

Propozycje decyzji terapeutycznych w zależności od trendów glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1

Proposals for therapeutic decisions according to glucose trends in patients with type 1 diabetes

^{1*}Agnieszka Szadkowska, ^{2*}Andrzej Gawrecki, ³Przemysław Jarosz-Chobot,

⁴Małgorzata Myśliwiec, ²Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

*Autorzy o jednakowym wkładzie pracy

¹Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny

⁴Katedra i Klinika Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

¹Department of Pediatrics, Oncology, Hematology and Diabetology Medical University of Lodz, Poland

²Department of Internal Medicine and Diabetology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

³Department of Children Diabetology, School of Medicine in Katowice, Medical University of Silesia, Poland

⁴Department of Pediatrics, Diabetology and Endocrinology, Medical University of Gdansk, Poland

Streszczenie

Obecnie samokontrola cukrzycy coraz częściej opiera się na systemach ciągłego monitorowania glikemii oraz monitorowania glikemii metodą skanowania. Oba te systemy, poza aktualną wartością glikemii, dostarczają dwóch ważnych informacji: wyniki glikemii z ostatnich kilku godzin pod postacią wykresu oraz strzałki trendu zmian glikemii. Uwzględnienie tych informacji nadaje nowy wymiar samokontroli cukrzycy i powinno powodować modyfikację terapii cukrzycy. W pracy przedstawiono propozycje modyfikacji decyzji terapeutycznych w zależności od trendów glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych metodą funkcjonalnej intensywnej insulinoterapii. Uwzględnienie trendów w podejmowaniu decyzji terapeutycznych powinno pozwolić na zmniejszenie zmienności glikemii oraz liczby epizodów hipo- i hiperglikemii.

Słowa kluczowe:

cukrzyca typu 1, samokontrola, monitorowanie glikemii, trendy glikemii

Abstract

Nowadays, self-management of diabetes is more and more often based on continuous and flash glucose monitoring systems. In addition to measuring current glucose levels, both systems provide blood glucose levels from the past few hours in the form of a graph, as well as an indication of glucose trends via arrows. This information adds a new dimension to the self-management of diabetes, and should result in the modification of diabetes therapy. The paper presents proposals for modifications of treatment decisions based on glucose trends in patients with type 1 diabetes. By considering glucose trends, it is hoped that glycemic variability and numbers of hypoglycemia and hyperglycemia episodes will be reduced.

Key words:

diabetes mellitus type 1, self-control, glucose monitoring, glucose trends

Wstęp

Celem leczenia pacjentów z cukrzycą typu 1 jest prewencja ostrych i przewlekłych powikłań choroby, przedwczesnych zgonów oraz zachowanie podobnej jakości życia do osób zdrowych. Obecnie terapia cukrzycy typu 1 jest oparta na funkcjonalnej in-

tensywnej insulinoterapii z użyciem wstrzykiwaczy insuliny lub osobistej pompy insulinowej [1,2]. Decyzje dotyczące modyfikacji insulinoterapii podejmowane są na podstawie punktowych glikemii oznaczanych za pomocą glukometru. Wraz ze zwiększeniem liczby pomiarów glikemii poprawie ulega wyrównanie metaboliczne choroby i zmniejsza się częstość jej powikłań [3].

Dotychczas dominującą rolę w ocenie rokowania odgrywała hemoglobina glikowana (HbA1c), która jest powszechnie przyjętym parametrem oceny wyrównania metabolicznego cukrzycy [4]. Współczesne wyniki badań wskazują jednak na znaczny udział zmienności glikemii w patogenezie powikłań. Ocena zmienności glikemii stała się możliwa dzięki zaawansowaniu nowych technologii w procesie monitorowania glikemii.

Obecnie, poza pomiarami przy pomocy glukometrów, stosuje się następujące systemy monitorowania glikemii: ciągłe monitorowanie glikemii (CGM, *continuous glucose monitoring*) i monitorowanie glikemii metodą skanowania (FGM, *flashglucose monitoring*) [5]. Systemy te dokonują pomiaru stężenia glukozy w płynie śródtkankowym, a nie we krwi [5,6]. Dlatego, zgodnie z zaleceniami producentów, stosując CGM i FGM nadal należy oznaczać glikemię przy pomocy glukometru, szczególnie gdy planowane jest podanie bolusa insuliny (z wyjątkiem Dexcom G5, zgodnie z rejestracją FDA). Dodatkowo CGM wymaga kalibracji poprzez wprowadzenie do systemu wartości glikemii oznaczonej za pomocą glukometru.

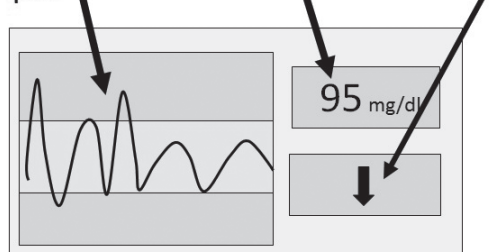
Należy pamiętać, że mogą pojawiać się rozbieżności między wartościami glikemii we krwi włośniczkowej i w płynie śródtkankowym. Wynikają one głównie z fizjologicznego *lag time* (przesunięcia czasowego) pomiędzy stężeniem glukozy w płynie śródtkankowym i we krwi włośniczkowej. Istotne znaczenie ma również szybkość zmian glikemii oraz bieżąca wartość glikemii [7,8]. W przypadku CGM dokładność pomiaru urządzenia zależy również od poprawności kalibracji i dokładności glukometru. Wraz z udoskonaleniem sensorów oraz algorytmów do obliczania wartości glikemii znacznie poprawiła się dokładność tych urządzeń [9,10].

Mimo nieco gorszej dokładności bardzo istotnymi zaletami CGM i FGM w stosunku do glukometrów jest możliwość bezinwazyjnego kontrolowania glikemii w dowolnym momencie przez całą dobę. Poza wartością glikemii, systemy CGM i FGM jednocześnie dodatkowo dostarczają dwóch bardzo ważnych informacji. Na ekranie odbiornika w postaci wykresu przedstawione są wyniki glikemii z ostatnich godzin oraz – za pomocą strzałek – trendy zmian wartości glikemii. W ten sposób pacjent otrzymuje informacje dotyczące „przeszłości”, „teraźniejszości” i „przyszłości” wartości glikemii. Uwzględnienie tych informacji powinno powodować modyfikację terapii cukrzycy w danym momencie, co nadaje nowy wymiar samokontroli cukrzycy (ryc. 1).

Modyfikacje terapii na podstawie trendów glikemii będą obejmowały: zmniejszenia lub zwiększenia dawki insuliny, spożycie dodatkowych węglowodanów szybko przyswajalnych lub rezygnację z posiłku, wymianę zestawu infuzyjnego, rozpoczęcie aktywności fizycznej. Właściwa interpretacja trendów przez pacjentów powinna pozwolić na zmniejszenie częstości występowania hipo- i hiperglikemii oraz zmniejszenie zmienności glikemii [11].

W celu ułatwienia pacjentom codziennej samokontroli z uwzględnieniem informacji dostarczanych przez CGM i FGM opracowywane są systemy wspierające decyzje terapeutyczne. Przygotowując te algorytmy uwzględnia się istniejące różnice pomiędzy poszczególnymi urządzeniami. Należy podkre-

- Profil glikemii z ostatnich godzin – przeszłość
- Glucose profile from the last few hours - past
- Aktualna wartość glikemii - teraźniejszość
- Current glycemia - present
- Trend zmian - przyszłość
- Glucose trend - future



Ryc. 1. Informacje dostępne dla pacjentów stosujących CGM lub FGM: profil glikemii z ostatnich godzin (przeszłość), aktualny poziom glikemii (teraźniejszość), trendy glikemii (przyszłość)

Fig. 1. Information available to patients using CGM and FGM devices: the glucose profile from the last few hours (past), the current glycemia (present), and the glucose trend (future)

ślić, że FGM dostarcza informacji dotyczących glikemii jedynie po zeskanowaniu czujnika przez pacjenta, natomiast CGM przesyła je w sposób ciągły do odbiornika bez udziału pacjenta. Ponadto CGM wyposażony jest w funkcje alarmów tempa zmian glikemii oraz alarmów hipo i – hiperglikemii, alarmów ostrzegających o zbliżaniu się wartości glikemii do wyznaczonego dolnego i górnego limitu.

Celem niniejszego opracowania jest zwrócenie uwagi lekarzy, pielęgniarek i pacjentów na istotne znaczenie uwzględniania strzałek trendu w modyfikacjach terapii u chorych z cukrzycą typu 1 leczonych metodą funkcjonalnej intensywnej insulinoterapii oraz ułatwienie początkowych zmian dzięki przedstawionym algorytmom.

Propozycje modyfikacji terapii cukrzycy typu 1 w oparciu o trendy glikemii

W niniejszej pracy zaprezentowano propozycje modyfikacji terapii cukrzycy typu 1 w oparciu o trendy glikemii w trzech okresach: na czczo i przed posiłkami, w okresie poposiłkowym i podczas nocy.

Opracowując algorytmy uwzględniono obie metody funkcjonalnej intensywnej insulinoterapii oraz stosowanie różnych typów pomp insulinowych, wzięto pod uwagę możliwości hipoblokady – funkcji automatycznego wstrzymania podaży insuliny przy hipoglikemii (*LowGlucoseSuspend* – LGS) i funkcji automatycznego wstrzymania podaży insuliny przy zagrażającej hipoglikemii (*PreLowGlucoseSuspend* – *SmartGuard*).

Przedstawiono zasady postępowania dla trendów wzrostu i dla trendów spadku glikemii. Szczególną uwagę zwrócono na trendy spadku, bowiem dla pacjentów olbrzymie znaczenie

ma zapobieganie hipoglikemii. Badania wykazały, że stosowanie CGM i FGM może zmniejszać częstość występowania hipoglikemii [12,13]. Edukacja pacjenta w zakresie obserwacji strzałek trendu i ich prawidłowej interpretacji może jeszcze bardziej pomóc w prewencji niedocukrzeń. Należy podkreślić, że strzałki trendu są widoczne na ekranie urządzenia, ale nie generują alarmu.

Biorąc pod uwagę, że w poszczególnych urządzeniach te same symbole strzałek trendu oznaczają różne tempo zmian glikemii, w opracowaniu posłużono się określeniem zmian wartości glikemii w jednostkach: mg/dl na minutę.

Decyzje terapeutyczne w zależności od trendów glikemii na czczo i przed posiłkami

Pacjenci opierający samokontrolę cukrzycy na oznaczeniach glikemii za pomocą glukometru ustalają dawkę insuliny doposiłkowej, biorąc pod uwagę: bieżącą wartość glikemii, liczbę spożywanych wymienników węglowodanowych (ewentualnie również białkowo-tłuszczowych) oraz aktywność fizyczną.

Z a s a d a P + K + S

P – insulina w przeliczeniu na posiłek (wg wskaźnika liczba jednostek insuliny na WW)

K – korekta względem glikemii (wg wskaźnika korekcyjnego)

S – korekta względem odbytej lub planowanej aktywności fizycznej

Dawka insuliny powinna zostać zmodyfikowana również na podstawie informacji o trendzie zmian glikemii. W przypadku

wzrastania glikemii wymagana jest większa dawka insuliny, a przy tendencji spadkowej – redukcja dawki insuliny.

Z a s a d a P + K + S + T

P – insulina w przeliczeniu na posiłek (wg wskaźnika liczba jednostek insuliny na WW)

K – korekta względem glikemii (wg wskaźnika korekcyjnego)

S – korekta względem odbytej lub planowanej aktywności fizycznej

T – modyfikacja dawki w zależności od trendu

W tabeli I przedstawiono propozycje modyfikacji dawek insuliny w przypadku zmiany wartości glikemii przekraczającej lub równej 1 mg/dl/min.

Jeżeli występują inne czynniki wpływające na zapotrzebowanie na insulinę, m.in. choroba, stres, również należy je uwzględnić.

Decyzje terapeutyczne w zależności od trendów glikemii w okresie poposiłkowym

U wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 1 bez zachowanej istotnej klinicznie resztkowej insulinosekrecji dochodzi do wzrostu glikemii poposiłkowej. Wartości glikemii poposiłkowej w zakresie 140–180 mg/dl są w większości przypadków akceptowalne.

W pierwszej kolejności w przypadku szybkiego wzrostu glikemii poposiłkowej konieczne jest sprawdzenie, czy bolus posiłkowy został podany.

Tabela I. Modyfikacja bolusa insuliny w zależności od trendów glikemii

Table I. Modification of insulin bolus depending on glucose trends

Zmiana wartości glikemii	Modyfikacja bolusa doposiłkowego (obejmującego dawkę insuliny na posiłek i dawkę korekcyjną)
Spadek wartości glikemii 1–2 mg/dl na minutę	Zmniejszenie dawki o 10%
Spadek wartości glikemii > 2 mg/dl na minutę	Zmniejszenie dawki o 20%
Zmiana wartości glikemii < 1 mg/dl na minutę	Dawka bez zmian
Wzrost wartości glikemii 1–2 mg/dl na minutę	Zwiększenie dawki o 10%
Wzrost wartości glikemii > 2 mg/dl na minutę	Zwiększenie dawki o 20%
Glucose change	Insulin dosage modification (incl. mealtime bolus and correction dose)
Decreasing at 1–2 mg/dL/min	Reduce dose by 10%
Decreasing at > 2 mg/dL/min	Reduce dose by 20%
Decreasing or increasing at < 1 mg/dL/min	Dose unchanged
Increasing at 1–2 mg/dL/min	Increase dose by 10%
Increasing at > 2 mg/dL/min	Increase dose by 20%

Tabela II. Propozycje decyzji terapeutycznych dla pacjentów leczonych metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny i korzystających z urządzeń FGM lub CGM

A. W okresie poposiłkowym >1–1,5 godz. po podaniu bolusa szybko działającego analogu insuliny / > 2,5 godz. po podaniu bolusa insuliny ludzkiej

Glikemia	< 100 mg/dl	100–150 mg/dl	150–250 mg/dl	> 250 mg/dl
Spadek wartości glikemii 1–2 mg/dl/min.	10–15 g CHO	Weryfikacja trendu za 15 min.	Weryfikacja trendu za 30 min.	Bolus korekcyjny* zmniejszony o 10%
Spadek wartości glikemii > 2 mg/dl/min.	15–25 g CHO	Należy rozważyć spożycie 10 g CHO Weryfikacja trendu za 15 min.	Weryfikacja trendu za 15 min.	Bolus korekcyjny* zmniejszony o 20%

Glikemia	< 150 mg/dl	150–200 mg/dl	200–250 mg/dl	> 250–300 mg/dl
Wzrost wartości glikemii 1–2 mg/dl/min.	Weryfikacja trendu za 30–60 min.	Należy rozważyć bolus korekcyjny	Bolus korekcyjny* + ewentualnie zwiększenie dawki o 10 %	Bolus korekcyjny* + zwiększenie dawki o 10 %
Wzrost wartości glikemii > 2 mg/dl/min.	Weryfikacja trendu za 15–30 min.	Należy rozważyć bolus korekcyjny	Bolus korekcyjny* + ewentualnie zwiększenie dawki o 20%	Bolus korekcyjny* + zwiększenie dawki o 20%

Przy podjęciu decyzji terapeutycznej zawsze należy uwzględnić: wielkość podanego bolusa, odstęp czasowy pomiędzy podaniem insuliny a rozpoczęciem spożywania posiłku (ewentualnie czas spożywania posiłku), indeks glikemiczny posiłku, odbytą lub planowaną aktywność fizyczną.

B. Podczas nocy (2–3 godz. po bolusie szybko działającego analogu insuliny i co najmniej 3 godz. po bolusie insuliny ludzkiej)

Glikemia	< 100 mg/dl	100–150 mg/dl	150–250 mg/dl	> 250 mg/dl
Spadek wartości glikemii 1–2 mg/dl/min.	10–15 g CHO	Weryfikacja w ciągu 15–45 lub 10 g CHO	Brak reakcji	Bolus korekcyjny* zmniejszony o 10%
Spadek wartości glikemii > 2 mg/dl/min.	20 g CHO	10 g CHO	Brak reakcji lub weryfikacja za 30–60 min.	Bolus korekcyjny* zmniejszony o 20%

Glikemia	< 100 mg/dl	100–150 mg/dl	> 150 mg/dl
Wzrost wartości glikemii 1–2 mg/dl/min.	Brak reakcji	Weryfikacja za 30–60 min.	Bolus korekcyjny* wg przeliczników +10%
Wzrost wartości glikemii > 2 mg/dl/min.	Brak reakcji	Weryfikacja za 30–60 min. lub bolus korekcyjny	Bolus korekcyjny* wg przeliczników + 20 %

* Weryfikacja glikemii przy pomocy glukometru
 CHO (ang. carbohydrates) = węglowodany
 – zalecane spożycie glukozy, ewentualnie innych szybko wchłaniających się węglowodanów

Table II. Proposals for modification of treatment decisions for patients treated with multiple insulin injections using FGM or CGM
A. Postprandially: > 1–1.5 h after fast-acting insulin analog bolus/> 2.5 h after human insulin bolus

Glucose level	< 100 mg/dL	100–150 mg/dL	150–250 mg/dL	>250 mg/dL
Decreasing at 1–2 mg/dL/min	10–15 g CHO	Trend verification within 15 min	Trend verification within 30 min	Correction bolus* decreased by 10%
Decreasing at > 2 mg/dL/min	15–25 g CHO	10 g CHO, trend verification within 15 min	Trend verification within 15 min	Correction bolus* decreased by 20%
Glucose level	< 150 mg/dL	150–200 mg/dL	200–250 mg/dL	> 250–300 mg/dL
Increasing at 1–2 mg/dL/min	Trend verification within 30–60 min	Correction should be considered	Correction* and possibly increase dose by 10%	Correction* and increase dose by 10%
Increasing at > 2 mg/dL/min	Trend verification within 15–30 min	Correction should be considered	Correction* and possibly increase dose by 20%	Correction* and increase dose by 20%

When making a therapeutic decision, always consider bolus size, the time between administration of insulin and the start of the meal, the glycemic index of a meal and physical activity

B. During the night: 2–3 h after fast-acting insulin analog bolus, and at least 3 h after regular insulin bolus

Glucose level	< 100 mg/dL	100–150 mg/dL	150–250 mg/dL	> 250 mg/dL
Decreasing at 1–2 mg/dL/min	10–15 g CHO	Verification within 15–45 min or 10 g CHO	No reaction	Correction bolus decreased by 10%
Decreasing at > 2 mg/dL/min	20 g CHO	10 g CHO	No reaction or verification within 30–60 min	Correction bolus decreased by 20%
Glucose level	< 100 mg/dL	100–150 mg/dL	> 150 mg/dL	
Increasing at 1–2 mg/dL/min	No reaction	Verification within 30–60 min	Correction bolus* and increase dose by 10%	
Increasing at > 2 mg/dL/min	No reaction	Verification within 30–60 min or correction	Correction bolus* and increase dose by 20%	

*Verification of blood glucose using a glucose meter
CHO – carbohydrates (glucose)

Przy podjęciu decyzji terapeutycznej zawsze należy uwzględnić [14]: • odstęp czasu pomiędzy podaniem bolusa insuliny a spożywaniem posiłku, • indeks glikemiczny posiłku, • wielkość podanego bolusa/iłość aktywnej insuliny, • odbytą lub planowaną aktywność fizyczną.

W przypadku trendu wzrostu glikemii zawsze warto podając aktywność fizyczną, uzupełnić płyny, zamiast podawać w pierwszej kolejności bolus insuliny. Jeżeli aktywność fizyczna jest działaniem niewystarczającym, proponowane zalecenia

powinny pomóc pacjentom w podjęciu decyzji o bolusie korekcyjnym insuliny i/lub zwiększeniu bazy tymczasowej.

Decyzje terapeutyczne w zależności od trendów glikemii w trakcie nocy

Przedstawiając propozycje modyfikacji dawkowania insuliny podczas spoczynku nocnego, założono brak aktywnej in-

Tabela III. Propozycje decyzji terapeutycznych na podstawie trendu spadku glikemii dla pacjentów leczonych pompami insulinowymi bez automatycznego wstrzymania podaży insuliny przy hipoglikemii (dotyczy FGM i CGM)

A. W okresie poposiłkowym > 1–1,5 godz. po podaniu bolusa szybko działającego analogu insuliny

Glikemia	< 100 mg/ dl	100–150 mg/dl	150–250 mg/dl	> 250 mg/dl
Spadek wartości glikemii 1–2 mg/dl/min.	10– 15 g CHO. Wstrzymanie bolusa przedłużonego. Baza tymczasowa 0% 30 min.*	Baza tymczasowa 0% 30–60 min. i weryfikacja trendu za 30 min.	Weryfikacja trendu za 30 min.	Bolus korekcyjny wg KB* zmniejszony o 10%
Spadek wartości glikemii > 2 mg/dl/min.	20 g CHO. Wstrzymanie bolusa przedłużonego. Baza tymczasowa 0% 30 min.*	Baza tymczasowa 0% 30–60 min. Należy rozważyć spożycie 10 g CHO i/ lub wstrzymanie bolusa przedłużonego	Weryfikacja trendu za 15 min.	Bolus korekcyjny wg KB* zmniejszony o 20%

Przy podjęciu decyzji terapeutycznej zawsze należy uwzględnić: aktywną insulinę, odstęp czasowy pomiędzy podaniem insuliny a rozpoczęciem spożywania posiłku (ewentualnie czas spożywania posiłku), indeks glikemiczny posiłku, odbytą lub planowaną aktywność fizyczną.

B. W nocy >2–3 godz. po bolusie szybko działającego analogu insuliny

Glikemia	< 100 mg/ dl	100–150 mg/dl	150–250 mg/dl	> 250 mg/dl
Spadek wartości glikemii 1–2 mg/dl/min.	10 g CHO + baza 0% 30–60 min.*	Baza tymczasowa 0% 30–60 min.	Brak reakcji	Bolus korekcyjny wg KB* zmniejszony o 10%
Spadek wartości glikemii > 2 mg/dl/min.	10–20 g CHO + baza 0% 60 min.*	Baza tymczasowa 0% 30–60 min. + ew. 10 g CHO	Brak reakcji lub baza tymczasowa 50% 60 min.	Bolus korekcyjny wg KB* zmniejszony o 20%

* Weryfikacja glikemii przy pomocy glukometru
 CHO (ang. carbohydrates) = węglowodany
 – zalecane spożycie glukozy, ewentualnie innych szybko wchłaniających się węglowodanów
 KB – kalkulator bolusa

Table III. Proposals for modification of treatment decisions, based on the falling glucose trend, for patients treated with insulin pumps without automatic low glucose suspend (also applies to FGM or CGM)

A. Postprandially: > 1–1.5 h after fast-acting insulin analog bolus

Glucose level	< 100 mg/dL	100–150 mg/dL	150–250 mg/dL	> 250 mg/dL
Decreasing at 1–2 mg/dL/min	10–15 g CHO. Suspension of the extended bolus. Temporary basal rates of 0% for 30 min*	Basal insulin rates of 0% for 30–60 min and trend verification within 30 min	Trend verification within 30 min	Correction* according to bolus calculator decreased by 10%
Decreasing at > 2 mg/dL/min	20 g CHO. Suspension of the extended bolus. Temporary basal rates of 0% for 30 min*	Basal insulin rate of 0% for 30–60 min. 10 g CHO and/or suspension of the extended bolus should be considered	Trend verification within 15 min	Correction* according to bolus calculator decreased by 20%

When making a therapeutic decision, always consider active insulin, the time between administration of insulin and the start of the meal (or the duration of the meal), the glycemic index of a meal, and physical activity

B. During the night > 2–3 h after fast-acting insulin analog

Glucose level	< 100 mg/dL	100–150 mg/dL	150–250 mg/dL	> 250 mg/dL
Decreasing at 1–2 mg/dL/min	10 g CHO and basal rates of 0% for 30–60 min*	Temporary basal rates of 0% for 30–60 min	No reaction	Correction* according to bolus calculator decreased by 10%
Decreasing at > 2 mg/dL/min	10-20 g CHO and basal rates of 0% for 60 min*	Temporary basal rates of 0% for 30–60 min + possibly 10 g CHO	No reaction or temporary basal rates of 50% for 60 min	Correction* according to bolus calculator decreased by 20%

*Verification of blood glucose using a glucose meter
CHO – carbohydrates (glucose)

Tabela IV. Propozycje decyzji terapeutycznych na podstawie trendu spadku glikemii dla pacjentów leczonych pompami insulinowymi z automatycznym wstrzymaniem podaży insuliny przy hipoglikemii (MiniMedVEO – Medtronic, Northridge, CA)

A. W okresie poposiłkowym > 1–1,5 godz. po podaniu bolusa szybko działającego analogu insuliny

Glikemia	< 100 mg/dl	100–150 mg/dl	150–250 mg/dL	> 250 mg/dL
Spadek wartości glikemii 1–2 mg/dl/min.	5–10 g CHO Wstrzymanie bolusa przedłużonego Baza tymczasowa 0% 30 min.*	Baza tymczasowa 0% 30 min. i weryfikacja trendu za 30 min.	Weryfikacja trendu za 30 min.	Bolus korekcyjny wg KB* zmniejszony o 10%
Spadek wartości glikemii > 2 mg/dl/min.	10–20 g CHO Wstrzymanie bolusa przedłużonego Baza tymczasowa 0% 30 min.*	Baza tymczasowa 0% 30 min. Należy rozważyć 10 g CHO i/ lub wstrzymanie bolusa przedłużonego	Weryfikacja trendu za 15 min.	Bolus korekcyjny wg KB* zmniejszony o 20%

Przy podjęciu decyzji terapeutycznej zawsze należy uwzględnić: aktywną insulinę (wielkość podanego bolusa), odstęp czasowy pomiędzy podaniem insuliny a spożywaniem posiłku, indeks glikemiczny posiłku, odbytą lub planowaną aktywność fizyczną.

B. Podczas nocy > 2–3 godz. po bolusie szybko działającego analogu insuliny

Glikemia	< 100 mg/dl	100–150 mg/dl	150–250 mg/dL	> 250 mg/dL
Spadek wartości glikemii 1–2 mg/dl/min.	5–10 g CHO + baza 0% 30 min.*	Baza tymczasowa 0% 30 min.	Brak reakcji	Bolus korekcyjny wg KB* zmniejszony o 10%
Spadek wartości glikemii > 2 mg/dl/min.	10–20 g CHO + baza 0% 30 min.*	Baza tymczasowa 0% 30–60 min. + rozważyć spożycie 5 g CHO	Brak reakcji lub baza tymczasowa 50% 60 min.	Bolus korekcyjny wg KB* zmniejszony o 20%

* Weryfikacja glikemii przy pomocy glukometru
CHO (ang. carbohydrates) = węglowodany
– zalecane spożycie glukozy, ewentualnie innych szybko wchłaniających się węglowodanów
KB – kalkulator bolusa

Table IV. Proposals for modification of treatment decisions, based on the falling glucose trend, for patients treated with insulin pumps with automatic low glucose suspension (MiniMed VEO – Medtronic, Northridge, CA)

A. Postprandially: > 1–1.5 h after fast-acting insulin analog bolus

Glucose level	< 100 mg/dL	100–150 mg/dL	150–250 mg/dL	> 250 mg/dL
Decreasing at 1–2 mg/dL/min	5–10 g CHO. Suspension of the extended bolus. Temporary basal rates of 0% for 30 min*	Temporary basal rates of 0% for 30 min and trend verification within 30 min	Trend verification within 30 min	Correction* according to bolus calculator decreased by 10%
Decreasing at > 2 mg/dL/min	10–20 g CHO. Suspension of the extended bolus. Temporary basal rates of 0% for 30 min*	Temporary basal rates of 0% for 30 min. Consider 10 g CHO and/or suspension of the extended bolus should be considered	Trend verification within 15 min	Correction* according to bolus calculator decreased by 20%

When making a therapeutic decision, always consider active insulin (bolus size), the time between administration of insulin and the start of the meal, the glycemic index of a meal and physical activity.

B. During the night > 2–3 h after fast-acting insulin analog

Glucose level	< 100 mg/dL	100–150 mg/dL	150–250 mg/dL	> 250 mg/dL
Decreasing at 1–2 mg/dL/min	5–10 g CHO and basal rates of 0% for 30 min*	Temporary basal rates of 0% for 30 min	No reaction	Correction* according to bolus calculator decreased by 10%
Decreasing at > 2 mg/dL/min	10–20 g CHO and basal rates of 0% for 30 min*	Temporary basal rates of 0% for 30–60 min and possibly 5 g CHO	No reaction or temporary basal rates of 50% for 60 min	Correction* according to bolus calculator decreased by 20%

*Verification of blood glucose using a glucose meter
CHO – carbohydrates (glucose)

insuliny w organizmie oraz standardowy wysiłek fizyczny w ciągu poprzedzającego dnia.

Jeżeli pacjent spożywał węglowodany i podawał bolusy insuliny przed snem i w nocy, zasady te nie obowiązują. W przypadku hiperglikemii pacjenci leczeni ciągłym podskórnym wlewem insuliny mogą skorzystać z bazy tymczasowej i jest to rozwiązanie bezpieczniejsze niż podanie bolusa insuliny. Dotyczy to w szczególności pomp insulinowych, które nie mają opcji automatycznego wstrzymania podaży insuliny w przypadku hipoglikemii.

Decyzje terapeutyczne w okresie popożytkowym i w nocy w zależności od metody insulinoterapii i modelu pompy insulinowej

Propozycje decyzji terapeutycznych dla pacjentów leczonych metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny uwzględniają

stosowanie CGM i FGM (tabela II). W tabeli III przedstawiono propozycje decyzji terapeutycznych na podstawie strzałek trendu spadku glikemii dla pacjentów leczonych pompami insulinowymi bez automatycznego wstrzymania podaży insuliny przy hipoglikemii, stosujących CGM lub FGM.

Opracowując propozycje decyzji terapeutycznych na podstawie strzałek trendu spadku glikemii dla pacjentów leczonych pompami insulinowymi z automatycznym wstrzymaniem podaży insuliny przy hipoglikemii (MiniMed VEO – Medtronic, Northridge, CA), uwzględniono możliwość wstrzymania podaży insuliny przez pompę insulinową przy niskich wartościach glikemii (tabela IV). Funkcja ta sprawia, że hipoglikemia trwa krócej i jest mniej dotkliwa [15–17]. W pompie insulinowej MiniMed VEO lag-time oraz dokładność wskazań glikemii uległy poprawie w porównaniu z pompą insulinową MiniMed Real Time (Paradigm 722). Dzięki temu proponuje się przyjmowanie mniejszej ilości węglowodanów w momencie zagrażającej hipoglikemii. Celem takiej strategii jest zapobieganie hipoglikemii bez generowania

Tabela V. Propozycje decyzji terapeutycznych na podstawie trendu spadku glikemii dla pacjentów leczonych pompami insulinowymi z automatycznym wstrzymaniem podaży insuliny przy zagrażającej hipoglikemii (MiniMed 640G, Medtronic, Northridge, CA)

A. w okresie poposiłkowym > 1-1,5 godz. po podaniu bolusa szybko działającego analogu insuliny

Glikemia	< 100 mg/ dl	100–150 mg/dl	150–250mg/dl	>250 mg/dl
Spadek wartości glikemii 1–2 mg/dl/min.	Rozważyć spożycie 5 g CHO	Brak reakcji	Brak reakcji	Bolus korekcyjny wg KB* zmniejszony o 10%
Spadek wartości glikemii 2–3 mg/dl/min.	5–10 g CHO	Rozważyć spożycie 5 g CHO	Brak reakcji	Bolus korekcyjny wg KB* zmniejszony o 20%
Spadek wartości glikemii > 3 mg/dl/min	10–20 g CHO	5–10 g CHO	Brak reakcji	Bolus korekcyjny wg KB* zmniejszony o 20%

Przy podjęciu decyzji terapeutycznej zawsze należy uwzględnić:

aktywną insulinę (wielkość podanego bolusa), odstęp czasowy pomiędzy podaniem insuliny a spożywaniem posiłku, indeks glikemiczny posiłku, odbytą lub planowaną **aktywność fizyczną**.

*weryfikacja glikemii przy pomocy glukometru

B. podczas nocy (2-3 godz. po bolusie szybko działającego analogu insuliny)

Glikemia	< 100 mg/ dl	100–150 mg/dl	150–250mg/dl	>250 mg/dl
Spadek wartości glikemii 1-2 mg/dl/min.	Brak reakcji	Brak reakcji	Brak reakcji	Bolus korekcyjny wg KB* zmniejszony o 10%
Spadek wartości glikemii 2- 3 mg/dl/min.	Rozważyć spożycie 5 g CHO	Brak reakcji	Brak reakcji	Bolus korekcyjny wg KB* zmniejszony o 20%
Spadek wartości glikemii > 3 mg/dl/min	5 –10 g CHO	Brak reakcji	Brak reakcji	Bolus korekcyjny wg KB* zmniejszony o 20%

*weryfikacja glikemii przy pomocy glukometru

CHO – (ang. Carbohydrates) = węglowodany

– zalecane spożycie glukozy, ewentualnie innych szybko wchłaniających się węglowodanów

KB – kalkulator bolusa

Table V. Proposals for modification of treatment decisions, based on the falling glucose trend, for patients treated with insulin pumps with automatic predictive low glucose suspension (MiniMed 640G, Medtronic, Northridge, CA).

A. Postprandially: >1–1.5 h after fast-acting insulin analog bolus

Glucose level	< 100 mg/dL	100–150 mg/dL	150–250mg/dl	>250 mg/dl
Decreasing at 1–2 mg/dL/min	Consider 5 g CHO	No reaction	No reaction	Correction* according to bolus calculator decreased by 10%
Decreasing at 2–3 mg/dL/min	5–10 g CHO *	Consider 5 g CHO	No reaction	Correction* according to bolus calculator decreased by 20%
Decreasing at > 3 mg/dL/min	10–20 g CHO *	5 -10 g CHO	No reaction	Correction* according to bolus calculator decreased by 20%

When making a therapeutic decision, always consider active insulin (bolus size), the time between administration of insulin and the start of the meal, the glycemic index of a meal and physical activity.

*Verification of blood glucose using a glucose meter

CHO – carbohydrates (glucose)

B. During the night: 2–3 h after fast-acting insulin analog

Glucose level	< 100 mg/dL	100–150 mg/dL	150–250 mg/dL	>250 mg/dl
Decreasing at 1–2 mg/dL/min	No reaction	No reaction	No reaction	Correction* according to bolus calculator decreased by 10%
Decreasing at 2–3 mg/dL/min	Consider 5 g CHO*	No reaction	No reaction	Correction* according to bolus calculator decreased by 20%
Decreasing at > 3 mg/dL/min	5- 10 g CHO*	No reaction	No reaction	Correction* according to bolus calculator decreased by 20%

*Verification of blood glucose using a glucose meter
CHO – carbohydrates

Tabela VI. Propozycje decyzji terapeutycznych na podstawie trendu wzrostu glikemii dla pacjentów leczonych pompami insuliniowymi

A. W okresie poposiłkowym > 1–1,5 godz. po podaniu bolusa szybko działającego analogu insuliny

Glikemia	< 150 mg/dl	150–200 mg/dl	200–250 mg/dl	> 250 mg/dl
Wzrost wartości glikemii 1–2 mg/dl/min.	Weryfikacja trendu za 30–60 min.	Baza tymczasowa 150–200% 1–2 godz.	<u>Bolus korekcyjny wg KB</u> + zwiększenie dawki o 10% lub + baza tymczasowa 150–200% 1–2 godz.	<u>Bolus korekcyjny wg KB*</u> + zwiększenie dawki o 10% + baza tymczasowa 150–200% 1–2 godz.
Wzrost wartości glikemii > 2 mg/dl/min.	Weryfikacja trendu za 15–30 min.	Baza tymczasowa 150–200% 1–2 godz. Należy rozważyć korektę	<u>Bolus korekcyjny wg KB</u> + zwiększenie dawki o 20% lub + baza tymczasowa 200% 1–2 godz.	<u>Bolus korekcyjny wg KB*</u> oraz zwiększenie dawki o 20% + baza tymczasowa 200% 1–2 godz.

Dopuszczalny brak zgodności z KB.
Ryzyko hipoglikemii po 2–3 godz.

- Sprawdzenie, czy bolus posiłkowy został podany
- Przy ustalaniu dawki korekcyjnej uwzględnienie aktywnej insuliny (odstępu czasowego bolus – posiłek), indeksu glikemicznego posiłku i aktywności fizycznej
- Wskazane podjęcie aktywności fizycznej zamiast zwiększenia bazy

B. Podczas nocy > 2–3 godz. po bolusie szybko działającego analogu insuliny

Glikemia	< 100 mg/ dl	100–150 mg/dl	> 150 mg/dl
Wzrost wartości glikemii 1–2 mg/dl/min.	Brak reakcji	Baza tymczasowa 150% 60–120 min.	Bolus korekcyjny wg KB* + + Baza tymczasowa 150% 60–120 min.
Wzrost wartości glikemii > 2 mg/dl/min.	Brak reakcji	Baza tymczasowa 150–200% 60–120 min.	Bolus korekcyjny wg KB* + Baza tymczasowa 200% 60–120 min. **

*Weryfikacja glikemii przy pomocy glukometru

**Sprawdzenie zestawu infuzyjnego

KB – Kalkulator Bolusa

Table VI. Proposals for modification of treatment decisions, based on the rising glucose trend for patients treated with insulin pumps

A. Postprandially: > 1–1.5 h after fast-acting insulin analog bolus

Glucose level	< 150 mg/dL	150–200 mg/dL	200–250 mg/dL	> 250 mg/dL
Increasing at 1–2 mg/dL/min	Trend verification within 30–60 min	Temporary basal rates of 150–200% for 1–2 h	Correction according to bolus calculator* and increase dose by 10% or increase temporary basal rates to 150–200% for 1–2 h	Correction according to bolus calculator* and increase dose by 10% and increase temporary basal rates to 150–200% for 1–2 h
Increasing at > 2 mg/dL/min	Trend verification within 15–30 min	Temporary basal rates of 150–200% for 1–2 h. Correction should be considered	Correction according to bolus calculator* and increase dose by 20% or increase temporary basal rates to 200% for 1–2 h	Correction according to bolus calculator* and increase dose by 20% and increase temporary basal rates to 200% for 1–2 h
Non-compliance with bolus calculator* acceptable. The risk of hypoglycemia increases after 2–3 h.				

- Verify that the meal bolus was given
- When determining the correction dose, consider the bolus amount, meal interval, glycemic index of the meal, and physical activity
- Physical activity is recommended instead of increasing temporary basal rates

B. During the night > 2–3 h after fast-acting insulin analog

Glucose level	< 100 mg/dL	100–150 mg/dL	> 150 mg/dL
Increasing at 1–2 mg/dL/min	No reaction	Increase basal rates to 150% for 60–120 min	Correction according to bolus calculator* and increase basal rates to 150% for 60–120 min
Increasing at > 2 mg/dL/min	No reaction	Increase basal rates to 150–200% for 60–120 min	Correction according to bolus calculator* and increase basal rates to 200% 60–120 min**

*Verification of blood glucose using a glucose meter

**Check the infusion set

późniejszej hiperglikemii. W przypadku stosowania MiniMed VEO możliwe jest dodatkowo zaprogramowanie w porozumieniu z diabetologiem alarmu predykcijnego hipoglikemii.

Propozycje decyzji terapeutycznych na podstawie strzałek trendu spadku glikemii dla pacjentów leczonych pompami insulinowymi z automatycznym wstrzymaniem podaży insuliny przy zagrażającej hipoglikemii (MiniMed 640G, Medtronic, Northridge, CA) przestawiono w tabeli V. Zastosowanie systemu MiniMed 640G, który wstrzymuje podawanie insuliny przed wystąpieniem hipoglikemii, pozwala na istotną redukcję liczby epizodów hipoglikemii. Stąd ilość przyjmowanych węglowodanów przy pojawiających się strzałkach trendu spadku glikemii jest najmniejsza z prezentowanych systemów. Należy podkreślić, że zatrzymanie wlewu podstawowego dzięki funkcji *suspend before low* powoduje zatrzymanie bolusa przedłużonego.

Żadna z pomp insulinowych uwzględnionych w tych zaleceniach nie zwiększa automatycznie podawania insuliny. Dlatego decyzje terapeutyczne uwzględniające strzałki trendu wzrostu glikemii są wspólne dla wszystkich pacjentów leczonych za pomocą pomp insulinowych (tabela VI).

Wzrost glikemii, któremu towarzyszą strzałki trendu, może powodować u wielu pacjentów zbyt pochopne podawanie bolusów korekcyjnych insuliny. Szczególnie dotyczy to pacjentów leczonych za pomocą osobistej pompy insulinowej, ponieważ podanie bolusa insuliny jest łatwo dostępne. Powoduje to w wielu przypadkach hipoglikemii w wyniku jednoczesowego działania kilku bolusów insuliny, określone jako *insulin stacking* [18]. Z drugiej strony błędy popełniane podczas kalkulacji dawki insuliny przed posiłkami i stres, mogą powodować hiperglikemii wymagające podania bolusa korekcyjnego insu-

liny w krótszym odstępie czasu [19]. Prezentowane zalecenia zawierają wskazówki, które mogą pomóc pacjentom w podejmowaniu decyzji terapeutycznych zwiększających efektywność i bezpieczeństwo insulinoterapii. Dzięki właściwej interpretacji strzałek trendu i prawidłowej reakcji można powstrzymać szybki wzrost glikemii. Ważne jest, aby uczynić to skutecznie bez generowania hipoglikemii w późniejszych godzinach. Dlatego proponowanym rozwiązaniem jest również zastosowanie czasowego zwiększenia wlewu podstawowego. Decydując się na podanie bolusa korekcyjnego insuliny, należy, zgodnie z zaleceniami producentów CGM i FGM, dokonać weryfikacji hiper-glikemii za pomocą glukometru.

Należy podkreślić, że w przypadku zagrażającej hipoglikemii węglowodany należy podawać głównie pod postacią glukozy. Przedstawione w tabelach ilości węglowodanów zostały zaproponowane dla dzieci starszych, osób dorosłych. Dzieciom młodszym <8 rż. zalecane jest podanie mniejszej ilości glukozy.

Omówienie

Wprowadzenie systemów przedstawiających trendy zmian glikemii nadaje prowadzonej przez pacjenta samokontroli cukrzycy typu 1 nowy wymiar. Poza bieżącą wartością stężenia glukozy dostarczana jest bardzo istotna wiedza na temat zmian glikemii w godzinach poprzedzających pomiar oraz prognozowana zmiana w ciągu najbliższych minut. Należy podkreślić, że urządzenia CGM i FGM wyświetlające strzałki trendu na monitorze dostarczają informacji bieżącej jedynie pacjentowi. Z tego powodu u osób korzystających z CGM i FGM należy rozszerzyć edukację samokontroli cukrzycy o interpretację trendów glikemii. Do tej pory opublikowano niewiele rozwiązań, które pomogłyby pacjentom w praktycznej interpretacji nowych informacji dostarczanych przez te urządzenia. Takie algorytmy są potrzebne, bowiem pacjenci stosujący CGM widzą konieczność podejmowania innych decyzji terapeutycznych w oparciu o trendy glikemii [19].

Przedstawione przez autorów propozycje modyfikacji decyzji terapeutycznych uwzględniających trendy zostały opracowane w oparciu o dostępne piśmiennictwo oraz doświadczenia własne [20,21]. Algorytmy mają przede wszystkim zwrócić uwagę zespołów terapeutycznych, jak i samych pacjentów na możliwość modyfikacji insulinoterapii dzięki uwzględnieniu trendów glikemii. Po wstępnym zastosowaniu przez pacjentów zaproponowanych algorytmów może zaistnieć konieczność ich korekty. Należy pamiętać o indywidualnych potrzebach pacjentów, uwzględniając ich styl życia, sposób odżywiania, rodzaj pracy oraz aktywność fizyczną. Autorzy są świadomi, że modyfikacja zaleceń terapeutycznych zależy ściśle od celów leczenia cukrzycy u danego pacjenta. W szczególnych grupach chorych

diabetolodzy zalecają wyższe docelowe glikemie. Dotyczy to retinopatii proliferacyjnej, zespołu wydłużonego QT, braku odczuwania hipoglikemii. Część pacjentów odczuwająca fobię przed hipoglikemią może nie zaakceptować przedstawionych propozycji. Decyzje podejmowane na podstawie strzałek trendu będą również odmienne u pacjentek w ciąży.

W wytycznych opracowanych przez F. Kaufman i Cohena zalecono modyfikację bolusów doposiłkowych w zależności od wielkości trendu [21]. Z obserwacji własnej autorów wynika, że zasada ta jest właściwa dla większości pacjentów, przez co można ją wstępnie zastosować u wszystkich chorych. U części pacjentów może ona jednak wymagać korekty.

Jednym z głównych celów terapii jest zapobieganie hipoglikemii, zatem autorzy szczególną uwagę zwrócili na postępowanie w przypadku zagrażającego niedocukrzenia. Zostały opracowane odmienne zalecenia w zależności od metody insulinoterapii jak i rodzaju pompy insulinowej. Należy zalecić, aby decyzje pacjenta w przypadku stosowania terapii wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny oraz pompami insulinowymi bez automatycznego wstrzymania podaży insuliny były szybsze i bardziej zdecydowane. W przypadku zagrażającej hipoglikemii modyfikacja dawki insuliny może być niewystarczająca i z tego powodu zalecane jest spożycie węglowodanów szybko przyswajalnych, często glukozy lub płynów zawierających cukry proste. Należy również pamiętać, że największe rozbieżności pomiędzy wartościami glikemii oznaczonymi przy pomocy glukometru a urządzeniami typu FGM i CGM są przy szybkich spadkach wartości glikemii. Z tego powodu przy niskich wartościach glikemii i szybkim spadku wartości glikemii oznaczonych przy pomocy FGM lub CGM należy zweryfikować wynik w oparciu o pomiar przy pomocy glukometru.

Podsumowanie

Zaprezentowane algorytmy mogą wydawać się dość trudne, ale są one przede wszystkim przeznaczone dla pacjentów, którzy dążą do jak najlepszego wyrównania metabolicznego cukrzycy. Wielu użytkowników CGM lub FGM nie wykorzystuje optymalnie wszystkich informacji dostarczanych przez te urządzenia. Właściwe interpretowanie trendu glikemii, szczególnie gdy pozwala to na unikanie hipoglikemii, sprawi, że mniej osób będzie rezygnowało z CGM i FGM [22].

Autorzy mają nadzieję, że zastosowanie zaproponowanych algorytmów może przyczynić się do poprawy wyrównania metabolicznego cukrzycy i zmniejszenia liczby niedocukrzeń oraz mniejszych wahań glikemii. Opracowanie optymalnych strategii dotyczących modyfikacji dawki insuliny i spożywania węglowodanów przez pacjentów wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. 2017 *Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland*. Clinical Diabetology. 2017;5(Supl. A):A1-A73.
2. 2017 *American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment*. Diabetes Care 2017;40(Supplement 1):64-74.
3. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB et al. *Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants*. Diabetes Care. 2013;36(7):2009-14.
4. Writing Group for the DERG, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D et al. *Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality*. JAMA. 2015;313(1):45-53.
5. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. *The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System*. Diabetes Technol Ther. 2015;17(11):787-794.
6. Garg SK, Schwartz S, Edelman SV. *Improved glucose excursions using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type 1 diabetes*. Diabetes Care. 2004;27(3):734-738.
7. Rodbard D. *Characterizing accuracy and precision of glucose sensors and meters*. J Diabetes Sci Technol. 2014;8(5):980-985.
8. Pleus S, Schoemaker M, Morgenstern K, Schmelzeisen-Redeker G, Haug C, Link M et al. *Rate-of-Change Dependence of the Performance of Two CGM Systems During Induced Glucose Swings*. J Diabetes Sci Technol. 2015;9(4):801-807.
9. Damiano ER, McKeon K, El-Khatib FH, Zheng H, Nathan DM, Russell SJ. *A comparative effectiveness analysis of three continuous glucose monitors: the Navigator, G4 Platinum, and Enlite*. J Diabetes Sci Technol. 2014;8(4):699-708.
10. Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA, Breton MD. *Assessing sensor accuracy for non-adjunct use of continuous glucose monitoring*. Diabetes Technol Ther. 2015;17(3):177-186.
11. Riddell MC, Milliken J. *Preventing exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring and a new carbohydrate intake algorithm: an observational field study*. Diabetes Technol Ther. 2011;13(8):819-825.
12. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study G, Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, Tamborlane WV, Bode BW et al. *The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes*. Diabetes Care. 2009;32(8):1378-1383.
13. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. *Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial*. Lancet. 2016;388(10057):2254-2263.
14. Lange K, Swift P, Pankowska E, Danne T, International Society for P, Adolescent D. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetes education in children and adolescents*. Pediatr Diabetes. 2014;15 Suppl 20:77-85.
15. Choudhary P, Shin J, Wang Y, Evans ML, Hammond PJ, Kerr D et al. *Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk*. Diabetes Care. 2011;34(9):2023-2025.
16. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. *Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial*. JAMA. 2013;310(12):1240-1247.
17. Klonoff DC, Bergenstal RM, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH et al. *ASPIRE In-Home: rationale, design, and methods of a study to evaluate the safety and efficacy of automatic insulin suspension for nocturnal hypoglycemia*. J Diabetes Sci Technol. 2013;7(4):1005-1010.
18. Walsh J, Roberts R, Heinemann L. *Confusion Regarding Duration of Insulin Action: A Potential Source for Major Insulin Dose Errors by Bolus Calculators*. J Diabetes Sci Technol. 2014;8(1):170-178.
19. Pettus J, Edelman SV. *Use of Glucose Rate of Change Arrows to Adjust Insulin Therapy Among Individuals with Type 1 Diabetes Who Use Continuous Glucose Monitoring*. Diabetes Technol Ther. 2016;18 Suppl 2:S234-S242.
20. Turksoy K, Killus J, Hajizadeh I, Samadi S, Feng J, Sevil M et al. *Hypoglycemia Detection and Carbohydrate Suggestion in an Artificial Pancreas*. J Diabetes Sci Technol. 2016;10(6):1236-1244.
21. Kaufman FR, Cohen O. *A Guide to Personal Continuous Glucose Monitoring for the MiniMed™ 640G System*. Medtronic. 2015.
22. Kubiak T, Mann CG, Barnard KC, Heinemann L. *Psychosocial Aspects of Continuous Glucose Monitoring: Connecting to the Patients' Experience*. J Diabetes Sci Technol. 2016;10(4):859-863.