

# Terapêutica com Dispositivos de Infusão Subcutânea de Insulina vs. Múltiplas Injeções de Insulina em Grávidas com Diabetes Mellitus Tipo 1

## *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy vs. Multiple Insulin Injections in Pregnant Women with Type 1 Diabetes Mellitus*

S. Garrido<sup>1</sup>, J. Vilaverde<sup>1</sup>, F. Pichel<sup>1</sup>, J. Gonçalves<sup>2</sup>, C. Pinto<sup>2</sup>, J. Does<sup>1</sup>

1- Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António e Centro Materno Infantil do Norte, Porto, Portugal

2- Serviço de Obstetria, Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António e Centro Materno Infantil do Norte, Porto, Portugal

### Resumo

**Introdução:** A otimização do controlo glicémico das mulheres com Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) durante a preconceção e gravidez é essencial na redução de complicações materno-fetais. A evidência atual relativamente às diferenças de eficácia entre a terapêutica com dispositivos de infusão subcutânea de insulina (DISI) e múltiplas injeções de insulina (MII) é insuficiente.

**Objetivo:** Comparar o desfecho materno-fetal entre grávidas com DM1 sob DISI e MII.

**Métodos:** Estudo retrospectivo das grávidas com DM1 seguidas na Consulta de Patologia Endócrina na Gravidez do Centro Hospitalar do Porto entre 2008-2013.

**Resultados:** Incluídas 81 gravidezes, 32 sob DISI e 49 sob MII. As mulheres tratadas com DISI eram mais velhas (31,9±4,3 vs 29,7±5,5 anos; p=0,005) e apresentavam mais complicações microvasculares (37,5 vs 12,2%; p=0,008). Constatou-se uma melhoria do controlo glicémico ao longo da gravidez em ambos os grupos, sem diferenças entre grupos. A percentagem de grávidas com HbA1c <6,5% nos 3 trimestres foi superior no grupo DISI (55,1 vs 29,5%, p=0,03). Não se encontraram diferenças nos desfechos maternos entre os grupos. A morbilidade neonatal foi tendencialmente menor no grupo DISI (34,5 vs 56,8%, p=0,06).

**Conclusão:** O tratamento com DISI parece conferir algumas vantagens sobre as MII relativamente à estabilidade glicémica e complicações neonatais.

**Palavras-chave:** diabetes *mellitus* tipo 1, gravidez, dispositivos de infusão subcutânea de insulina, múltiplas injeções de insulina.

### Abstract

**Introduction:** Optimization of glycemic control of women with type 1 diabetes during preconception and pregnancy is crucial to reduce maternal-fetal adverse outcomes. Current evidence regarding differences of efficacy between continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily insulin injections (MDI) is sparse.

**Aim:** To compare maternal-fetal outcomes between women with type 1 diabetes managed with CSII and MDI.

**Methods:** Retrospective analysis of pregnant women with type 1 diabetes followed at Endocrine Disorders in Pregnancy Clinic of CHP between 2008-2013.

**Results:** Included 81 pregnancies, 32 under CSII and 49 under MDI. Women treated with CSII were significantly older (31.9±4.3 vs 29.7±5.5 years old; p=0.005) and had more microvascular complications (37.5 vs 12.2%; p=0.008). There was an improvement of glycemic control during pregnancy in both groups, with no differences between them. The rate of pregnancies with HbA1c <6.5% along the three trimesters was higher in the CSII group (55.1 vs 29.5%; p=0.03). There were no differences between the groups with respect to maternal outcomes. There was a trend for less neonatal morbidity in the CSII group (34.5% vs 56.8%, p 0.06).

**Conclusion:** CSII seems to offer some advantages over MDI regarding glycemic control and overall neonatal morbidity.

**Keywords:** type 1 diabetes, pregnancy, continuous subcutaneous insulin infusion, multiple daily insulin injections.

## > INTRODUÇÃO

Grávidas com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) têm um risco acrescido de complicações obstétricas, morbilidade

neonatal e malformações congénitas quando comparadas à população geral. <sup>[1]</sup> A evidência atual é clara quanto ao benefício do bom controlo glicémico durante toda a gravidez na diminuição da morbilidade materno-fetal. <sup>[2-4]</sup> Em 1989, a Declaração de St. Vincent determinou uma série de objetivos relativamente à qualidade de vida dos doentes com DM, incluindo a possibilidade de mulheres com DM terem desfechos de gravidez semelhantes àqueles da população geral. <sup>[5]</sup> Passados 26 anos, e apesar da melhoria dos cuidados de saúde e dos trata-

### CORRESPONDÊNCIA

Susana Garrido  
Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto  
Porto - Portugal  
Tel.: +351 : 222 077 500  
E-mail: scggarrido@gmail.com

mentos a oferecer a estas mulheres, nomeadamente com o desenvolvimento de análogos de insulina e dispositivos de infusão subcutânea de insulina (DISI), o controlo glicémico durante a gravidez nas mulheres com DM1 ainda não é o desejado. [6]

A Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos recomenda a utilização de DISI nas mulheres com DM1 que estejam grávidas ou pretendam engravidar. [7] No entanto, a evidência atual é escassa quanto à existência de diferenças de eficácia e segurança entre a terapêutica com DISI e múltiplas injeções de insulina (MII) durante a gravidez. [8,9]

O objetivo deste estudo foi comparar o controlo glicémico, as características maternas e o desfecho materno-fetal entre grávidas com DM1 tratadas com DISI e MII.

## > MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo dos dados das gravidezes das mulheres com DM1 seguidas na Consulta de Patologia Endócrina na Gravidez do Centro Hospitalar do Porto, entre 2008 e 2013. Das 85 gravidezes registadas durante esse período, 4 foram excluídas da análise por dados insuficientes ou perda de seguimento.

As gravidezes foram divididas em 2 grupos de acordo com o tratamento efectuado pelas grávidas (DISI e MII). O grupo DISI inclui as grávidas tratadas com estes dispositivos durante a gravidez (colocada previamente ou durante a gravidez) e o grupo MII aquelas que se mantiveram sob MII até ao parto.

As intervenções farmacológicas e não farmacológicas foram semelhantes em ambos os grupos durante toda a gravidez, com avaliações frequentes (semanais ou quinzenais) por uma equipa multidisciplinar, constituída por endocrinologistas, obstetras, nutricionista e enfermeira, de acordo com o Consenso sobre a Diabetes na Gravidez. [10] A escolha da terapêutica (DISI vs MII), tomada pelos endocrinologistas, foi individualizada, na perspectiva de obter um melhor controlo glicémico durante a gravidez. As mulheres sob DISI utilizaram exclusivamente análogos rápidos de insulina. Os esquemas insulínicos utilizados nas MII foram variados e igualmente definidos de forma individualizada pelos endocrinologistas da equipa. As mulheres efetuaram entre 5 a 7 injeções de insulina por dia, em esquemas que podiam incluir insulina regular ou análogos rápidos e insulina NPH, glargina ou detemir. Todas as mulheres, em ambos os grupos, efetuaram  $\geq 5$  pesquisas de glicemia capilar por dia.

A colheita dos dados foi efetuada através dos registos hospitalares disponíveis, em suporte informático e de papel. Foram obtidos dados relativos a variáveis demo-

gráficas e clínicas, incluindo duração e complicações crónicas da diabetes, HTA crónica, IMC prévio à gravidez, realização de preconceção e idade gestacional na 1ª consulta. Por protocolo, a HbA1c foi doseada previamente à gravidez e, posteriormente, a cada 4 semanas. Os desfechos maternos foram igualmente baseados nos registos clínicos e incluíram o ganho ponderal durante a gravidez, HTA gestacional (desenvolvimento de HTA de novo,  $\geq 20$  semanas de gestação, não associada a proteinúria ou disfunção de órgão), pré-eclâmpsia (desenvolvimento de HTA de novo,  $\geq 20$  semanas de gestação, associada a proteinúria  $>0,5$  g/dia ou disfunção de órgão) e progressão da nefropatia e retinopatia durante a gravidez. Os desfechos e complicações neonatais considerados foram prematuridade (parto  $<37$  semanas), gravidez não evolutiva (incluindo abortamento e morte fetal), macrossomia (peso ao nascimento superior a 4000g), grandes para a idade gestacional (GIG, peso ao nascimento segundo a semana gestacional superior ao percentil 90), pequenos para a idade gestacional (LIG, peso ao nascimento segundo a semana gestacional inferior ao percentil 10), hipoglicemia neonatal com necessidade de intervenção médica, hiperbilirrubinemia com necessidade de fototerapia, síndrome de dificuldade respiratória, infecção neonatal, fratura da clavícula, malformações congénitas e necessidade de internamento em Unidade de Cuidados Intensivos. Dado o número relativamente pequeno de eventos, foi criada uma variável denominada "Agregado das Complicações Neonatais", que incluiu o somatório dos eventos referidos acima. Os resultados foram analisados através do SPSS para Windows v20.0. Foi utilizada estatística descritiva e inferencial, recorrendo aos testes estatísticos adequados (teste t-Student, Mann-Whitney, qui-quadrado, teste exato de Fisher e teste Friedman). Foram considerados estatisticamente significativos os valores de  $p \leq 0,05$ .

## > RESULTADOS

Foram consideradas para análise 81 gravidezes. O grupo DISI incluiu 32 gravidezes, 21 em mulheres que iniciaram DISI antes da gravidez e 11 em mulheres em que o DISI foi colocado durante a gravidez, entre as 8 e as 20 semanas de gestação. O grupo MII incluiu as restantes 49 gravidezes. As grávidas foram observadas pela primeira vez na Consulta de Patologia Endócrina na Gravidez do Centro Hospitalar do Porto entre as 4 e as 24 semanas (mediana 7 semanas).

Registaram-se 6.2% (n=8) gravidezes não evolutivas, sem diferenças entre os 2 grupos (9,4 vs 10,2%,  $p=0,1$ ). Não se verificaram óbitos no período neonatal.

**Quadro I** - Características maternas por grupo de tratamento.

	DISI (n=32)	MII (n=49)	p
Idade (anos) <sup>a</sup>	31,9 ± 4,3	29,7 ± 5,5	0,05
Duração da DM (anos) <sup>b</sup>	15 (2-30)	12 (1-31)	0,13
Retinopatia prévia	34,4 %	12,2 %	0,03
Nefropatia prévia	9,4 %	4,1 %	0,38
Neuropatia prévia	6,3 %	4,1 %	1,0
Atingimento microvascular	37,5%	12,2%	0,008
HTA crónica	6,3 %	16,3 %	0,3
Primigesta	71,9 %	38,8 %	0,004
IMC prévio à gravidez (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	23,7 (20,2-31,6)	23,9 (18,8-35,7)	0,4
Preconceção	68,8 %	26,5 %	<0,001
HbA1c prévia à gravidez (%) <sup>b</sup>	6,9 (5,6-11,2)	7,4 (4,9-13,9)	0,49

Dados apresentados como: a = média±DP; b = mediana (mín-máx).

**Quadro II** - Controlo glicémico durante a gravidez por grupo de tratamento.

	DISI (n=29)	MII (n=44)	p
HbA1c 1ºT (%) <sup>a</sup>	6,3 (5,0-8,5)	6,8 (3,9-9,7)	0,08
HbA1c 2ºT (%) <sup>a</sup>	5,9 (4,9-7,2)	6,2 (4,1-10,0)	0,43
HbA1c 3ºT (%) <sup>a</sup>	6,0 (4,7-7,2)	6,1 (3,9-8,4)	0,85
HbA1c <6,5% nos 3 trimestres	55,1 %	29,5 %	0,03

a = Dados apresentados como mediana (mín-máx); gravidezes não evolutivas excluídas da análise estatística.

As características maternas por grupo de tratamento encontram-se expostas no Quadro I. As mulheres do grupo DISI eram significativamente mais velhas (31,9 vs 29,7 anos;  $p=0,05$ ) e apresentavam mais complicações microvasculares da diabetes (37,5 vs 12,2%;  $p=0,008$ ). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas na HbA1c prévia à gravidez entre os 2 grupos (6,9% vs 7,4%;  $p=0,49$ ) nem nas restantes variáveis avaliadas. No total, 43,2% ( $n=35$ ) das gravidezes foram antecedidas por consultas de preconceção, tendo sido a taxa de preconceção significativamente superior no grupo DISI (68,8 vs 26,5%;  $p<0,001$ ).

Relativamente ao controlo glicémico durante a gravidez, observou-se uma redução estatisticamente significativa da HbA1c ao longo da gravidez em ambos os grupos de tratamento ( $p<0,001$ ), embora sem diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos (Qua-

dro II). No entanto, se considerarmos a percentagem de mulheres com HbA1c <6,5% durante toda a gravidez, os resultados são mais favoráveis no grupo DISI (55,1% vs 29,5%;  $p=0,03$ ).

Os desfechos maternos estão representados no Quadro III. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos em nenhuma das variáveis analisadas.

**Quadro III** - Desfechos maternos por grupo de tratamento.

	DISI (n=29)	MII (n=44)	p
Ganho ponderal (kg) <sup>a</sup>	12,7 (3,0-23,0)	13,8 (3,4-25,3)	0,14
HTA gestacional	3,4 %	9,0 %	0,64
Pré-eclâmpsia	17,2%	18,2%	0,92
Progressão retinopatia	6,9 %	4,5 %	1,0
Progressão nefropatia	10,3 %	6,8 %	0,68

a = Dados apresentados como mediana (mín-máx); gravidezes não evolutivas excluídas da análise estatística.

A taxa de cesarianas global foi de 71,2% ( $n=52$ ), sem diferenças entre os 2 grupos (75,9 vs 68,2%;  $p=0,48$ ).

No que diz respeito aos desfechos neonatais, observou-se uma menor taxa de prematuridade no grupo DISI (6,9% vs 27,3%;  $p=0,04$ ). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos em nenhuma das restantes variáveis consideradas (Quadro IV).

**Quadro IV** - Desfecho neonatal por grupo.

	DISI (n=29)	MII (n=44)	p
Idade gestacional parto (sem) <sup>a</sup>	38,0 (36-39)	37,0 (28-39)	0,01
Prematuridade	6,9%	27,3%	0,04
Peso RN ao nascimento (g) <sup>a</sup>	3595 (2715-4250)	3445 (780-4350)	0,14
Macrossomia	10,3%	9,1%	1,0
Recém-nascidos LIG	3,4%	2,3%	1,0
Recém-nascidos GIG	34,4%	25,0%	0,38
Hipoglicemia neonatal	17,2%	18,2%	0,92
Hiperbilirrubinemia (fototerapia)	17,2%	38,6%	0,05
Malformações congénitas	0%	9,0%	0,15
Agregado das complicações NN	34,5%	56,8%	0,06

a = Dados apresentados como mediana (mín-máx); gravidezes não evolutivas excluídas da análise estatística.

## > DISCUSSÃO

O desfecho materno-fetal das gravidezes em mulheres com DM1 pode estar comprometido, sobretudo se não se otimizar o controlo glicémico na preconceção e durante a gravidez. [2-4] A melhor estratégia terapêutica para conseguir melhorar o controlo glicémico nestas mulheres e, conseqüentemente, o desfecho materno-fetal, ainda não está totalmente esclarecida. [8]

No nosso estudo, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre a HbA1c das mulheres sob DISI ou MII por trimestre, mas constatou-se uma maior percentagem de mulheres com HbA1c <6,5% nos 3 trimestres no grupo DISI (55,1% vs 29,5%;  $p=0,03$ ). Não se verificaram diferenças entre os 2 grupos no que diz respeito aos desfechos maternos e neonatais, à exceção da taxa de prematuridade, inferior no grupo DISI (6,9% vs 27,3%;  $p=0,04$ ).

### Características Maternas e Controlo Glicémico Durante a Gravidez

Neste estudo, a percentagem de mulheres que fizeram preconceção foi inferior à desejada em ambos os grupos, mas sobreponível à descrita na literatura. [11] Esta foi significativamente superior no grupo DISI (68,8% vs 26,5%;  $p<0,001$ ), achado também observado noutros estudos. [12,13] Na opinião dos autores, as mulheres sob DISI estão geralmente mais motivadas e preocupadas com o seu estado de saúde e do seu futuro filho, o que se reflete numa maior taxa de préconceção.

Não se identificaram diferenças relativamente ao ganho ponderal médio entre os 2 grupos de tratamento, tal como descrito por Volpe *et al.* [14] e Chico *et al.* [12] Este resultado contraria a ideia dos autores de que as grávidas que fazem contagem de hidratos de carbono (todas no grupo DISI) tenderiam a aumentar mais de peso por poder ajustar a dose de insulina ao teor em hidratos de carbono que ingerem com maior liberdade. Esta maior flexibilidade não existe em parte das grávidas do grupo MII, porque optam por um esquema de insulina prandial, apenas ajustado às glicemias, associado a um plano alimentar mais rígido.

O controlo glicémico por trimestre melhorou de forma significativa ao longo da gravidez em ambos os grupos, não se identificando diferenças por trimestre com significado estatístico entre os 2 grupos de tratamento. Estes resultados são coincidentes com estudos anteriores. [12,14-20] A percentagem de mulheres com HbA1c <6,5% nos 3 trimestres foi significativamente superior no grupo DISI (55,1% vs 29,5%;  $p=0,03$ ). Sabendo nós, à

luz do conhecimento atual, a importância de manter um bom controlo glicémico durante a preconceção e toda a gravidez, os DISI poderão assim conferir alguma vantagem no que diz respeito à estabilidade glicémica nestas mulheres.

### Desfechos Maternos e Neonatais

Os resultados obtidos no nosso estudo, no que diz respeito aos desfechos maternos, estão de acordo com outros, não mostrando qualquer benefício dos DISI relativamente às MII. [17,20] A taxa de cesarianas global foi globalmente elevada (71,2%), sem diferença significativa entre os grupos, semelhante ao reportado na literatura. [17,19]

No que diz respeito aos desfechos neonatais, observou-se uma menor taxa de prematuridade no grupo (6,9% vs 27,3%;  $p=0,04$ ), não constatada noutros estudos. [14-20] Embora não se tenham documentado diferenças estatisticamente significativas, a morbidade neonatal foi tendencialmente menor no grupo sob DISI (34,5% vs 56,8%,  $p=0,06$ ).

### Limitações do Estudo

A principal limitação prende-se ao facto de ser um estudo retrospectivo. Os grupos não foram randomizados e são diferentes entre eles, sendo as mulheres do grupo DISI mais velhas e com mais complicações crónicas da diabetes. Para além disso, a taxa de preconceção foi significativamente diferente entre os grupos, o que pode ter condicionado os resultados obtidos, apesar da ausência de diferenças no controlo glicémico na preconceção e 1º trimestre da gravidez. Outra limitação diz respeito ao tamanho amostral, sendo possível que o pequeno tamanho da amostra e de eventos não tenha permitido a identificação de diferenças estatisticamente significativas em algumas das variáveis analisadas. Referimos ainda o facto de não ter sido possível avaliar a prevalência de cetoacidose diabética e de hipoglicemias graves devido à insuficiência de registos, dados fundamentais para a determinação da segurança dos 2 tipos de tratamento.

## > CONCLUSÃO

De acordo com o nosso estudo, o tratamento com dispositivos de infusão subcutânea de insulina parece conferir algumas vantagens sobre as múltiplas injeções de insulina relativamente à estabilidade glicémica, à taxa de prematuridade e às complicações neonatais. No en-

tanto, a evidência atual ainda é insuficiente para suportar a escolha de um modo de administração de insulina em detrimento do outro nas grávidas com DM1. A escolha deve ser individualizada, de acordo com o julgamento clínico, com o objetivo de otimizar o controlo glicémico durante a gravidez. Os custos acrescidos, alocados à utilização de dispositivos de infusão subcutânea de insulina, devem ser igualmente considerados.

São necessários mais estudos, idealmente prospetivos e multicêntricos, de forma a avaliar, com maior nível de evidência, a diferença de eficácia entre os DISI e as MII nos desfechos materno-fetais. <

## BIBLIOGRAFIA

- Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care*. 2004; 27(12): 2819-23.
- Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA*. 1991; 265(6): 731-6.
- Timar B, Timar R, Albai A, Stoian D, Nitu R, Craina M. Predictors for pregnancy outcomes in Romanian women with Type 1 Diabetes Mellitus: a prospective study. *Diabetol Metab Syndr*. 2014; 6(1): 125.
- Holmes VA, Young IS, Patterson CC, Pearson DW, Walker JD, Maresh MJ, et al. Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabetes Care*. 2011; 34(8): 1683-8.
- Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med*. 1990; 7: 360.
- Colstrup M, Mathiesen ER, Damm P, Jensen DM, Ringholm L. Pregnancy in women with type 1 diabetes: have the goals of St. Vincent declaration been met concerning foetal and neonatal complications? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26(17): 1682-6.
- Grunberger G, Bailey TS, Cohen AJ, Flood TM, Handelsman Y, Hellman R, et al. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on insulin pump management. *Endocr Pract*. 16(5): 746-62.
- Ranasinghe PD, Maruthur NM, Nicholson WK, Yeh HC, Brown T, Suh Y, et al. Comparative effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs and multiple daily injections in pregnant women with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015; 24(3): 237-49.
- Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 3: CD005542.
- Relatório de Consenso sobre a Diabetes na Gravidez. SPD, SPEDM, SPOMMF e Secção de Neonatologia da SPP; 2011.
- Dornhorst A, Banerjee A. Diabetes in Pregnancy. In: Holt R, Cokram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, eds. *Textbook of Diabetes*. 4th Ed, Oxford: Wiley-Blackwell; 2010, p. 888-921.
- ~Chico A, Saigi I, García-Patterson A, Santos MD, Adelantado JM, Ginovart G, et al. Glycemic control and perinatal outcomes of pregnancies complicated by type 1 diabetes: influence of continuous subcutaneous insulin infusion and lispro insulin. *Diabetes Technol Ther*. 2010; 12(12): 937-45.
- Kallas-Koeman MM, Kong JM, Klinke JA, Butalia S, Lodha AK, Lim KI, et al. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014; 57(4): 681-9.
- Volpe L, Pancani F, Aragona M, Lencioni C, Battini L, Ghio A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple dose insulin injections in Type 1 diabetic pregnant women: a case-control study. *Gynecol Endocrinol*. 2010; 26(3): 193-6.
- Kernaghan D, Farrell T, Hammond P, Owen P. Fetal growth in women managed with insulin pump therapy compared to conventional insulin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; 137(1): 47-9.
- Cypryk K, Kosiński M, Kamińska P, Kozdraj T, Lewiński A. Diabetes control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes treated during pregnancy with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections. *Pol Arch Med Wewnętrznej*. 2008; 118(6): 339-44.
- Bruttomesso D, Bonomo M, Costa S, Dal Pos M, Di Cianni G, Pellicano F, et al. Type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or with insulin glargine and multiple daily injections of rapid-acting insulin analogues (glargine-MDI). *Diabetes Metab*. 2011; 37(5): 426-31.
- Talaviya PA, Saboo BD, Joshi SR, Padhiyar JN, Chandarana HK, Shah SJ, et al. Pregnancy outcome and glycemic control in women with type 1 diabetes: a retrospective comparison between CSII and MDI treatment. *Diabetes Metab Syndr*. 7(2): 68-71.
- Wender-Ozegowska E, Zawiejska A, Ozegowska K, Wroblewska-Seniuk K, Iciek R, Mantaj U, et al. Multiple daily injections of insulin versus continuous subcutaneous insulin infusion for pregnant women with type 1 diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013; 53(2): 130-5.
- Giménez M, Conget I, Nicolau J, Pericot A, Levy I. Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study. *Acta Diabetol*. 2007; 44(1): 34-7.