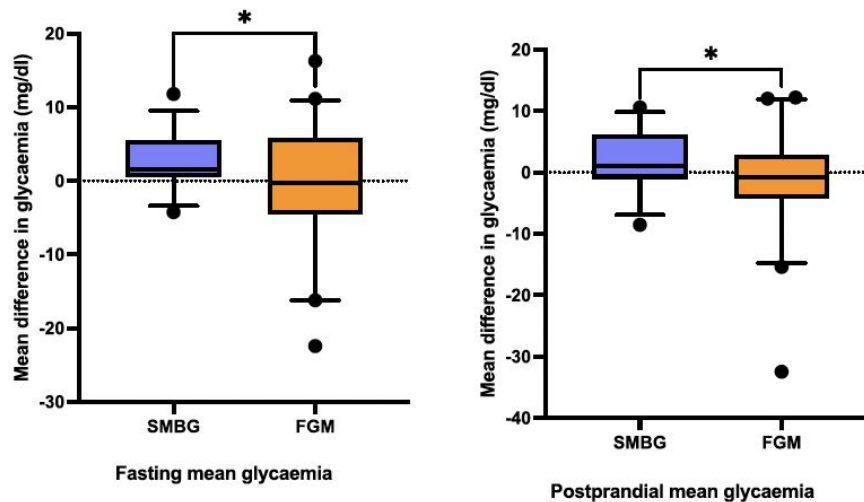
FGM enabled to reveal all nocturnal hypoglycaemic events during the first month of the study in the study group (mean incidence of 15 events/month). In 6 out of 49 patients (12.24%) we recorded one episode of hypoglycaemic event level 2 (glucose concentration less than 54 mg/dl). We were not able to compare it with the control group, as participants from the control group measured glucose concentration only once between 2:00 and 4:00 at night. Therefore, in the control group the mean incidence of nocturnal hypoglycaemic events was 2 events per month, but the result was not comparable with the FGM group.

We analysed HbA1c concentration at the 1st, 3rd and 4th visit and found no significant difference between the groups (Supplementary Appendix 1). Delta HbA1c concentration, defined as difference between HbA1c measured between 34–36 weeks of gestation and HbA1c measured at the recruitment visit also did not differ significantly between the groups ( $\Delta$ HbA1c for SMBG group was 0.1% ( $-0.1$ – $0.2$ ) and for FGM group 0.05% ( $-0.2$ – $0.2$ ),  $p$ -value 0.546). There were also no significant differences between

the groups regarding qualification to insulin therapy (32% from the control group vs. 30.61% from the study group; OR 1.09, 95% CI 0.47–2.57). Long-acting insulin dosage at the follow up visit between 34–36 weeks of gestation did not differ between the groups ( $p=0.199$ ) (Supplementary Appendix 1). One participant from the control group (2%), whereas three participants from the study group (6.12%) demanded short-acting insulin therapy.

We found no significant difference in incidence of caesarean section (OR 0.84, 95% CI 0.38–1.87) and weeks of gestation at birth between the groups ( $p=0.872$ ). There was significantly higher incidence of fetal macrosomia  $\geq 4000$  g in the SMBG group (20% vs. 4.08%, OR 5.62, 95% CI 1.16–27.22); large for gestational age neonates (defined as birthweight  $> 90$  percentile) and neonatal hypoglycaemia also appeared more often in the control group, but the differences were not statistically significant (OR 2.38, 95% CI 0.69–8.22, and OR 1.29, 95% CI 0.50–3.28 respectively). Median birthweight percentiles (INTERGROWTH-21st standards) did not differ significantly between the groups ( $p=0.697$ ).

Logistic regression did not reveal strong association between mean glycaemia during the first month and incidence of neonatal hypoglycaemia, with OR 0.96 (95% CI 0.88–1.05) for fasting mean glycaemia and OR 0.99 (95% CI 0.91–1.08) for postprandial mean glycaemia, respectively. However, postprandial glucose concentration was correlated



**Fig. 1** Mean difference in glycaemia between 14–28 and 1–13 days following GDM diagnosis On the left: Mean difference in fasting glycaemia between 14–28 and 1–13 days following GDM diagnosis. On the right: Mean difference in postprandial glycaemia between 14–28

and 1–13 days following GDM diagnosis. Abbreviations: GDM: gestational diabetes mellitus. SMBG: self-monitoring of blood glucose. FGM: flash glucose monitoring

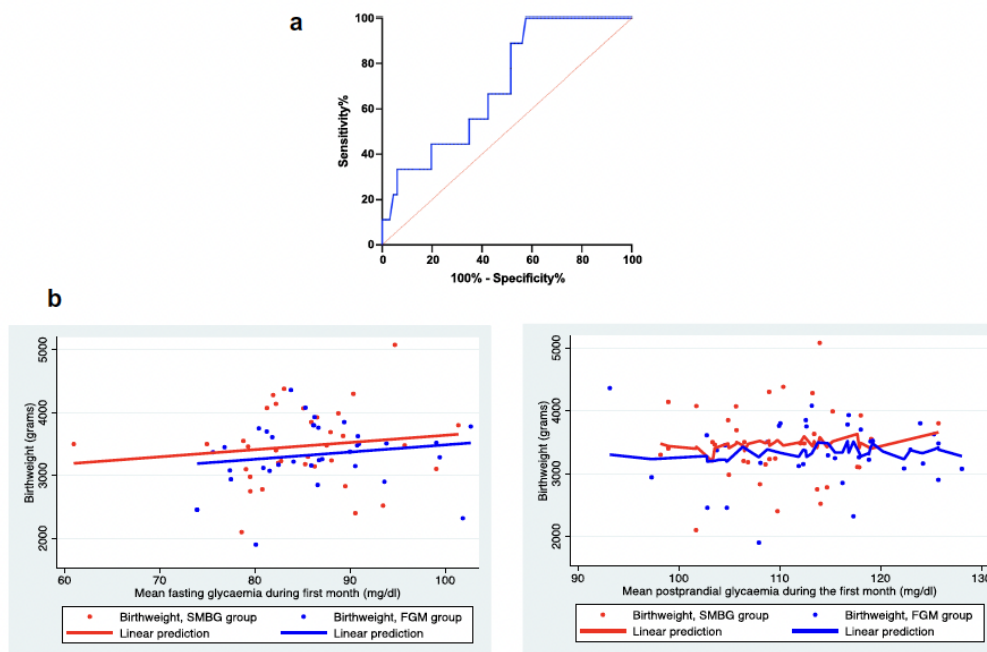
with the incidence of fetal macrosomia (ROC AUC 0.704, 95% CI 0.546–0.862) (Fig. 2A).

We used Pearson's correlation to analyse, whether mean glucose concentration during the first month of the study was correlated with birthweight, but we found no strong relationship between either fasting mean glycaemia ( $r=0.118$ ,  $p=0.307$ ) or postprandial mean glycaemia ( $r=0-0.010$ ,  $p=0.931$ ) and newborn weight. A linear regression established, that both fasting and postprandial mean glycaemia could not significantly predict the fetal birthweight ( $F(1, 75)=0.01$ ,  $p=0.307$  and  $F(1, 75)=0.01$ ,  $p=0.93$ , respectively) (Fig. 2B).

Gestational weight gain, defined as difference between weight at the 3rd follow up visit and weight at the recruitment visit, did not differ significantly between the groups ( $p=0.682$ ) (Supplementary Appendix 1). We also analysed physical activity based on daily steps and allocation to the four groups. At the follow up visit between 34–36 weeks of

gestation 22 participants from the control group (44%) and 16 participants from the study group (32.65%) were allocated to the sedentary group (< 5000 steps/day), whereas 13 patients from the SMBG group and 7 from the FGM group to the somewhat active or active group (at least 7500 steps/day). There was no significant difference in allocation to the physical activity groups between the study and the control group ( $p=0.302$ ).

The study group more frequently modified their diet habits, when compared to the control group. Median (IQR) EAT score did not differ at the recruitment visit (34 points (28–36) for FGM compared to 33 points (28–35) for SMBG,  $p=0.372$ ), but between 34 and 36 weeks of gestation was significantly higher in the study group (37 points (34–39) vs. 34 points (33–37),  $p=0.017$ ). In FGM group we collected additional data about time in range (TIR) (marker showing glycaemic variability), with the median (IQR) of 96% (92–98%).



**Fig. 2** Relationship between glycaemia during the first month of the study and birthweight **A** ROC curve for association between postprandial glucose concentration and fetal macrosomia. **B** Linear regression for relationship between: fasting glycaemia during the first

month of the study and birthweight (on the left), and postprandial glycaemia during the first month of the study and birthweight (on the right). Abbreviations: ROC: receiver operating characteristic curve



## Discussion

Our study revealed, that FGM might improve glycaemic control, when compared to SMBG. Although mean glycaemia did not differ significantly between the groups, and when separately analysed, postprandial glycaemia was significantly lower in the control group, glycaemia through the first month of the study improved more significantly in the study group (delta mean glucose concentration showed a pattern of decreasing changes in glycaemia in FGM group). As in previous studies on pre-gestational diabetes population, we found that FGM system led to strict glycaemic control, that consequently decreased mean fasting and postprandial glycaemias at follow up visits.

FLAMINGO revealed, that FGM had an impact on decreasing incidence of fetal macrosomia (birthweight > 4000 g) in GDM patients. It is consistent with the randomised controlled trial (RCT) by Murphy et al., evaluating effectiveness of CGM in pregnant women with type 1 and 2 diabetes [11]. LGA incidence was also lower in FGM group; however, the result was not statistically significant. In our RCT we found no significant difference in birthweight percentile between the groups. This outcome disagrees with the recent meta-analysis about CGM in pregnancy complicated with GDM, that found significantly lower birthweight in CGM group, compared to SMBG group [20]. Furthermore, this is contradictory outcome to the FLAMINGO result of lower macrosomia incidence in FGM group; the potential reason might be wide upper and lower limit for birthweight in both groups, that led to heterogeneous birth data included in our study and therefore non-significantly lower birthweight and percentile in the FGM group.

The CONCEPT trial provided evidence that CGM led to clinically significant reduction in neonatal hypoglycaemia and NICU (neonatal intensive care unit) admission incidence [12]. However, we found no significant difference between FGM and SMBG group in incidence of hypoglycaemic event in newborns. As none of our patients was admitted to NICU, we could not compare it with available studies.

We found higher detection rate of hypoglycaemia in FGM group; however, these hypoglycaemic events were in most cases qualified as mild and none of them were symptomatic. As presented in previous studies continuous glucose monitoring detects masked hypoglycaemic events in pregnancy, that if qualified as mild, are clinically non-significant [21].

Interestingly, we found, that the study group was more prone to modify their diet habits, compared to the control group; however, it had no impact on gestational weight gain and qualification to insulin therapy. Our data differ from the previous studies, in which these outcomes were improved, when CGM systems were used [22, 23].

Our study has several strengths. To our knowledge, this is the first study with such a long assessment of glycaemia with FGM system in gestational diabetes mellitus. The data were derived from a randomised controlled trial, that diminishes the risk of bias that might be the consequence of the recruitment process. Furthermore, the baseline characteristics of the participants did not differ significantly between the groups and therefore adjustments had no significant impact on the analysed outcomes. All the additional results, including diet modifications, physical activity, were assessed using standardised tools. For the control group, we used one type of glucose meters to diminish the influence of different types of devices on primary outcome [24].

We also acknowledge some limitations. In FLAMINGO trial, the analysed time-period of glycaemic control was only 4 weeks, and therefore did not include glycaemic fluctuations occurring after the first month from GDM diagnosis till birth. Additionally, the EAT questionnaire was filled in by the patients and the diet scheme was not unified for all participants, that might produce the risk of bias.

## Conclusions

In summary, FGM application resulted in significantly better improvement in glycaemic control in the 3rd and 4th week of the study. FGM led to higher EAT score, that might indicate better diet modifications after GDM diagnosis; however, it had no impact on lifestyle interventions including gestational weight gain, qualification to insulin therapy or dosage of insulin. FGM significantly decreased incidence of fetal macrosomia, but had no significant impact on birthweight percentile or neonatal hypoglycaemia incidence. Therefore, further studies are needed to analyse the impact of FGM on improving perinatal outcomes in GDM-complicated pregnancies.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02091-2>.

**Acknowledgements** Thank you to our colleagues from the 1st Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University of Warsaw for helping us in the recruitment process.

**Authors' contributions** AM, PJS, BW and DBO conceived and planned the study. AM, PJS, JT, IR, MW and DBO recruited the participants to the study. AM, PJS, JT and DBO conducted the study and collected essential data. AM analysed data. AM, PJS and DBO drafted the manuscript. PJS and DBO revised the manuscript. All authors have contributed to refinement of the study protocol and have approved the final manuscript.

**Funding** This study did not receive any funding from the public or commercial sector.

## Declarations

**Conflict of Interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

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

## References

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW et al (2018) IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 138:271–281
2. Group HSCR, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarind U et al (2008) Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358(19):1991–2002
3. Alberico S, Montico M, Barresi V, Monasta L, Businelli C, Soini V et al (2014) The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study. *BMC Pregnancy Childbirth* 14:23
4. Landon MB, Mele L, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B et al (2011) The relationship between maternal glycaemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 117(2 Pt 1):218–224
5. Chehab RF, Ferrara A, Greenberg MB, Ngo AL, Feng J, Zhu Y (2022) Glycemic control trajectories and risk of perinatal complications among individuals with gestational diabetes. *JAMA Netw Open* 5(9):e2233955
6. Poston L, Bell R, Croker H, Flynn AC, Godfrey KM, Goff L et al (2015) Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(10):767–777
7. American Diabetes Association (2020) 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes care*, 43(Suppl 1), S183–S192
8. Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer A (2018) Accuracy, user acceptability, and safety evaluation for the freestyle libre flash glucose monitoring system when used by pregnant women with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 20(3):180–188
9. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, Landau Z, Ganz T, Yanuv I et al (2019) Effect of flash glucose monitoring technology on glycemic control and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 42(7):1178–1184
10. Nathanson D, Svensson AM, Miftaraj M, Franzen S, Bolinder J, Eeg-Olofsson K (2021) Effect of flash glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: a nationwide, longitudinal observational study of 14,372 flash users compared with 7691 glucose sensor naive controls. *Diabetologia* 64(7):1595–1603
11. Wada E, Onoue T, Kobayashi T, Handa T, Hayase A, Ito M et al (2020) Flash glucose monitoring helps achieve better glycemic control than conventional self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 8(1):e001115
12. Murphy HR, Rayman G, Duffield K, Lewis KS, Kelly S, Johal B et al (2007) Changes in the glycemic profiles of women with type 1 and type 2 diabetes during pregnancy. *Diabetes Care* 30(11):2785–2791
13. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF et al (2017) Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 390(10110):2347–2359
14. Yu F, Lv L, Liang Z, Wang Y, Wen J, Lin X et al (2014) Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 99(12):4674–4682
15. Paramasivam SS, Chinna K, Singh AKK, Ratnasingham J, Ibrahim L, Lim LL et al (2018) Continuous glucose monitoring results in lower HbA(1c) in Malaysian women with insulin-treated gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 35(8):1118–1129
16. Chen R, Yogeve Y, Ben-Haroush A, Jovanovic L, Hod M, Phillip M (2003) Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 14(4):256–260
17. WHO (2014) Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract* 103(3):341–363
18. Majewska A, Stanirowski P, Wielgos M, Bomba-Opon D (2021) Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 11(3):e041486
19. Costa D, Lourenco J, Monteiro AM, Castro B, Oliveira P, Tinoco MC et al (2020) Clinical performance of flash glucose monitoring system in patients with liver cirrhosis and diabetes mellitus. *Sci Rep* 10(1):7460
20. Garcia-Moreno RM, Benitez-Valderrama P, Barquiel B, Gonzalez Perez-de-Villar N, Hillman N, Lora Pablos D et al (2022) Efficacy of continuous glucose monitoring on maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med* 39(1):e14703
21. Naik D, Hesarghatta Shyamasunder A, Doddabelavangala Mruthyunjaya M, Gupta Patil R, Paul TV, Christina F et al (2017) Masked hypoglycemia in pregnancy. *J Diabetes* 9(8):778–786
22. Zhang X, Jiang D, Wang X (2021) The effects of the instantaneous scanning glucose monitoring system on hypoglycemia, weight gain, and health behaviors in patients with gestational diabetes: a randomised trial. *Ann Palliat Med* 10(5):5714–5720
23. Wei Q, Sun Z, Yang Y, Yu H, Ding H, Wang S (2016) Effect of a CGMS and SMBG on maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Sci Rep* 6:19920
24. Zaharieva DP, Teng JH, Ong ML, Lee MH, Paldus B, Jackson L et al (2020) Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose to assess glycemia in gestational diabetes. *Diabetes Technol Ther* 22(11):822–827

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





## Correction: Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus (FLAMINGO): a randomised controlled trial

Agata Majewska<sup>1,2</sup> · Paweł Jan Stanirowski<sup>1,2</sup> · Jacek Tatur<sup>1</sup> · Barbara Wojda<sup>3</sup> · Iwona Radosz<sup>1</sup> · Mirosław Wielgos<sup>4</sup> · Dorota Agata Bomba-Opon<sup>5</sup>

Published online: 10 August 2023  
© Springer-Verlag Italia S.r.l., part of Springer Nature 2023

### Correction to: Acta Diabetologica

<https://doi.org/10.1007/s00592-023-02091-2>

Author would like to correct below error to their publication.

In Materials and methods section, first paragraph line 9 should read as “.....concentration 153–199 mg/dl [17].”

The original article has been corrected.

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

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

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long

---

The original article can be found online at <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02091-2>.

✉ Agata Majewska  
majewska.agata@gmail.com

<sup>1</sup> 1st Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University of Warsaw, Starynkiewicza Square 1/3, 02-015 Warsaw, Poland

<sup>2</sup> Polish Society of Gynecologists and Obstetricians, Club 35, 02-677 Warsaw, Poland

<sup>3</sup> Department of Nutrition and Nutritional Value of Food, National Institute of Public Health NIH-National Research Institute, Chocimska St. 24, 00-791 Warsaw, Poland

<sup>4</sup> Lazarski University, Warsaw, Poland

<sup>5</sup> Collegium Medicum Jan Kochanowski University of Kielce, Kielce, Poland

Systematic Review

# Efficacy of Continuous Glucose Monitoring on Glycaemic Control in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus—A Systematic Review

Agata Majewska <sup>\*</sup>, Paweł Jan Stanirowski, Mirosław Wielgoś and Dorota Bomba-Opoń

1st Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University of Warsaw, 02-015 Warsaw, Poland; stanirowski@gmail.com (P.J.S.); miroslaw.wielgos@wum.edu.pl (M.W.); dorota.bomba-opon@wum.edu.pl (D.B.-O.)

\* Correspondence: majewska.agata@gmail.com

**Abstract:** Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the most common complications of pregnancy, affecting up to 14% of pregnant women. The population of patients with risk factors of GDM is increasing; thus, it is essential to improve management of this condition. One of the key factors affecting perinatal outcomes in GDM is glycaemic control. Until recently, glucose monitoring was only available with self-monitoring of blood glucose (SMBG). However, nowadays, there is a new method, continuous glucose monitoring (CGM), which has been shown to be safe in pregnancy. Since proper glycaemia assessment has been shown to affect perinatal outcomes, we decided to perform a systematic review to analyse the role of CGM in glycaemic control in GDM. We conducted a web search of the MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Scopus, and Web of Science databases according to the PRISMA guidelines. The web search was performed by two independent researchers and resulted in 14 articles included in the systematic review. The study protocol was registered in the PROSPERO database with registration number CRD42021289883. The main outcome of the systematic review was determining that, when compared, CGM played an important role in better glycaemic control than SMBG. Furthermore, glycaemic control with CGM improved qualification for insulin therapy. However, most of the articles did not reveal CGM's role in improving neonatal outcomes. Therefore, more studies are needed to analyse the role of CGM in affecting perinatal outcomes in GDM.

**Keywords:** gestational diabetes mellitus; continuous glucose monitoring; self-monitoring of blood glucose; hyperglycaemia; hypoglycaemia



**Citation:** Majewska, A.; Stanirowski, P.J.; Wielgoś, M.; Bomba-Opoń, D. Efficacy of Continuous Glucose Monitoring on Glycaemic Control in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus—A Systematic Review. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2932. <https://doi.org/10.3390/jcm11102932>

Academic Editor: Rinat Gabbay-Benziv

Received: 29 March 2022

Accepted: 20 May 2022

Published: 23 May 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Gestational diabetes mellitus (GDM) is the most common complication of pregnancy, with an incidence rate of up to 14% of all pregnant women [1]. Over a long period of time, it was defined as any degree of glucose intolerance with the onset or first recognition during pregnancy [2,3]. However, now it is debated whether this definition is appropriate due to its limitations, including imprecise information about diagnostic thresholds for GDM [4]. The population of patients with risk factors for GDM is continuously increasing, thus, it is essential to improve the management of GDM [5]. It is believed that glycaemic control plays a major role in the proper treatment of GDM [6,7]. Until recently glycaemic control in GDM was mainly based on the self-monitoring of blood glucose (SMBG) [8]. However, the main inconveniences of this method are multiple finger-pricking for a single glycaemia measurement and intermittent checking of glucose levels, which might lead to poor patient compliance [9]. Recently, a new method for glycaemic control was introduced, namely, continuous glucose monitoring (CGM) [10]. The method uses a subcutaneous sensor to collect the glycaemia results. The main benefit of CGM is that, after insertion, the system analyses the actual glycaemia constantly without any additional invasive

procedure [11]. An important advantage of CGM is the evaluation of time the patient spends in normoglycaemia. It is called time-in-range, and it is defined as the percentage of time in which glycaemia is in reference range [12]. It is believed that time-in-range is a more accurate outcome to assess the patient's compliance.

There are ongoing debates about what type of glycaemia measurement method is the most effective for pregnant women diagnosed with GDM. It is hypothesized that CGM is superior to SMBG, but due to the high price of the device and a lack of reimbursement for GDM in many countries, it is not used as the method of choice [7,8].

The aim of this systematic review is to assess the efficacy of continuous glucose monitoring on glycaemic control in pregnant women with GDM. In addition, this review will focus on the need for pharmacological treatment and perinatal outcomes in the population of patients using CGM.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Search Strategy and Selection Criteria

We conducted a systematic web search in the MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Scopus, and Web of Science databases according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. The systematic review has been registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) registry (CRD42021289883). The keywords utilized for the research were: continuous glucose monitoring, flash glucose monitoring, and gestational diabetes mellitus. The time frame of the research was from database inception date to November 2021. The inclusion criteria were: randomized controlled trials and observational studies, and human studies in English. The exclusion criteria were types of studies other than the inclusion criteria, animal studies, and studies in different languages than English (Table 1).

**Table 1.** Inclusion and exclusion criteria for the systematic review.

Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Randomized controlled trials and observational studies	Case reports, review articles, editorial comments
Human studies Studies in English	Animal studies Studies in different languages than English

Following the initial screening, publications were analysed further by title and abstract to exclude studies that did not meet the inclusion criteria. After initial selection, the remaining full articles were screened to assess the final number of eligible publications included to the systematic review. Two of the authors independently evaluated all retrieved studies against the eligibility criteria and, in cases of differing opinion, the publication was discussed with the third author.

Due to heterogeneity in terms of continuous glucose monitoring devices, study duration, and number of patients among the included articles, no meta-analysis was performed.

### 2.2. Data Analysis

Data were extracted independently by two researchers. The following data were extracted: type of article, year of publication, type of continuous glucose monitoring, number of patients included in the study, fasting, postprandial and nocturnal glycaemia, time in range, qualification for insulin therapy, incidence of severe nocturnal hypoglycaemia, glycosylated haemoglobin concentration (HbA1c), gestational weight gain, newborn birth weight, and other neonatal outcomes.



### 2.3. Outcomes

The main outcome was glycaemic control (fasting, postprandial and nocturnal glycaemia). Several secondary outcomes were also investigated, including: qualification to insulin therapy, incidence of severe nocturnal hypoglycaemia, HbA1c, gestational weight gain, newborn birth weight, and other neonatal outcomes.

### 3. Results

A total of 435 articles were identified through a systematic review of the literature (Figure 1).

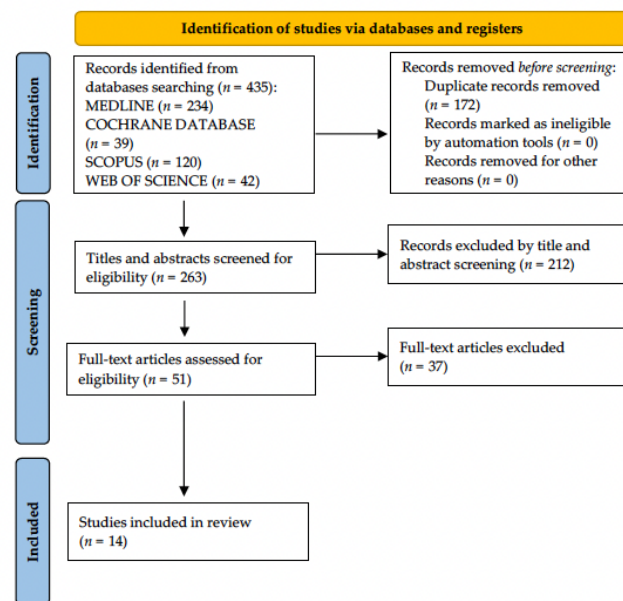


Figure 1. PRISMA flow diagram.

After initial screening, 172 duplicates were excluded and 263 titles and abstracts were screened further for eligibility criteria, leaving a total of 51 full-text publications. Review of the full-text articles resulted in 37 studies being excluded from further assessment. A total of 14 remaining publications were included in the final analysis of this systematic review (Table 2).

Table 2. Characteristics of studies included in the systematic review.

Study ID	Study Design	Study Population	Type of CGM	Duration of CGM Usage	Outcome	Results
Paramasivam S et al. [6]	RCT*	57 GDM patients	iPro™ 2 Medtronic	6 days	Incidence of hypoglycaemia, insulin therapy, maternal and neonatal outcomes	Higher detection of hypoglycaemia in CGM group; no difference in other outcomes
Afandi B et al. [7]	Prospective observational study	25 GDM patients	iPro™ 2 Medtronic	5 days	Incidence of hyper- and hypoglycaemia, HbA1c level, qualification to insulin therapy	Lower incidence of hyperglycaemia and higher detection of hypoglycaemia in CGM group

Table 2. Cont.

Study ID	Study Design	Study Population	Type of CGM	Duration of CGM Usage	Outcome	Results
Márquez-Pardo S et al. [8]	Prospective observational study	77 GDM patients	iPro™ 2 Medtronic	6 days	Incidence of hyperglycaemia, qualification to insulin therapy	Higher detection of hyperglycaemia, more qualification to insulin therapy in CGM group
Chen R et al. [9]	Prospective observational study	57 GDM patients	Medtronic MiniMed	72 h	Incidence of postprandial hyperglycaemia and nocturnal hypoglycaemia; HbA1c level	Higher detection of nocturnal hypoglycaemia and postprandial hyperglycaemia in CGM group, no difference in HbA1c level between the groups
Lane AF et al. [11]	RCT	40 GDM patients	Medtronic MiniMed/iPro™ 2 Medtronic	28 days	Incidence of hyper- and hypoglycaemia, time in range, HbA1c level, maternal and neonatal outcomes	No difference between the groups
Yu F et al. [12]	Prospective cohort study	340 GDM patients	Medtronic MiniMed	72 h a week for 5 weeks	Glycaemia control, insulin therapy, maternal and neonatal outcomes	Shorter durations of hyper- and hypoglycaemia, more patients qualified to insulin therapy in CGM group; less incidence of LGA *, neonatal hypoglycaemia and hyperbilirubinemia in CGM group
Cypryk K et al. [13]	Prospective observational study	12 GDM patients, 7 patients non-GDM	Medtronic MiniMed	72 h	Glycaemia control	No difference between the groups
Zhang X et al. [14]	RCT	110 GDM patients	ISGMS * (Abbott Diabetes Care)	14 days	Incidence of hypoglycaemia, gestational weight gain, health behaviour patterns	Lower gestational weight gain, better health behaviour patterns and lower incidence of hypoglycaemia in CGM group
Buhling KJ et al. [15]	Prospective observational study	63 GDM, 17 IGT, 24 non-GDM, 9 non-pregnant patients	Medtronic MiniMed	72 h	Glycaemia control, neonatal outcomes	Higher detection of hyperglycaemia in CGM group, no difference in other outcomes between the groups
Zaharieva D et al. [16]	Prospective Observational Study	90 GDM patients	iPRO Medtronic	7 days	Incidence of hyperglycaemia	Higher detection of hyperglycaemia in CGM group
Alfadhli E et al. [17]	RCT	130 GDM patients	Guardian® RT-CGMS MiniMed	3–7 days	Fasting and postprandial glycaemia, HbA1c level, insulin therapy, maternal and neonatal outcomes	No difference between the groups

Table 2. Cont.

Study ID	Study Design	Study Population	Type of CGM	Duration of CGM Usage	Outcome	Results
Kestila K et al. [18]	RCT	73 GDM patients	Medtronic MiniMed	Mean 47.4 h	Insulin therapy, maternal and neonatal outcomes	Higher number of patients qualified for insulin therapy in CGM group; no difference in maternal and neonatal outcomes between the groups
Yogev Y et al. [19]	Prospective observational study	6 PGDM, 2 GDM patients,	Medtronic MiniMed	72 h	Glycaemia, HbA1c level, insulin therapy, maternal and neonatal outcomes	Higher detection of nocturnal hypoglycaemia and postprandial hyperglycaemia, better modification of insulin therapy in CGM group; no difference in other outcomes between the groups
Wei Q et al. [20]	RCT	106 GDM patients	Medtronic MiniMed	48–72 h	Glycaemia, HbA1c level, insulin therapy, maternal and neonatal outcomes	Higher number of patients qualified to insulin therapy, better detection of nocturnal hypoglycaemia and postprandial hyperglycaemia, less gestational weight gain in CGM group; No difference in other outcomes between the groups

\* RCT = Randomised controlled trial; LGA = large for gestational age; ISGMS: instantaneous scanning glucose monitoring system.

### 3.1. Glycaemic Control

#### 3.1.1. Hyperglycaemia

In five studies, it was found that CGM is better at detecting episodes of hyperglycaemia as compared to SMBG [7,9,12,15,16]. In two studies, it was found that CGM detected more hyperglycaemic events than SMBG [9,15]. However, Afandi et al. demonstrated that the incidence rate of hyperglycaemia in all patients included in the study reached 5.65% using CGM versus 14.2% using SMBG ( $p < 0.05$ ) [7]. The incidence of hyperglycaemia above 180 mg/dL in the CGM and SMBG groups was estimated to be <1.0% and 2% of all readings, respectively ( $p < 0.05$ ). In another prospective study, hyperglycaemic events were analysed further, and the result was that, in the CGM group, the duration of time spent in hyperglycaemia was shorter than in the SMBG group [12]. One study found that CGM is a better detector of nocturnal hyperglycaemia than SMBG [16]. On the other hand, three studies described no statistical difference between the SMBG and CGM groups in detecting glycaemia above the reference range [11,13,17].

#### 3.1.2. Hypoglycaemia

We found eight articles about incidences of hypoglycaemia [6,7,9,11–15]. In most studies, the outcome was that CGM detects a higher number of hypoglycaemia episodes than SMBG [6,7,9,15]. It played an especially significant role in pregnant women qualified for insulin therapy [9,19]. Chen et al. underlined CGM's role in especially detecting nocturnal hypoglycaemia in patients requiring pharmacological treatment [9].



Table 2. Cont.

Study ID	Study Design	Study Population	Type of CGM	Duration of CGM Usage	Outcome	Results
Kestila K et al. [18]	RCT	73 GDM patients	Medtronic MiniMed	Mean 47.4 h	Insulin therapy, maternal and neonatal outcomes	Higher number of patients qualified for insulin therapy in CGM group; no difference in maternal and neonatal outcomes between the groups
Yogev Y et al. [19]	Prospective observational study	6 PGDM, 2 GDM patients,	Medtronic MiniMed	72 h	Glycaemia, HbA1c level, insulin therapy, maternal and neonatal outcomes	Higher detection of nocturnal hypoglycaemia and postprandial hyperglycaemia, better modification of insulin therapy in CGM group; no difference in other outcomes between the groups
Wei Q et al. [20]	RCT	106 GDM patients	Medtronic MiniMed	48–72 h	Glycaemia, HbA1c level, insulin therapy, maternal and neonatal outcomes	Higher number of patients qualified to insulin therapy, better detection of nocturnal hypoglycaemia and postprandial hyperglycaemia, less gestational weight gain in CGM group; No difference in other outcomes between the groups

\* RCT = Randomised controlled trial; LGA = large for gestational age; ISGMS: instantaneous scanning glucose monitoring system.

### 3.1. Glycaemic Control

#### 3.1.1. Hyperglycaemia

In five studies, it was found that CGM is better at detecting episodes of hyperglycaemia as compared to SMBG [7,9,12,15,16]. In two studies, it was found that CGM detected more hyperglycaemic events than SMBG [9,15]. However, Afandi et al. demonstrated that the incidence rate of hyperglycaemia in all patients included in the study reached 5.65% using CGM versus 14.2% using SMBG ( $p < 0.05$ ) [7]. The incidence of hyperglycaemia above 180 mg/dL in the CGM and SMBG groups was estimated to be <1.0% and 2% of all readings, respectively ( $p < 0.05$ ). In another prospective study, hyperglycaemic events were analysed further, and the result was that, in the CGM group, the duration of time spent in hyperglycaemia was shorter than in the SMBG group [12]. One study found that CGM is a better detector of nocturnal hyperglycaemia than SMBG [16]. On the other hand, three studies described no statistical difference between the SMBG and CGM groups in detecting glycaemia above the reference range [11,13,17].

#### 3.1.2. Hypoglycaemia

We found eight articles about incidences of hypoglycaemia [6,7,9,11–15]. In most studies, the outcome was that CGM detects a higher number of hypoglycaemia episodes than SMBG [6,7,9,15]. It played an especially significant role in pregnant women qualified for insulin therapy [9,19]. Chen et al. underlined CGM's role in especially detecting nocturnal hypoglycaemia in patients requiring pharmacological treatment [9].

There was only one study, by Zhang et al., that calculated a significantly lower number of patients with hypoglycaemic events in the CGM group (overall, 3 patients with hypoglycaemic episodes (5.45%) in CGM versus 12 patients (21.82%) in SMBG group;  $\chi^2 = 6.253$ ,  $p = 0.012$ ) [13]. Yu et al. analysed hypoglycaemia further and showed significant difference in the duration of time spent in hypoglycaemia, with lower results in the CGM group [12].

### 3.2. Insulin Therapy

Five studies analysed how qualification to insulin therapy differs between the CGM and SMBG groups [6,8,18–20]. In three of them, it was noted that CGM is a better predictor for the initiation of antihyperglycaemic treatment [8,18,20]. Kestilä et al. found that using SMBG only leads to underestimation of the actual number of patients requiring insulin therapy [18]. In another study, it was also confirmed that CGM detects a higher number of patients who should be qualified for pharmacological treatment [8].

Two studies analysed whether CGM has an impact on insulin dosage. Paramasivan et al. conducted a randomised, controlled trial and revealed that the total insulin requirement was higher in the CGM group throughout pregnancy; however, there was no significant difference in the insulin dosage between the groups (CGM vs. control:  $16.2 \pm 6.4$  vs.  $11.8 \pm 13.6$  units,  $p = 0.314$ ) [6]. An interesting outcome was demonstrated in the study by Yogev et al.; namely, the CGM group demanded 33% less long and intermediate-acting insulin, while, simultaneously, having higher (mean 20%) postprandial morning and afternoon insulin doses than the SMBG group [19].

### 3.3. HbA1c

HbA1c levels were analysed in six studies [5,8,10,16,18,19]. A randomized, controlled trial assessing HbA1c results in patients with GDM treated with insulin revealed significantly lower HbA1c concentration in the CGM group (CGM group:  $5.2 \pm 0.4\%$  vs. SMBG group:  $5.6 \pm 0.6\%$ ,  $p < 0.006$ ) [6]. Furthermore, in the CGM group, HbA1c remained unchanged, in contrast to SMBG group, in which HbA1c levels increased over the course of pregnancy. Despite the above-mentioned results in five other studies, no significant differences in HbA1c concentration between CGM and SMBG groups were observed [9,11,17,19,20].

### 3.4. Gestational Weight Gain

Gestational weight gain was analysed in three publications [14,18,20]. Two of them revealed a significantly lower increase in weight gain in the CGM group [14,20]. In addition, there was less incidence of excessive weight gain in the group using continuous glucose monitoring [14,20]. Nevertheless, the third publication, by Kestilä et al., did not confirm the impact of CGM on gestational weight gain [18].

### 3.5. Neonatal Outcomes

Seven studies compared neonatal outcomes, and the results are not conclusive [6,11–13,17,18,20]. In the study by Paramasivan et al., no significant difference in newborn weight between the CGM and SMBG groups was noted (CGM:  $2842.4 \text{ g} \pm 448.6$  vs. SMBG:  $2976.0 \text{ g} \pm 473.5$ ;  $p = 0.311$ ) [6]. Another two prospective studies confirmed their result [18,20]. In the study by Kestilä et al., the incidence of macrosomia was similar in both groups ( $p = 0.33$ ) [18]. In contrast, Yu F et al. observed significantly lower neonatal weight in the CGM group (an average difference of 207 g;  $p < 0.001$ ) and higher incidence of macrosomia or LGA in the SMBG group ( $p < 0.05$ ) [12]. The authors also analysed other neonatal outcomes, but the results were inconclusive. There was a significantly lower incidence of neonatal hypoglycaemia and hyperbilirubinemia in the CGM group; however, NICU admission rates did not differ between the groups [12]. In four other studies, the authors showed no differences in any analysed neonatal outcomes [11,17,18,20].

#### 4. Discussion

In this systematic review, we aimed to assess the efficacy of CGM on glycaemic control in GDM. Overall, the results of our review provide clear evidence for the superiority of CGM over SMBG in dysglycaemia assessment. In the majority of studies, it was shown that, in the CGM group, there was a better detection of dysglycaemia than in the SMBG group [6,7,9,12,15]. However, few studies did not confirm the statistical difference between those two methods [11,13,17]. The difference in outcomes might be the consequence of different methodologies used in the studies, including the number of patients recruited or study duration (for example, too short a period of time to reveal a statistical difference between the groups).

An interesting outcome analysed in the review was the role of CGM in detecting nocturnal hypoglycaemia. In four studies, CGM performed better in the assessment of hypoglycaemic events [6,7,9,16]. Yu et al. revealed that CGM shortens the time spent in hypoglycaemia as compared to SMBG [12]. Moreover, the authors observed that CGM had an impact on diet control, weight monitoring and appropriate exercise. Thus, shorter time spent in hypoglycaemia was correlated with better health behaviour patterns and patient compliance. Overall, it is believed that improved nocturnal hypoglycaemia detection by CGM might have implications for better modification of GDM treatment, not only better qualification for insulin therapy, but also diet modifications [6,12]. It might play a particular role for patients requiring pharmacological treatment.

HbA1c levels, widely used as an assessment tool for patients with diabetes compliance, did not differ between the groups in almost all analysed articles [11,19,20]. Only one study noted the role of CGM in improving HbA1c levels throughout pregnancy [6]. Consequently, these outcomes might confirm that HbA1c is not the most reliable parameter used for gestational diabetes management.

Regarding insulin therapy, almost all studies demonstrated CGM's superiority over SMBG in predicting adequate antihyperglycaemic treatment [8,18–20]. Continuous glucose monitoring not only enabled better qualifications of patients for insulin therapy, but also had an impact on dose modification. CGM improved adjustments in the insulin dosage that, in consequence, could minimize complications associated with improper treatment [20].

Regarding neonatal outcomes, in most of the included studies, there was no statistical difference between the CGM and SMBG groups [6,18,20]. Only one study, including over 300 patients, revealed a significantly lower incidence of LGA and lower birth weight in the CGM than in the SMBG group [12]. As a result, further studies need to be conducted to elucidate whether lack of differences in neonatal outcomes may be a consequence of methodological shortcomings. It seems likely that if continuous glucose monitoring better detects dysglycaemia and improves pharmacological treatment, it should have an impact on neonatal outcomes.

A few studies revealed the role of CGM in improving health behaviour patterns [14,20]. Zhang et al. noted its role, especially with regard to lower gestational weight gain compared to the SMBG group [14]. However, there is limited data available in other analysed studies about this maternal outcome. The possible cause of this ambiguous result might be a short period of CGM usage in the majority of the included articles (less than 7 days of measurements per patient).

Several methodological flaws limit the internal validity of this systematic review. First, the main limitation of the analysed studies is that they included small study groups (there was only one study including >150 patients). For example, Paramasivan et al. studied the impact of CGM on maternal and neonatal outcomes with a relatively small group of patients ( $n = 25$  in CGM and  $n = 25$  in SMBG group) [6]. Hence, some of their results do not merge together—the study revealed the impact of continuous glucose monitoring on improving glycaemia control, but it revealed no significant differences in neonatal outcomes. Secondly, not all of the studies were randomized, controlled trials; therefore, some of the results might have been prone to recall bias. Thirdly, the periods planned for conducting the study were relatively short (median: 5 days), which may not allow the



demonstration of significant differences in certain perinatal outcomes. Furthermore, there were not many studies that analysed additional maternal outcomes.

The strengths of this systematic review include study selection from five major databases and their further analysis based on clearly defined inclusion and exclusion criteria.

## 5. Conclusions

This systematic review supports the thesis that CGM is superior to SMBG in the management of dysglycaemia in GDM. Our findings suggest that CGM better detects hyper- and hypoglycaemic events and is a more appropriate predictor of qualification for insulin therapy. Therefore, these results provide justification for the idea that CGM plays an important role in glycaemia management in GDM. CGM improves the detection of fasting and postprandial hyperglycaemia. Additionally, it better assesses nocturnal hypoglycaemia episodes. Improved identification of dysglycaemia allows for better patient compliance as well as decreases the rate of unnecessary interventions, including qualification for insulin therapy and further improper dose adjustment.

On the other hand, the results for neonatal outcomes, including LGA incidence in both methods of measurement, were inconclusive. There is limited evidence that CGM improves any of the analysed neonatal outcomes. Furthermore, it will be essential to elucidate the role of CGM in changing patient health behaviour patterns.

To conclude, more prospective studies focusing on maternal and neonatal outcomes in GDM-complicated pregnancies monitored by CGM need to be conducted to support the existing evidence and to solve the inconclusive findings.

**Author Contributions:** A.M. and P.J.S. drafted the manuscript. P.J.S., M.W., and D.B.-O. participated in the revision of the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** The data that support the findings of this study are available from the corresponding author on reasonable request. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Ogurtsova, K.; da Rocha Fernandes, J.D.; Huang, Y.; Linnenkamp, U.; Guariguata, L.; Cho, N.H.; Cavan, D.; Shaw, J.E.; Makaroff, L.E. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2017**, *128*, 40–50. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- International Association of Diabetes; Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* **2010**, *33*, 676–682. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **2009**, *32* (Suppl. 1), S62–S67. [\[CrossRef\]](#)
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* **2021**, *44* (Suppl. 1), S15–S33. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Deputy, N.P.; Kim, S.Y.; Conrey, E.J.; Bullard, K.M. Prevalence and Changes in Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes Among Women Who Had a Live Birth—United States, 2012–2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2018**, *67*, 1201–1207. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Paramasivam, S.S.; Chinna, K.; Singh, A.K.K.; Ratnasingam, J.; Ibrahim, L.; Lim, L.L.; Tan, A.T.B.; Chan, S.P.; Tan, P.C.; Omar, S.Z.; et al. Continuous glucose monitoring results in lower HbA1c in Malaysian women with insulin-treated gestational diabetes: A randomized controlled trial. *Diabet. Med.* **2018**, *35*, 1118–1129. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Afandi, B.; Hassanein, M.; Roubi, S.; Nagelkerke, N. The value of Continuous Glucose Monitoring and Self-Monitoring of Blood Glucose in patients with Gestational Diabetes Mellitus during Ramadan fasting. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2019**, *151*, 260–264. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

8. Marquez-Pardo, R.; Torres-Barea, I.; Cordoba-Dona, J.A.; Cruzado-Begines, C.; Garcia-Garcia-Doncel, L.; Aguilar-Diosdado, M.; Baena-Nieto, M.G. Continuous Glucose Monitoring and Glycemic Patterns in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol. Ther.* **2020**, *22*, 271–277. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Chen, R.; Yogeve, Y.; Ben-Haroush, A.; Jovanovic, L.; Hod, M.; Phillip, M. Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* **2003**, *14*, 256–260. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Murphy, H.R.; Rayman, G.; Lewis, K.; Kelly, S.; Johal, B.; Duffield, K.; Fowler, D.; Campbell, P.J.; Temple, R.C. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: Randomised clinical trial. *BMJ* **2008**, *337*, a1680. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Lane, A.S.; Mlynarczyk, M.A.; de Veciana, M.; Green, L.M.; Baraki, D.I.; Abuhamad, A.Z. Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Gestational Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Perinatol.* **2019**, *36*, 891–897. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Yu, F.; Lv, L.; Liang, Z.; Wang, Y.; Wen, J.; Lin, X.; Zhou, Y.; Mai, C.; Niu, J. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2014**, *99*, 4674–4682. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Cypryk, K.; Pertynska-Marczewska, M.; Szymczak, W.; Wilczynski, J.; Lewinski, A. Evaluation of metabolic control in women with gestational diabetes mellitus by the continuous glucose monitoring system: A pilot study. *Endocr. Pract.* **2006**, *12*, 245–250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Zhang, X.; Jiang, D.; Wang, X. The effects of the instantaneous scanning glucose monitoring system on hypoglycemia, weight gain, and health behaviors in patients with gestational diabetes: A randomised trial. *Ann. Palliat. Med.* **2021**, *10*, 5714–5720. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Buhling, K.J.; Kurzidim, B.; Wolf, C.; Wohlfarth, K.; Mahmoudi, M.; Wascher, C.; Siebert, G.; Dudenhausen, J.W. Introductory experience with the continuous glucose monitoring system (CGMS; Medtronic Minimed) in detecting hyperglycemia by comparing the self-monitoring of blood glucose (SMBG) in non-pregnant women and in pregnant women with impaired glucose tolerance and gestational diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **2004**, *112*, 556–560. [[PubMed](#)]
16. Zaharieva, D.P.; Teng, J.H.; Ong, M.L.; Lee, M.H.; Paldus, B.; Jackson, L.; Houlihan, C.; Shub, A.; Tipnis, S.; Cohen, O.; et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Self-Monitoring of Blood Glucose to Assess Glycemia in Gestational Diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* **2020**, *22*, 822–827. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Alfadhli, E.; Osman, E.; Basri, T. Use of a real time continuous glucose monitoring system as an educational tool for patients with gestational diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* **2016**, *8*, 48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Kestila, K.K.; Ekblad, U.U.; Ronnema, T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2007**, *77*, 174–179. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Yogeve, Y.; Ben-Haroush, A.; Chen, R.; Kaplan, B.; Phillip, M.; Hod, M. Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies—A pilot study. *Diabet. Med.* **2003**, *20*, 558–562. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Wei, Q.; Sun, Z.; Yang, Y.; Yu, H.; Ding, H.; Wang, S. Effect of a CGMS and SMBG on Maternal and Neonatal Outcomes in Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 19920. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

## Załącznik 1

Podstawą leczenia cukrzycy jest zmiana stylu życia:

1. Prawidłowe odżywianie – określane, jako „leczenie żywieniowe”
2. Dostosowana do stanu pacjentki aktywność fizyczna

Badania naukowe wskazują, że takie postępowanie jest wystarczające do utrzymania pożądanego stężenia glukozy we krwi u **70 - 85% kobiet z cukrzycą ciążową.**

Zapotrzebowanie energetyczne (kaloryczne) u kobiet nie będących w ciąży (o prawidłowej masie ciała) wynosi 30-35 kcal/kg masy ciała/dzień

czyli

dla kobiety o małej aktywności fizycznej, ważącej 60 kg jest to 1800-2100 kcal/dzień

W czasie ciąży u kobiet z prawidłową masą ciała zapotrzebowanie wzrasta:

w I trymestrze o 85 kcal (jest to np. ½ szklanki kefiru)

w II trymestrze o 285 kcal (jest to np. kanapka: 2 kromki chleba żytniego pełnoziarnistego, 1 jajo na twardo, 1 łyżeczka masła, ½ papryki czerwonej)

w III trymestrze o 475 kcal (jest to np. talerzyk deserowy salatek jarzynowej (200 g), 2 kromki chrupkiego chleba, 2 plasterki szynki)

W III trymestrze całkowite potrzeby energetyczne w ciąży pojedynczej wynoszą około 2500 kcal

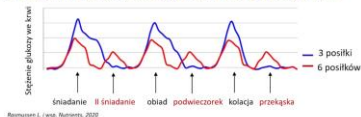
Posiłki należy jeść w regularnych odstępach czasu

- 3 posiłki główne**  
**2-3 posiłki dodatkowe**

U kobiet z dużym spadkiem stężenia glukozy w nocy zaleca się mały posiłek przed snem.

Częste jedzenie sprzyja kontroli objętości posiłków (unikanie obfitego posiłku na skutek silnego głodu, gdy przerwy w jedzeniu są długie).

Rozłożone w ciągu dnia posiłki powodują łagodny wzrost glukozy we krwi.



Remuzzi L, Lindo Nielsen, 2002

Węglowodany muszą być rozłożone na wszystkie posiłki w ciągu dnia. Należy unikać dużego spożycia węglowodanów w jednym posiłku (zwłaszcza cukrów prostych), ponieważ powoduje to znaczny poposiłkowy wzrost stężenia glukozy we krwi.



ale nie trzeba ograniczać spożycia węglowodanów z pełnoziarnistych produktów zbożowych i warzyw, ponieważ dieta niskowęglowodanowa staje się na ogół dietą wysokotłuszczową lub wysokobiałkową (efekt zastępowania produktów).

W żywieniu kobiet ciężarnych dozwolone są produkty ze „słodzikami” typu: aspartam, acesulfam K, glikozydy stewiolowe.

Badania wykazują, że ich ilości w diecie nie przekraczają bezpiecznych norm.

Zalecany przyrost masy ciała dla kobiet ciężarnych z cukrzycą jest taki sam, jak dla kobiet bez cukrzycy

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Całkowity zalecany przyrost masy ciała podczas ciąży (kg)
< 18,5 Niedowaga	12,5-18,0
18,5 – 24,9 Norma	11,5-16,0
25 – 29,9 Nadwaga	7,0-11,5
≥ 30,0 Otyłość	5,0-9,0

ale - u kobiet z cukrzycą w maksymalnym stopniu należy zapobiec nadmiernemu przybieraniu na wadze! Zmniejsza to ryzyko powikłań ciąży, porodu zbyt dużego noworodka, późniejszej otyłości matki oraz dziecka.

Wartość energetyczna całodennej diety kobiet otyłych lub kobiet, które na długo przed terminowym zakończeniem ciąży osiągnęły już zalecany przyrost masy ciała może wymagać ograniczenia spożycia kalorii o 20-30% (zależnie od stopnia aktywności fizycznej) tak, aby pobranie energii z diety było niższe od ilości energii wydatkowanej przez organizm.

Nadmierne tycie oznacza, że ilość energii w diecie u danej pacjentki jest zbyt duża, chociaż czasami dieta wcale nie jest wysokoenergetyczna. Wynika to z indywidualnego tempa przemiany materii oraz ze zmian hormonalnych w czasie ciąży.

Takie kobiety muszą wykluczyć z diety wszystkie produkty o małej wartości odżywczej i spożywać tylko te, które są dobrym źródłem potrzebnych organizmowi składników odżywczych (w przypadku znacznych ograniczeń w spożyciu należy stosować suplementację witamin, składników mineralnych, DHA).

Spożycie poszczególnych grup żywności

Produkty zbożowe (źródło węglowodanów)

Większość produktów zbożowych powinny stanowić gatunki pełnoziarniste m.in. ze względu na skrobię błonnik, co spowalnia wchłanianie glukozy do krwi – żywność wolniej opuszcza żołądek i dłuższy jest proces trawienia.

Należy spożywać min. 25g błonnika/dzień.

**Porównanie:** 1 kromka chleba pełnoziarnistego (35g) zawiera około 3,5 g błonnika  
1 kromka chleba pszenno-żytniego zawiera około 1 g błonnika

Zaleca się produkty jak najmniej przetworzone:

- kasze (jęczmienna, gryczana, jagłana)
- ryż brązowy
- makarony z mąki ciemnej, razowej
- pieczywo razowe (unikaj pieczywa białego, chyba, że po spożyciu pieczywa ciemnego masz dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego)

Nie należy mocno rozgotowywać produktów – żywność gotowana „al dente” ma niższy indeks glikemiczny (IG)

Warto zastępować pieczywo (zwłaszcza bułki kajzerki) sałatkami na bazie produktów zbożowych wcześniej ugotowanych i schłodzonych. Zaletą tych produktów jest forma skrobi zwaną oporną, która spowalnia wchłanianie glukozy do krwi.

Warzywa i owoce

1. Warzywa powinny być spożywane jak najczęściej, różnego rodzaju i w jak największej ilości (połowa wielkości posiłków). Dzienna ilość warzyw wynosi min. 300 gramów tj. 4-5 porcji (w praktyce w każdym posiłku).

1 porcja to np: 1 średni pomidor lub ½ papryki lub 1 marchew, może to być też 1 szklanka soku warzywnego. Należy jeść dużo warzyw surowych (niski IG).

**Ważne: do ww. ilości warzyw nie wlicza się ziemniaków**

2. Owoce, ze względu na zawartość cukrów prostych należy jeść w mniejszych ilościach: 1-2 porcji dziennie.  
1 porcja to np. 1 średnie jabłko lub 1 pomarańcza lub 5 śliwek.

**Porównanie:** 1 banan zawiera 20 g cukru (4 łyżeczki) = 1/3 tabliczki czekolady mlecznej.

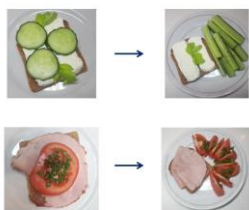
Nie należy spożywać owoców suszonych (koncentracja cukru).

Nie ma potrzeby wybierać warzyw ekologicznych. Tradycyjne produkty są pod stałą kontrolą i są bezpieczne dla wszystkich grup konsumentów.





Jak, w prosty sposób zwiększyć spożycie warzyw !



### Tłuszcze

**Tłuszcz jest najbardziej kaloryczny – ale w diecie jest bardzo potrzebny.**  
(9 kcal/1 g tłuszczu vs. 4 kcal/1 g białek lub węglowodanów)

W diecie na poziomie 2500 kcal zalecana ilość tłuszczu wynosi 55-84 g.  
Jeśli kobieta ciężarna jest otyła lub zbyt szybko przybiera na wadze dotyczy jej niższy zakres spożycia (do 70 g dziennie).  
**Dieta wysokotłuszczowa zwiększa oporność komórek na insulinę.**

#### Jak spełnić normę na tłuszcz ?

Odpowiedź jest trudna do prostego zobrazowania, ponieważ w puli spożycia należy uwzględnić tłuszcze naturalnie zawarte w produktach (np. wędliny, mleko, orzechy) i tłuszcze samodzielnie dodawane do posiłków (oleje, masło, margaryna).  
Zawartość tłuszczu w produkcie opakowanym podana jest w tabeli wartości odżywczej.

**Generalna zasada:** należy eliminować tłuszcze zwierzęce (z wyjątkiem tłustych ryb), a spożywać oleje roślinne (z wyjątkiem palmowego i kokosowego).

Avocado, pestki, nasiona i orzechy to źródła dobrych tłuszczów w diecie.  
Pasta z avocado z powodzeniem może zastąpić masło jako składnik kanapki.

### Aktywność fizyczna

**Zaleca się aby kobieta w ciąży rozpoczęła aktywność fizyczną od 15 minut dziennie, zwiększając ją stopniowo do 50 minut, a ćwiczenia odbywały się 3-4 razy w tygodniu**  
Formy ruchu o umiarkowanej intensywności (szybki spacer, basen, ćwiczenia).

Po każdym posiłku zaleca się także 10 minut ćwiczeń w pozycji siedzącej na krześle (np. ruchy ramion, pótobroty ciała) - mniejszy wzrost poziomu glukozy.

Jeśli pacjentka obawia się, czy może ćwiczyć należy zapytać lekarza prowadzącego ciążę.

Jak ćwiczyć – film instruktażowy  
<https://www.youtube.com/watch?v=CEUUmIRDVvw>

Dodatkowe informacje o roli aktywności fizycznej w ciąży znajdują się na stronach Narodowego Centrum Edukacji Żywnościowej  
<https://ncez.pzh.gov.pl/aktywnosc-fizyczna/czy-wiesz-jakie-salety-ma-ctwiczenie-w-ciazie-ciazy>

### Źródła białka:

#### 1. nabiał

**Zaleca się codziennie spożywać, co najmniej 2 szklanki mleka (1,5% - 2% tłuszczu).**  
Jeśli pacjentka nie lubi pić mleka należy zwiększyć ilość innych produktów: jogurtu naturalnego, kefiru, białego sera twarogowego - chudego lub półtłustego.  
Nie jest wskazane zbyt częste jedzenie serów żółtych, ze względu na znaczne ilości tłuszczu zwierzęcego i soli.

#### 2. mięso, ryby, jaja, nasiona roślin strączkowych

**Należy wybierać chude mięsa i wędliny** (unikając tłustych typów: schab karkowy, paszтет, salami, baleron).

**Porównanie:** 100 g szynki bez otoczki tłuszczowej zawiera 2-8 g tłuszczu  
100 g salami zawiera 42-48 g tłuszczu

Ograniczać należy spożycie wyrobów mięsnych peklowanych (dodatek azotanów podany jest w składzie produktu na opakowaniu), a częściej wybierać mięsa pieczone samodzielnie.

**2-3 razy w tygodniu należy jeść tłuste ryby** (z ograniczeniem wędzonych).  
Z uwagi na ryzyko zanieczyszczeń należy unikać spożywania dużych ryb drapieżnych (miecznik, rekin, marlin) i ograniczać spożycie łososia bałtyckiego.

**2-3 razy w tygodniu zaleca się jedzenie nasion roślin strączkowych** (pasty, pierogi)  
Rośliny strączkowe i jaja to znakomite zamienniki mięsa w codziennych posiłkach.  
Zaleca się, aby 40% dziennego spożycia białka było pochodzenia roślinnego.

### Cukier i jego źródła

**U ciężarnych z cukrzycą należy prawie całkowicie wyeliminować produkty wnoszące cukry proste – słodycze, ciasta i słodkie napoje (nie wnoszą one do diety żadnych cennych składników).**

2 słodzone kawy lub herbaty (po jednej łyżeczce = 2 łyżeczki cukru)



1 szklanka napoju (4 łyżeczki cukru)



1 opakowanie jogurtu owocowego (4 łyżeczki cukru)



Zaleca się < 10% energii z cukru „dodanego” (cukier stosowany w przemysłowej produkcji żywności oraz ten używany samodzielnie).

W diecie 2500 kcal to < 62 g cukru (12 łyżeczek)

10 łyżeczek = 83% dziennej normy

Do picia należy wybierać wodę, a ograniczać picie soków owocowych (źródło cukrów).

## Kwestionariusz oceny jakościowej jadłospisów pacjentek z cukrzycą ciążową

Lp.	Wyróżnik	Punkty	
1.	Liczba posiłków	I Śniadanie	1
		II Śniadanie	1
		Obiad	1
		Podwieczorek	1
		Kolacja	1
		II Kolacja	1
2.	Przerwa między posiłkami w ciągu dnia	do 3 godz.	2
		do 4 godz.	1
		powyżej 4 godz.	0
3.	Przerwa nocna	do 10 godz.	1
		powyżej 10 godz.	0
4.	Uwzględnienie wody do picia w ilości co najmniej 2-2,5 l/dzień	Tak	1
		Nie	0
5.	Ilość warzyw spożywana w ciągu dnia	5 porcji	5
		4 porcje	4
		3 porcje	3
		2 porcje	2
		1 porcja	1
		w żadnym posiłku	0
6.	Ilość owoców spożywana w ciągu dnia	2 porcje	2
		1 porcja	1
		w żadnym posiłku	0
7.	Uwzględnienie porcji surowych warzyw i/lub owoców	przynajmniej w 2 posiłkach	2
		przynajmniej w 1 posiłku	1
		w żadnym posiłku	0
8.	Różnorodność warzyw i/lub owoców w jadłospisach	Tak	1
		Nie	0
9.	Produkty zbożowe z pełnego przemiału	przynajmniej w 3 posiłkach	3
		w 2 posiłkach	2
		w 1 posiłku	1



	w żadnym posiłku	0
10.	<b>Różnorodność produktów węglowodanowych w jadłospisach</b>	
	Tak	1
	Nie	0
11.	<b>Mleko i przetwory mleczne w tym napoje fermentowane</b>	
	≥ 3w posiłkach	3
	w 2 posiłkach	2
	w 1 posiłku	1
12.	<b>Białko pełnowartościowe (zwierzęce lub strączkowe) w głównych posiłkach</b>	
	w 3 posiłkach	3
	w 2 posiłkach	2
	w 1 posiłku	1
	w żadnym posiłku	0
13.	<b>Nasiona roślin strączkowych</b>	
	6x na 2 tygodnie	2
	4x na 2 tygodnie	1
	< 2 x na 2 tygodnie	0
14.	<b>Ryby i/lub przetwory rybne</b>	
	6x na 2 tygodnie	2
	4x na 2 tygodnie	1
	< 2 x na 2 tygodnie	0
15.	<b>Różnorodność gatunkowa mięs i przetworów mięsnych w jadłospisach</b>	
	Tak	1
	Nie	0
16.	<b>Przekąski między posiłkami</b>	
	warzywa/orzechy	2
	owoce	1
	słone przekąski	0
	słodycze	0
17.	<b>Zróżnicowanie technik przygotowywania potraw (uwzględnienie niskiego IG)</b>	
	Tak	1
	Nie	0
18.	<b>Zróżnicowanie konsystencji i strawności poszczególnych składników posiłku</b>	
	Tak	1
	Nie	0
19.	<b>Potrawy smażone w jadłospisach</b>	
	4x na 2 tygodnie	2
	6x na 2 tygodnie	1
	> 6 x na 2 tygodnie	0

<b>20.</b>	<b>Dodatek przypraw do potraw</b>		
		używanie ziół zamiast soli	1
		doszalenie potraw przy stole	0
		dodatek cukru do potraw	0

Lp.	Ocena końcowa jadłospisów pacjentek z cukrzycą ciążową	Przedział punktowy
1.	prawidłowy	39-42
2.	zadowolający	30-38
3.	wymagający poprawy	12-29
4.	niezadowolający	≤ 12

## Podsumowanie

Cukrzyca ciążowa jest jednym z najczęściej występujących powikłań ciąży, a znaczący postęp w opiece nad pacjentką z GDM nie zredukował zadowalająco częstości występowania jej powikłań. Pomimo rekomendacji dotyczących kontroli glikemii na czczo i poposiłkowych oraz leczenia farmakologicznego nadal trzykrotnie częściej niż w populacji ogólnej dochodzi do rozwoju makrosomii płodu, a u co trzeciego noworodka rozpoznaje hipoglikemię. W związku z nowymi metodami monitorowania glikemii wysnuto hipotezę, że całodobowe monitorowanie glikemii może udoskonalić postępowanie w GDM. Wydaje się, że monitorowanie glikemii tylko czterokrotnie w ciągu doby może być niewystarczające, aby zmniejszyć częstość występowania powikłań zarówno krótko- jak i długoterminowych cukrzycy ciążowej.

Jak już przedstawiono we „Wstępie” –w cukrzycy ciążowej istotną rolę stanowi prawidłowe wyrównanie glikemii. W związku z tym, wydaje się uzasadniona rekomendacja zastosowania bardziej precyzyjnej metody – ciągłego monitorowania glikemii. Pozwoli to m.in. na podstawie trendów glikemii poposiłkowych spersonalizowanie diety cukrzycowej i w konsekwencji poprawę leczenia GDM.

W badaniach stanowiących podstawę niniejszej rozprawy doktorskiej materiał do charakterystyki grupy badanej oraz grupy kontrolnej stanowiły glikemie u pacjentek z rozpoznaniem cukrzycy ciążowej pomiędzy 24. a 28. tygodniem ciąży. Do RCT włączono 100 pacjentek z rozpoznaniem GDM. W dostępnej literaturze dotychczas nie opublikowano badania randomizowanego na tak dużej grupie pacjentek z GDM, u której monitorowano glikemie przy pomocy FGM przez dłuższy okres czasu niż 7 dni.

W oryginalnej pracy z cyklu pt. *„Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomised controlled trial”* przedstawiono protokół badania, w którym opisano dokładnie ilość zaplanowanych wizyt, opis badań oraz danych zbieranych w trakcie badania. Przedstawiono pierwszo- oraz drugorzędowe punkty końcowe. Wyszczególniono również wielkość grupy wymaganej do osiągnięcia istotności statystycznej. Badanie zostało zarejestrowane w ClinicalTrials NCT04422821.

W kolejnej oryginalnej pracy z cyklu pt. *„Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus (FLAMINGO): a randomised controlled trial”* przedstawiono wyniki badania. Na podstawie przeprowadzonego RCT uzyskano potwierdzenie wpływu FGM na lepsze

wyrównanie w pierwszym miesiącu od rozpoznania GDM zarówno glikemii na czczo ( $p=0.027$ ) jak i poposiłkowych ( $p=0.034$ ). FGM umożliwiło również wykrycie z dużo większą czułością hipoglikemii nocnych - średnia częstość występowania 15 incydentów/miesiąc w grupie badanej. Zastosowanie isCGM nie miało wpływu na kwalifikację do insulinoterapii oraz modyfikację dawki. Na podstawie wyników FLAMINGO uzyskano potwierdzenie wpływu FGM na istotne zmniejszenie częstości występowania powikłania GDM w postaci makrosomii płodu (definiowanej w badaniu jako masa urodzeniowa  $\geq 4000g$ ), w porównaniu z SMBG (20% vs. 4.08%, OR 5.62, 95% CI 1.16 – 27.22). W grupie badanej rzadziej rozpoznawano również hipoglikemię pourodzeniową noworodka, natomiast wynik nie był istotny statystycznie (20% vs. 8.16%, OR 1.29, 95% CI 0.50 – 3.28). Badanie wykazało, że metoda isCGM umożliwia dokładne monitorowanie stężenia glikemii i może w przyszłości zastąpić dotychczasowe selektywne i inwazyjne pomiary z palca przy pomocy glukometru. FLAMINGO jest pierwszym badaniem, w którym wykazano wpływ FGM nie tylko na lepszą kontrolę glikemii, ale również na powikłanie matczyno-płodowe w postaci makrosomii płodu.

W poglądowej pracy z cyklu pt. *„Efficacy of continuous glucose monitoring on glycaemic control in pregnant women with gestational diabetes mellitu – a systematic review”* przedstawiono aktualny stan wiedzy o ciągłym monitorowaniu glikemii w cukrzycy ciążowej. W przeglądzie systematycznym podkreślono małą liczbę dotychczas opublikowanych parac poświęconych zagadnieniom zastosowania CGM u kobiet z cukrzycą ciążową. Przedstawiane w nich dane pochodziły zazwyczaj jedynie z kilkudniowych pomiarów nie pozwalając na ocenę skuteczności CGM w terapii GDM.

Wykazano istotny wpływ CGM na lepszą kontrolę glikemii oraz właściwszą kwalifikację do leczenia farmakologicznego, ale nie udało się ocenić (zwłaszcza w pracach o krótkim czasie obserwacji) wpływu na ryzyko makrosomii oraz hipoglikemii pourodzeniowej.

## Wnioski

1. Zastosowanie ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania poprawia wyniki leczenia cukrzycy ciążowej.
2. Ciągłe monitorowanie glikemii wpływa na lepsze wyrównanie glikemii u kobiet z cukrzycą ciążową.
3. Ciągłe monitorowanie glikemii jest bardziej czułą i dokładną metodą wykrywania incydentów hipoglikemii u kobiet z cukrzycą ciążową w porównaniu do monitorowania glikemii przy pomocy glukometru.
4. Kobiety z cukrzycą ciążową bardziej restrykcyjnie przestrzegają zaleceń dietetycznych stosując ciągłe monitorowanie glikemii.
5. Ciągłe monitorowanie glikemii nie ma wpływu na modyfikację aktywności fizycznej u kobiet z cukrzycą ciążową w trzecim trymestrze ciąży.
6. Ciągłe monitorowanie glikemii nie przyczynia się do częstszego stosowania insulinoterapii u kobiet z cukrzycą ciążową.
7. Stosowanie ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania w terapii cukrzycy ciążowej zmniejsza ryzyko wystąpienia makrosomii płodu.
8. Stosowanie ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania w terapii cukrzycy ciążowej nie wpływa na ryzyko wystąpienia incydentów hipoglikemii u noworodka.

## Piśmiennictwo

1. Yuen L, Saeedi P, Riaz M, Karuranga S, Divakar H, Levitt N, et al. Projections of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy in 2019 and beyond: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107841.
2. Wang H, Li N, Chivese T, Werfalli M, Sun H, Yuen L, et al. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109050.
3. Bomba-Opon DA, Godek B, Czekaj L, Huras H, Jakubiec-Wisniewska K, Janowiec K, et al. Hyperglycemia in pregnancy - prevalence and perinatal outcomes. A retrospective multicenter cohort study in Poland. *Ginekol Pol.* 2022;93(12):1006-12.
4. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med.* 2014;31(3):273-81.
5. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 Suppl):1256S-61S.
6. Wender-Ozegowska E, Bomba-Opon D, Brazert J, Celewicz Z, Czajkowski K, Gutaj P, et al. Standards of Polish Society of Gynecologists and Obstetricians in management of women with diabetes. *Ginekol Pol.* 2018;89(6):341-50.
7. Martis R, Crowther CA, Shepherd E, Alsweiler J, Downie MR, Brown J. Treatments for women with gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD012327.
8. Mottola MF, Davenport MH, Ruchat SM, Davies GA, Poitras VJ, Gray CE, et al. 2019 Canadian guideline for physical activity throughout pregnancy. *Br J Sports Med.* 2018;52(21):1339-46.
9. Eleftheriades M, Chatzakis C, Papachatzopoulou E, Papadopoulos V, Lambrinoudaki I, Dinas K, et al. Prediction of insulin treatment in women with gestational diabetes mellitus. *Nutr Diabetes.* 2021;11(1):30.
10. Athanasiadou KI, Paschou SA, Stamatopoulos T, Papakonstantinou E, Haidich AB, Goulis DG. Safety and efficacy of insulin detemir versus NPH in the treatment of diabetes during pregnancy: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;190:110020.
11. Ruchat SM, Hivert MF, Bouchard L. Epigenetic programming of obesity and diabetes by in utero exposure to gestational diabetes mellitus. *Nutr Rev.* 2013;71 Suppl 1:S88-94.
12. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9677):1773-9.
13. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12:23.

14. Lowe WL, Jr., Scholtens DM, Kuang A, Linder B, Lawrence JM, Leberthal Y, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42(3):372-80.
15. Group HSCR, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002.
16. Negrato CA, Zajdenverg L. Self-monitoring of blood glucose during pregnancy: indications and limitations. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4(1):54.
17. Chen R, Yogeve Y, Ben-Haroush A, Jovanovic L, Hod M, Phillip M. Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;14(4):256-60.
18. Polsky S, Garcetti R. CGM, Pregnancy, and Remote Monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(S3):S49-S59.
19. Hohendorff J, Czupryniak L, Dzida G, Fichna P, Jarosz-Chobot P, Klupa T, et al. Novel methods of continuous glucose monitoring and telehealth in the improvement of diabetes care: a narrative review. *Arch Med Sci*. 2023;19(3):757-64.
20. Chitayat L, Zisser H, Jovanovic L. Continuous glucose monitoring during pregnancy. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11 Suppl 1:S105-11.
21. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10110):2347-59.
22. Lane AS, Mlynarczyk MA, de Veciana M, Green LM, Baraki DI, Abuhamad AZ. Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Gestational Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol*. 2019;36(9):891-7.
23. Murray SR, Reynolds RM. Short- and long-term outcomes of gestational diabetes and its treatment on fetal development. *Prenat Diagn*. 2020;40(9):1085-91.
24. Gaborova M, Donicova V, Bacova I, Pallayova M, Bona M, Peregrim I, et al. Glycaemic Variability and Risk Factors of Pregnant Women with and without Gestational Diabetes Mellitus Measured by Continuous Glucose Monitoring. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7).
25. Murphy HR. Continuous glucose monitoring targets in type 1 diabetes pregnancy: every 5% time in range matters. *Diabetologia*. 2019;62(7):1123-8.



## Opinia Komisji Bioetycznej



### Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

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

ul. Żwirki i Wigury nr 61  
02-091 Warszawa

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

**KB/50./2020**

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym  
w dniu 09 marca 2020 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

**Lek. Agata Majewska**  
I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii,  
ul. Pl. Starynkiewicza 1/3, 02-015 Warszawa

**dotyczącym:** wyrażenia opinii w sprawie badania pt.: „ Ocena wpływu zastosowania ciągłego monitorowania glikemii na wyniki leczenia cukrzycy ciążowej.”

**wyraża następującą  
opinię**

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

**Uwagi Komisji – verte**

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

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

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

\*niepotrzebne skreślić

strona podpisowa do uchwały Komisji Bioetycznej przy Warszawskim  
Uniwersytecie Medycznym nr KB/.....<sup>50</sup>..... z dnia 09 marca 2020r.

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

2. Dr hab. n. med. Tomasz Grzela

3. Dr hab. n. med. Anđrea Horvaił-Siolarczyk

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

5. Dr hab. n. med. Marek Postuła

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

7. Dr hab. n. farm. Sylwia Flis

8. Dr n. med. Agnieszka Serafin

9. Ks. Paweł Śmierchalski

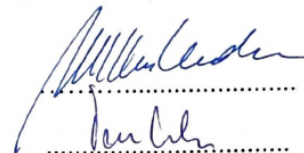
10. Mec. Danuta Lewandowska

11. Prof. Joanna Domagała-Kulawik

12. Dr hab. n.med. Barbara Grzechocińska

13. Dr hab. n. med. Michał Grąt

14. Dr n. med. Joanna Drozd-Sokołowska

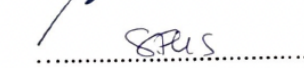




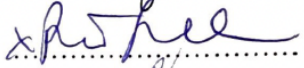


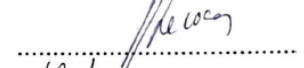
.....

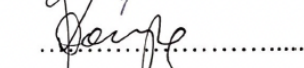
.....

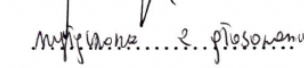


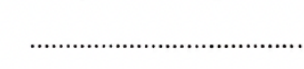


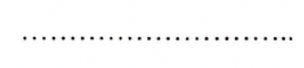












.....

.....

## Oświadczenia współautorów publikacji

*Agata Majewska*  
*Agata Majewska - opł.*  
.....  
(imię i nazwisko)

*Warszawa 12.09.2015*  
.....  
(miejsowość, data)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomised controlled trial”  
oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:  
współuczestnictwo w zaplanowaniu procedury badań w ramach protokołu, postawienie hipotez oraz współudział w przygotowaniu tekstu manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15 %.

Wkład Agaty Majewskiej w powstawanie publikacji określam jako 65 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zaplanowanie procedury badań w ramach protokołu, postawienie hipotez, przygotowanie tekstu manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Agaty Majewskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

*Agata Majewska*  
.....  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Prof. dr hab.  
Dorota Bouko-Opus'  
(imię i nazwisko)

Warszawa 12.09.23  
(miejscowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus (FLAMINGO): a randomised controlled trial” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: współuczestnictwo w przygotowaniu i wykonywaniu badań opisanych w tej pracy, częściowa interpretacja wyników oraz współludział w przygotowaniu tekstu manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład Agaty Majewskiej w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji, metodyki oraz wykonywanie badań opisanych w tej pracy, analizę statystyczną i interpretację wyników, przygotowanie tekstu manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Agaty Majewskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników



Prof. dr h.c.  
Dorota Bombal-Ojeda  
(imię i nazwisko)

Wojzowa 12.09.23  
(miejscowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Efficacy of Continuous Glucose Monitoring on Glycaemic Control in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus-A Systematic Review” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: współuczestnictwo w przygotowaniu przeglądu literatury zawartego w tej pracy, interpretacja wyników oraz współudział w przygotowaniu tekstu manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15 %.

Wkład Agaty Majewskiej w powstawanie publikacji określam jako 65 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie metodyki oraz opracowanie przeglądu literatury zawartego w tej pracy, interpretację wyników, przygotowanie tekstu manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Agaty Majewskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 11.09.2023  
(miejsowość, data)

Pawel Staniński  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomised controlled trial”

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

współuczestnictwo w zaplanowaniu procedury badań w ramach protokołu, postawienie hipotez oraz współudział w przygotowaniu tekstu manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15 %.

Wkład Agaty Majewskiej w powstawanie publikacji określam jako 65 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zaplanowanie procedury badań w ramach protokołu, postawienie hipotez, przygotowanie tekstu manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Agaty Majewskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Pawel Staniński  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 12.09.2023  
(miejsowość, data)

Barbara Staniszewska  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus (FLAMINGO): a randomised controlled trial”

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

współuczestnictwo w przygotowaniu i wykonywaniu badań opisanych w tej pracy, interpretacja wyników oraz współudział w przygotowaniu tekstu manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład Agaty Majewskiej w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji, metodyki oraz wykonywanie badań opisanych w tej pracy, analizę statystyczną i interpretację wyników, przygotowanie tekstu manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Agaty Majewskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Barbara Staniszewska  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Tarnobrzeg, 12.09.2023  
(miejsowość, data)

Paweł Staniszewski  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Efficacy of Continuous Glucose Monitoring on Glycaemic Control in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus-A Systematic Review” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: współuczestnictwo w opracowaniu przeglądu literatury zawartego w tej pracy, interpretacji wyników oraz współudział w przygotowaniu tekstu manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15 %.

Wkład Agaty Majewskiej w powstawanie publikacji określam jako 65 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie metodyki oraz opracowanie przeglądu literatury zawartego w tej pracy, interpretację wyników, przygotowanie tekstu manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Agaty Majewskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Paweł Staniszewski  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników



  
.....  
(imię i nazwisko)

Wallewo 12 09 2023.  
.....  
(miejsce, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomised controlled trial”  
oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:  
współuczestnictwo w zaplanowaniu procedury badań w ramach protokołu oraz współudział w przygotowaniu tekstu manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Agaty Majewskiej w powstawanie publikacji określam jako 65 %,

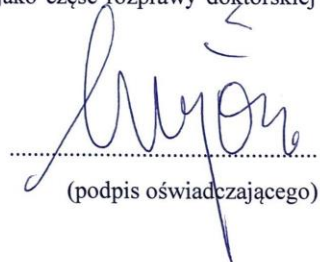
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zaplanowanie procedury badań, postawienie hipotez, przygotowanie tekstu manuskryptu.

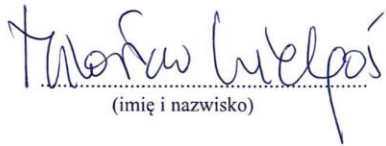
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Agaty Majewskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

  
.....  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

  
.....  
(imię i nazwisko)

  
.....  
(miejsowość, data)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus (FLAMINGO): a randomised controlled trial”

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

współuczestnictwo w wykonywaniu badań opisanych w tej pracy oraz współudział w przygotowaniu tekstu manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Agaty Majewskiej w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

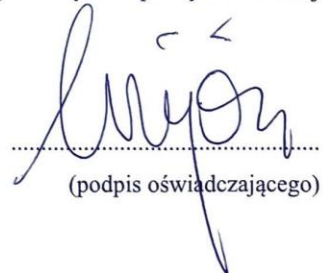
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji, metodyki oraz wykonywanie badań opisanych w tej pracy, analizę statystyczną i interpretację wyników, przygotowanie tekstu manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Agaty Majewskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

  
.....  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

  
.....  
(imię i nazwisko)

Wallew 12092023  
.....  
(miejsowość, data)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Efficacy of Continuous Glucose Monitoring on Glycaemic Control in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus-A Systematic Review” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: współuczestnictwo w opracowaniu przeglądu literatury zawartego w tej pracy oraz współudział w przygotowaniu tekstu manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Agaty Majewskiej w powstawanie publikacji określam jako 65 %,

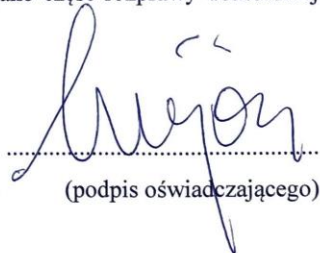
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie metodyki oraz opracowanie przeglądu literatury zawartego w tej pracy, interpretację wyników, przygotowanie tekstu manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Agaty Majewskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

  
.....  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 12.09.2023  
(miejsowość, data)

Jacek Tatur  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus (FLAMINGO): a randomised controlled trial*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

współuczestnictwo w wykonywaniu badań opisanych w tej pracy oraz częściowa interpretacja wyników.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Agaty Majewskiej w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji, metodyki oraz wykonywanie badań opisanych w tej pracy, analizę statystyczną i interpretację wyników, przygotowanie tekstu manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Agaty Majewskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Jacek Tatur  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników



*Warszawa 12.09.2023r.*  
(miejsowość, data)

*Barbara Wajda*  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus (FLAMINGO): a randomised controlled trial”

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

współuczestnictwo w wykonywaniu badań opisanych w tej pracy oraz częściowa interpretacja wyników.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Agaty Majewskiej w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji, metodyki oraz wykonywanie badań opisanych w tej pracy, analizę statystyczną i interpretację wyników, przygotowanie tekstu manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Agaty Majewskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

*Barbara Wajda*  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Juliusz Radom  
(imię i nazwisko)

Uro 11/09/23  
(miejsowość, data)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Flash glucose monitoring in gestational diabetes mellitus (FLAMINGO): a randomised controlled trial” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: współuczestnictwo w wykonywaniu badań opisanych w tej pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Agaty Majewskiej w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji, metodyki oraz wykonywanie badań opisanych w tej pracy, analizę statystyczną i interpretację wyników, przygotowanie tekstu manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Agaty Majewskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Juliusz Radom  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników