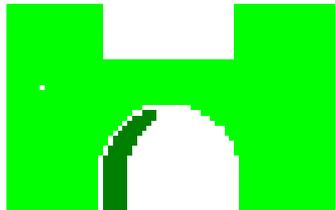


UPDATE Diabete in Gravidanza
Cesena 10 aprile 2010

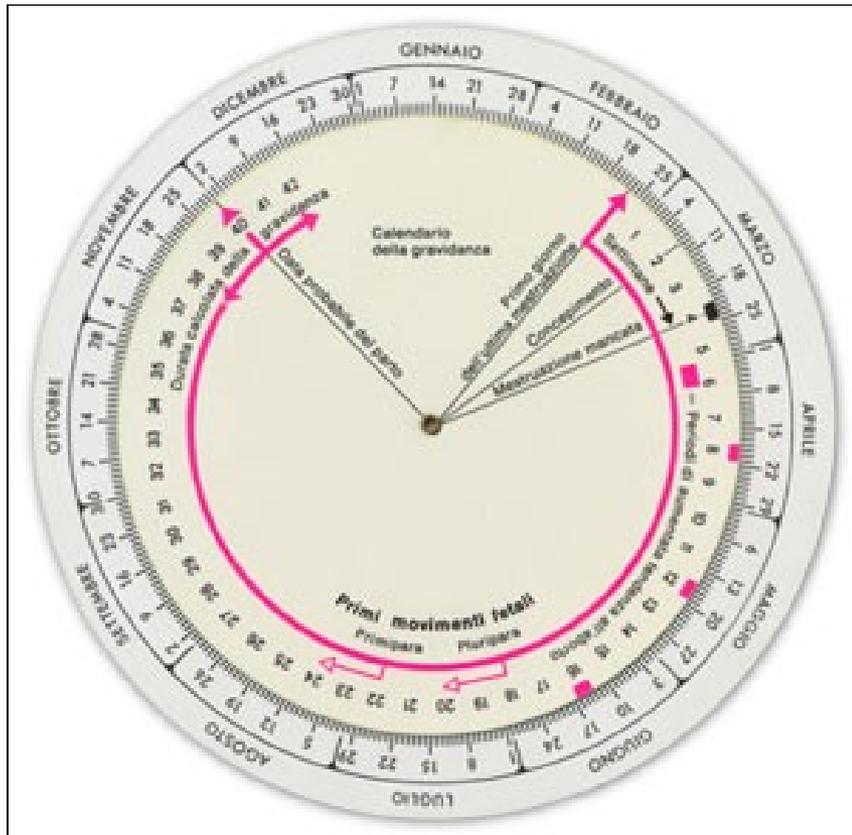
Management metabolico del Diabete in gravidanza

Matteo Bonomo
Centro Interdisciplinare Diabete e Gravidanza

**Azienda Ospedaliera
Osp. Niguarda Ca' Granda
Milano**



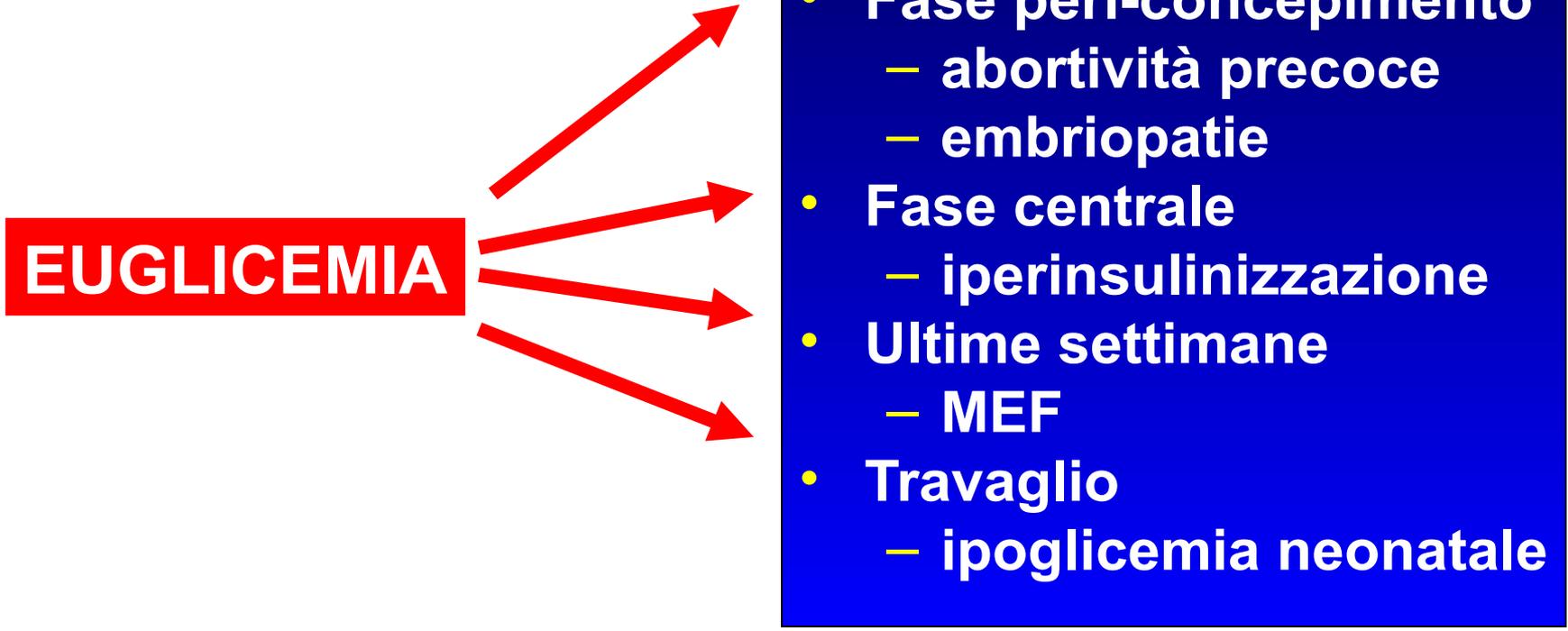
ESIGENZA DI OTTIMIZZAZIONE IN TUTTE LE FASI DELLA GRAVIDANZA



- Fase peri-concepimento
 - abortività precoce
 - embriopatie
- Fase centrale
 - iperinsulinizzazione
- Ultime settimane
 - MEF
- Travaglio
 - ipoglicemia neonatale

ESIGENZA DI OTTIMIZZAZIONE IN TUTTE LE FASI DELLA GRAVIDANZA

EUGLICEMIA



```
graph LR; A[EUGLICEMIA] --> B[Fase peri-concepimento]; A --> C[Fase centrale]; A --> D[Ultime settimane]; A --> E[Travaglio];
```

- **Fase peri-concepimento**
 - abortività precoce
 - embriopatie
- **Fase centrale**
 - iperinsulinizzazione
- **Ultime settimane**
 - MEF
- **Travaglio**
 - ipoglicemia neonatale



STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO

2009-2010

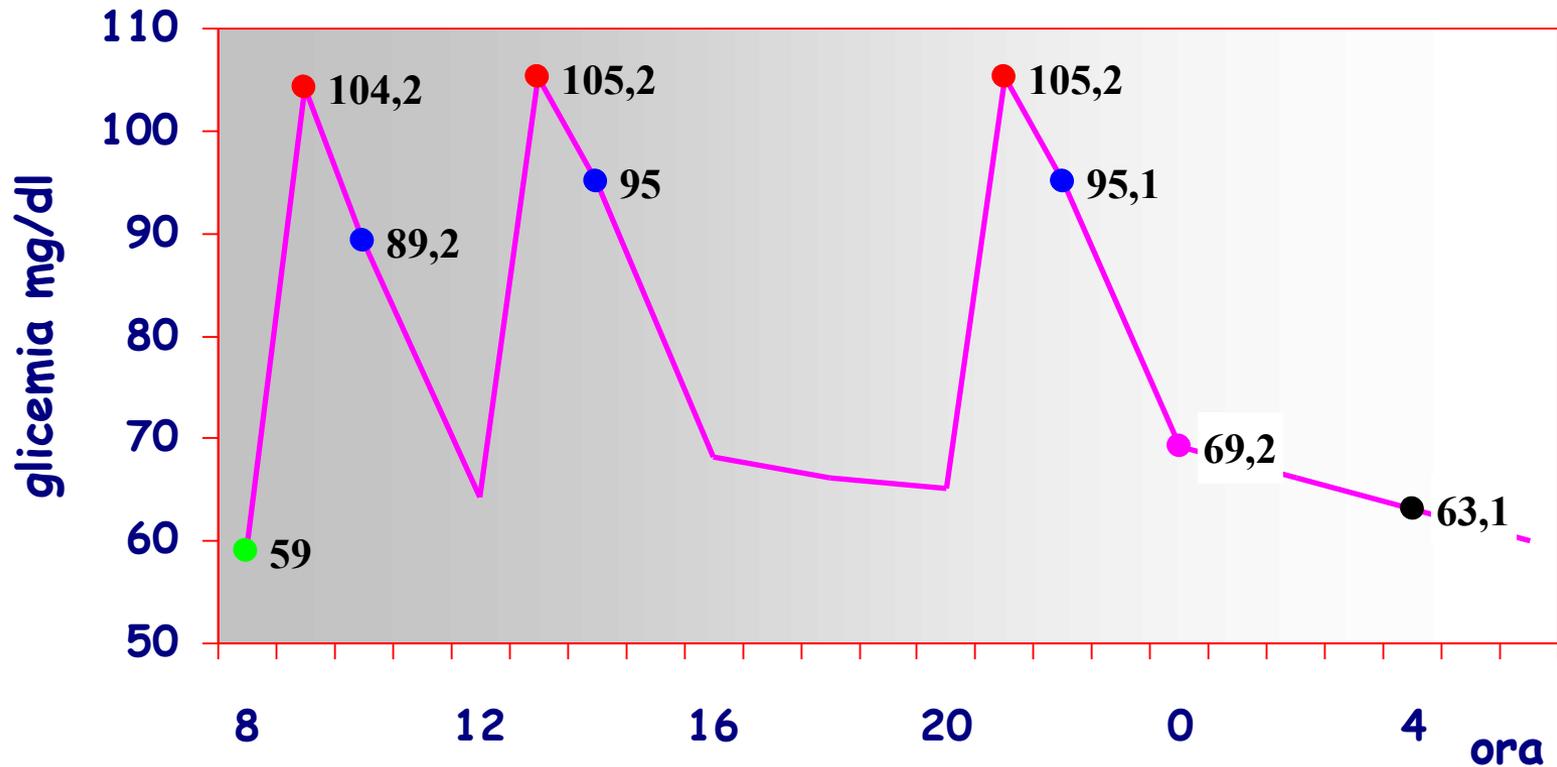
LA CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

Gli obiettivi glicemici da raggiungere durante la gravidanza in donne con diabete gestazionale o pre-gestazionale (tipo 1 o tipo 2) sono i seguenti:

- < 95 mg/dl a digiuno;
- < 140 mg/dl un'ora dopo i pasti;
- < 120 mg/dl due ore dopo i pasti.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

PROFILI GLICEMICI (SMBG) ALLA 38^a SETTIMANA IN GRAVIDANZE NORMALI



PARAMETRI GLICEMICI (CGMS) NEL 3° TRIMESTRE IN GRAVIDANZE NORMALI

Variabile esaminata	Valore
Glicemia media (mg/dl)	83.7 ± 18
Glicemia a digiuno (mg/dl)	75.0 ± 12
Glicemia pre-prandiale (mg/dl)	78.2 ± 11
Momento del picco post-prandiale (min)	70.5 ± 13
Glicemia post-prandiale 1a ora (mg/dl)	105.3 ± 12
Glicemia post-prandiale 2a ora (mg/dl)	97.2 ± 10
Glicemia post-prandiale 3a ora (mg/dl)	84.2 ± 14
Glicemia notturna media (mg/dl)	68.3 ± 10

Y. Yogev et al, Am J Obstet Gynecol 191:949, 2004



STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO

2009-2010

LA CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

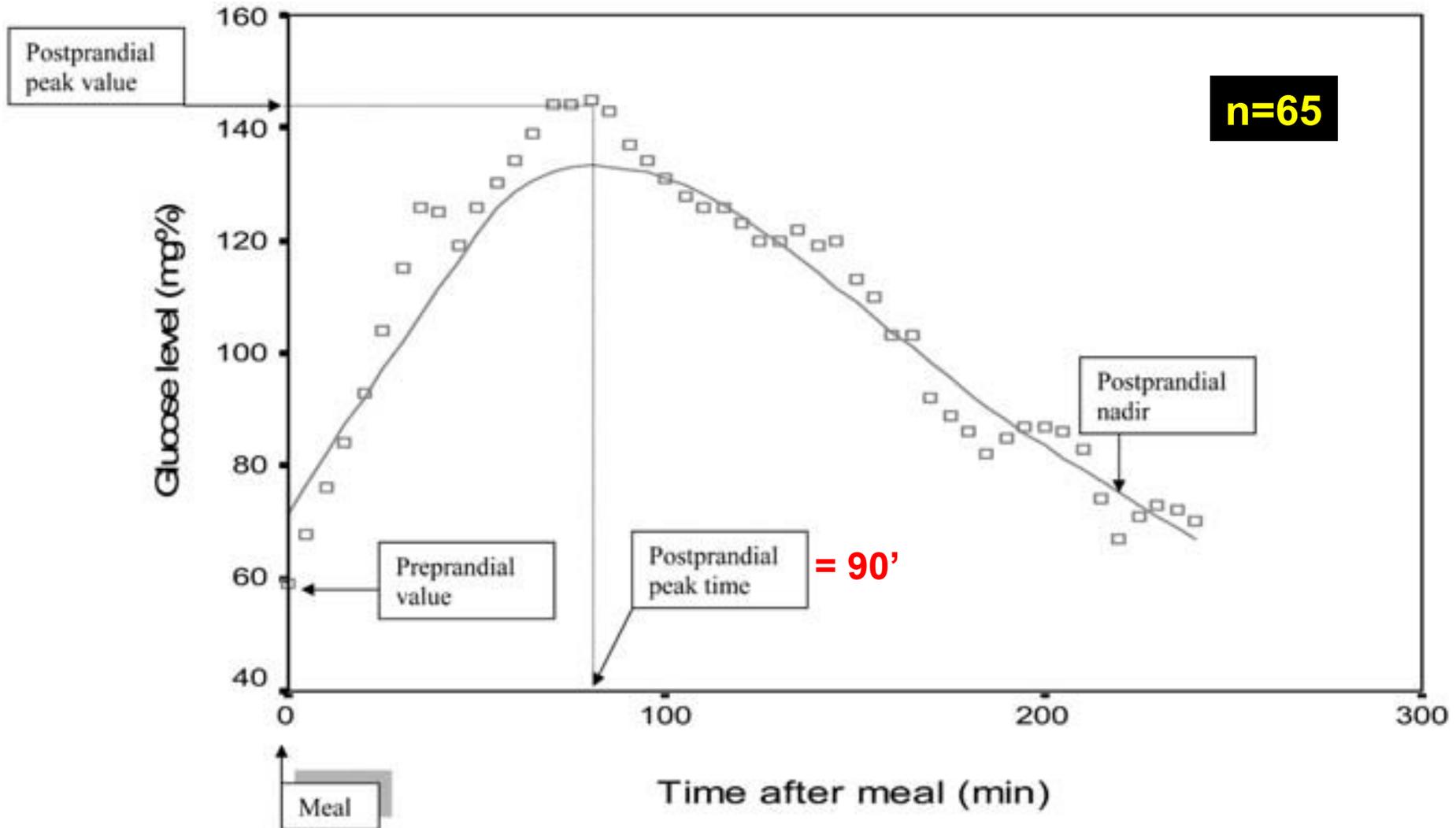
Le donne con diabete in gravidanza devono praticare l'autocontrollo domiciliare della glicemia (4-8 misurazioni/die) con misurazioni pre-prandiali, post-prandiali (1 ora dopo il pasto) e notturna. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

SMBG NEL PRE-GDM

	col		pranzo		cena		notte	
	pre	post	pre	post	pre	post	bt	h 5
gg 1	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱
gg 2	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱	?
gg 3	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱	?
gg 4	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱	?
gg 5	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱	?
gg 6	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱	?
gg 7	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱	?
gg 8	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱

bt = bedtime (comunque prima della iniezione di insulina intermedia serale)

TIMING DEL PICCO POST-PRANDIALE IN GRAVIDANZE DIABETICHE (CGM)





STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO

2009-2010

LA CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

L'autocontrollo glicemico deve essere iniziato immediatamente dopo la diagnosi di diabete gestazionale. Nelle forme trattate con sola dieta possono essere utilizzati schemi semplificati a “scacchiera”, mentre protocolli intensificati, del tutto analoghi a quelli indicati per il diabete pre-gestazionale, devono essere applicati in tutte le forme di diabete insulino-trattato. **(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)**

SMBG NEL GDM IN TERAPIA DIETETICA

	col		pranzo		cena		notte	
	pre	post	pre	post	pre	post	bt	h 5
gg 1	*	*						
gg 2	*			*				
gg 3	*					*		
gg 4	*	*		*		*		
gg 5	*	*						
gg 6	*			*				
gg 7	*					*		
gg 8	*	*		*		*		

bt = bedtime (comunque prima della iniezione di insulina intermedia serale)

SMBG NEL GDM INSULINO-TRATTATO

	col		pranzo		cena		notte	
	pre	post	pre	post	pre	post	bt	h 5
gg 1	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱
gg 2	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱	?
gg 3	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱	?
gg 4	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱	?
gg 5	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱	?
gg 6	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱	?
gg 7	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱	?
gg 8	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱	✱

bt = bedtime (comunque prima della iniezione di insulina intermedia serale)



STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO

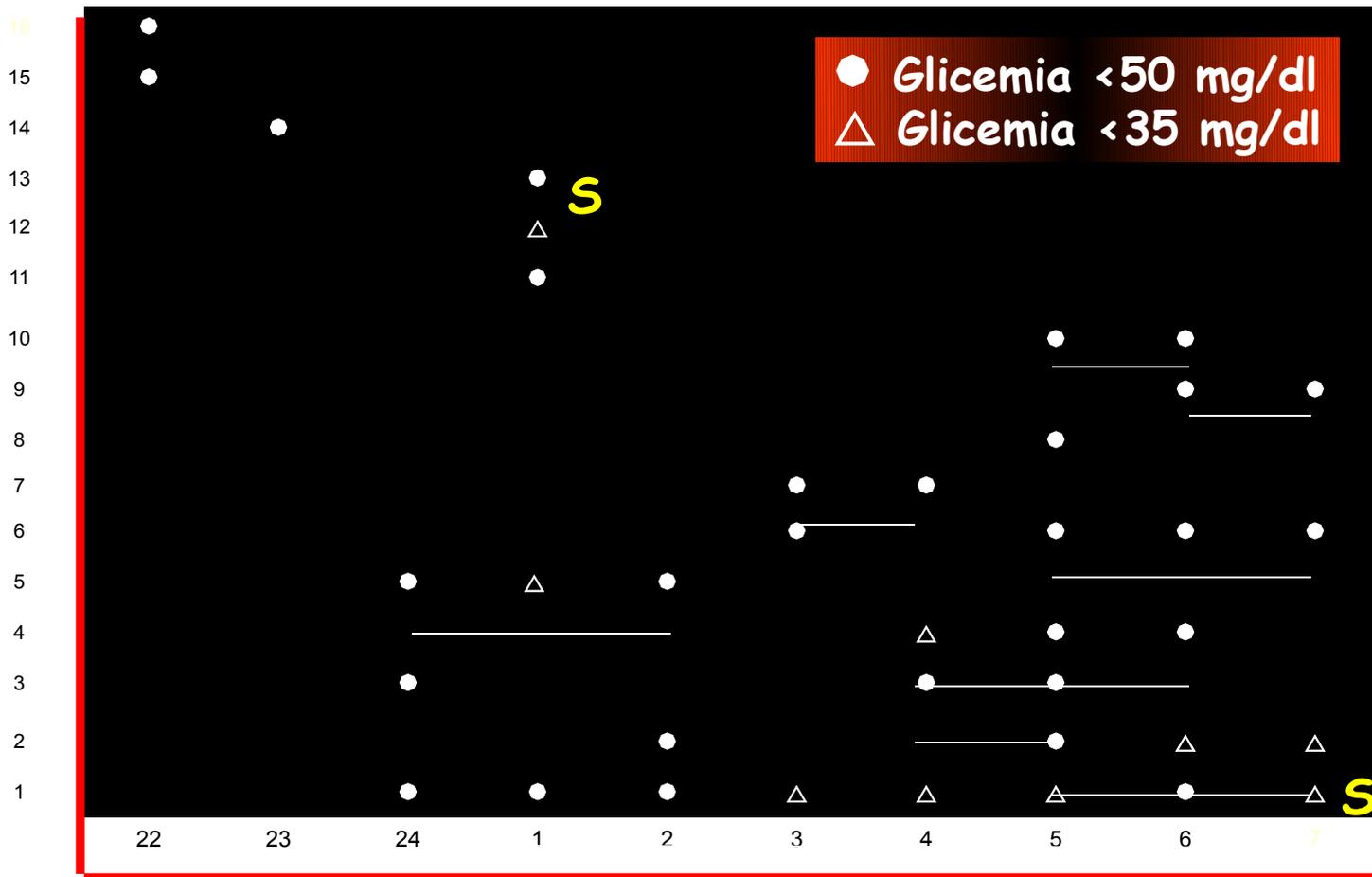
2009-2010

LA CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

Il monitoraggio continuo del glucosio sc può essere utile in gravidanza, in aggiunta all'autocontrollo su sangue capillare, in donne selezionate con diabete tipo 1, soprattutto in presenza di episodi di ipoglicemia non avvertita. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

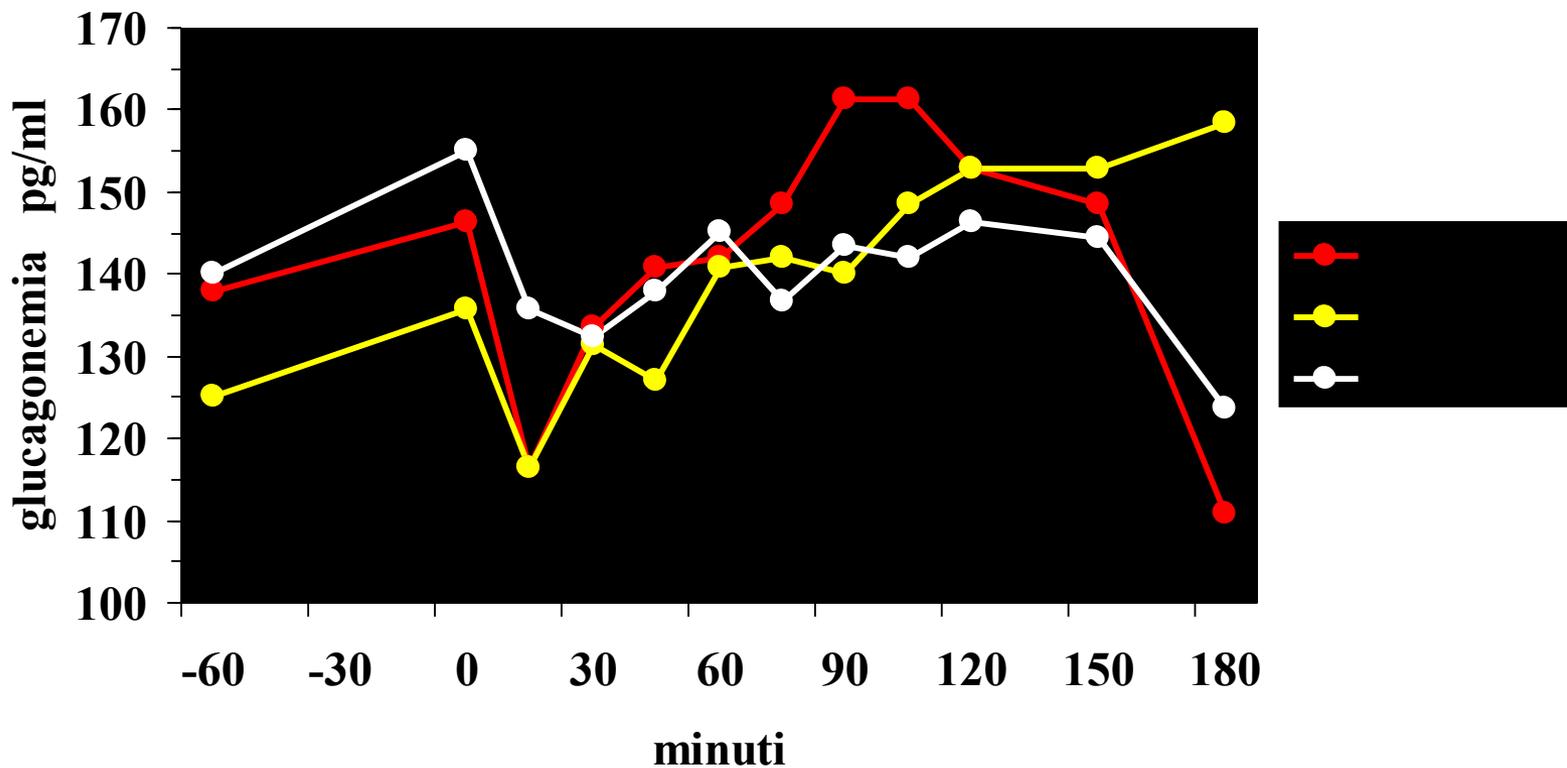
IPOGLICEMIA NOTTURNA I° TR. IN DONNE CON PRE-GDM (37%) (Hellmuth, 2000)

Paziente n°



ora

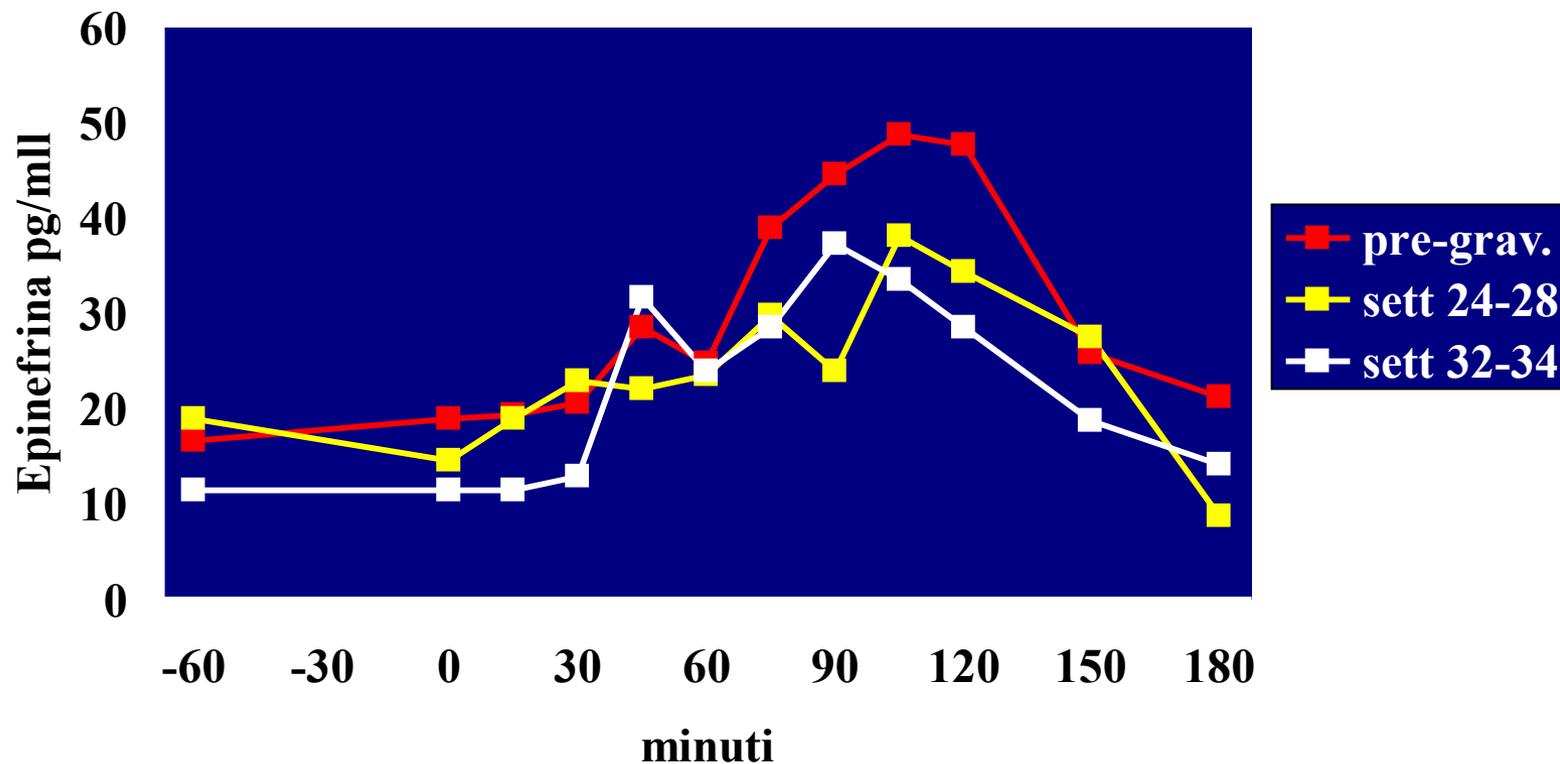
RISPOSTA CONTROREGOLATORIA IN GRAVIDE NORMALI clamp ipo: glucagone



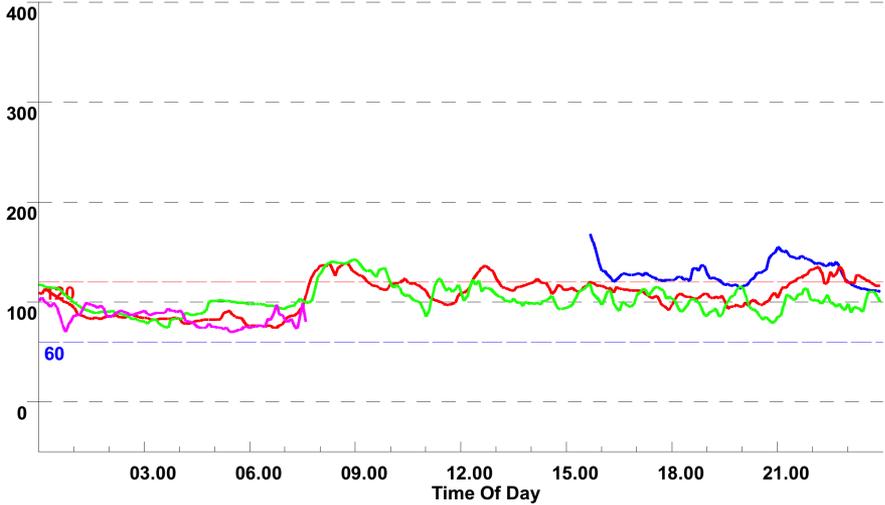
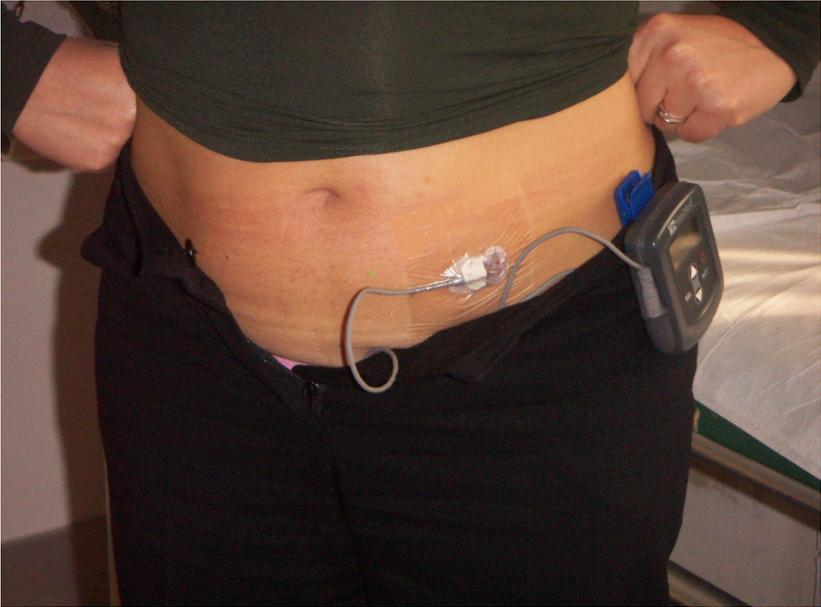
(Rosenn 1996, modificata)

RISPOSTA CONTROREGOLATORIA IN DIABETICHE GRAVIDE

clamp ipo: epinefrina



MONITORAGGIO CONTINUO (CGMS)



CGMS IN GRAVIDE PRE-GDM 1: IPOGLICEMIA (Yogev 2003)

- ipoglicemia notturna prolungata (<50 mg/dl per almeno 30') rilevata in 26/34 pazienti (76%) alla 25±6.2 sett.
- sintomatologia tipica solo in 17 pazienti (ipo comunque rilevabile dopo almeno 1-4 h dalla registrazione)



STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO

2009-2010

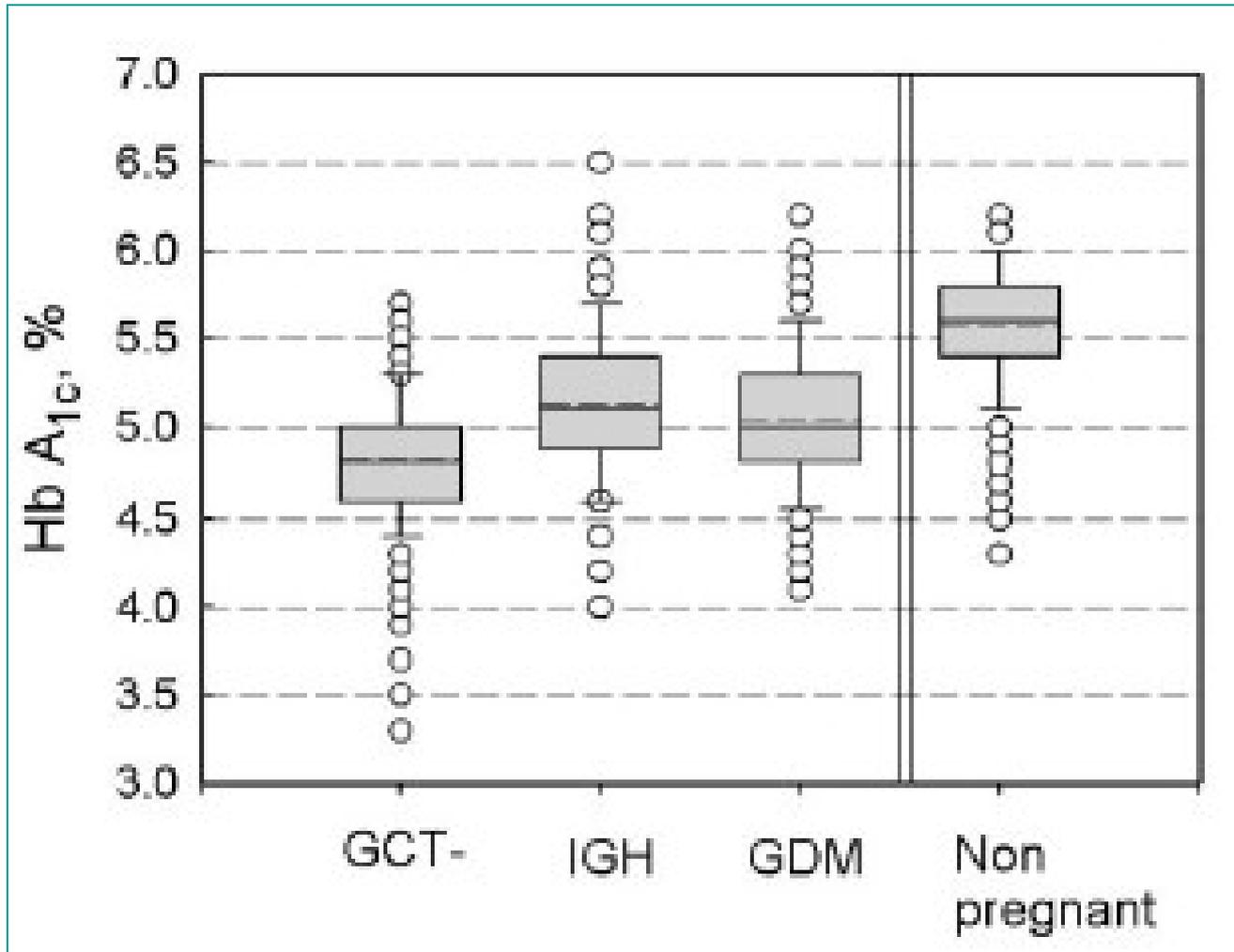
LA CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

Il dosaggio dell'HBA_{1c}, con una metodica standardizzata DCCT, deve essere prescritto alla prima visita in gravidanza e ripetuto mensilmente, con l'obiettivo di raggiungere valori < 6,0%. **Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

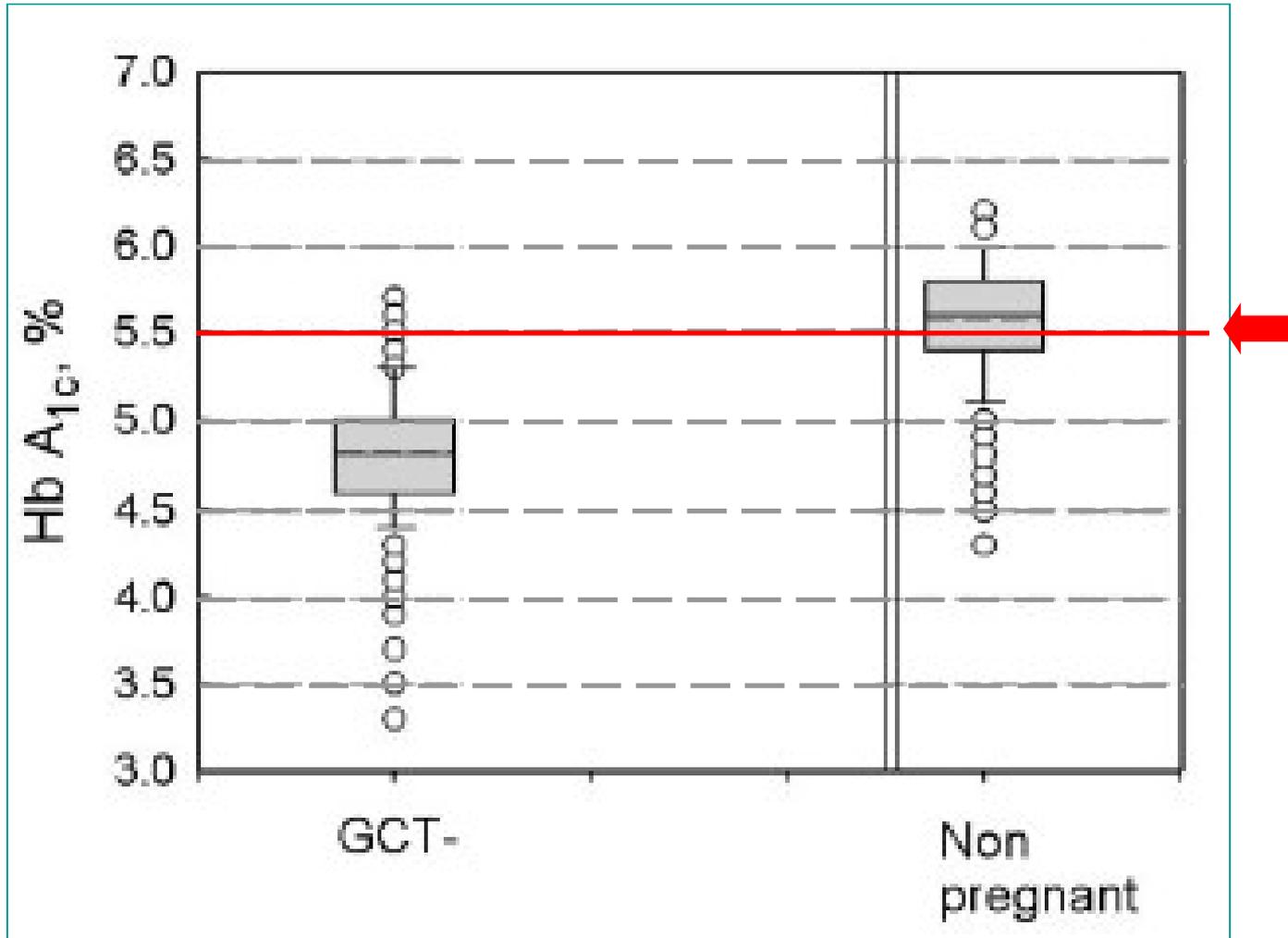
RUOLO DEGLI INDICI GLICEMICI INTEGRATI

- **HbA1c e Fruttosamine non rispondono alle esigenze di un monitoraggio serrato, essenziale per la modulazione dell'approccio terapeutico in gravidanza.**
- **Un dosaggio di HbA1c ogni 4-6 settimane può comunque fornire indicazioni utili, ed è raccomandato dalle principali Società Scientifiche**
- **I livelli di HbA1c nella donna gravida differiscono sensibilmente da quelli rilevati al di fuori della gravidanza.**

HBA1C IN GRAVIDANZE NORMALI E CON ALTERATA TOLLERANZA GLUCIDICA



HBA1C IN GRAVIDANZE NORMALI E CON ALTERATA TOLLERANZA GLUCIDICA





STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO

2009-2010

LA CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

È necessario evitare la chetosi durante la gravidanza; sono, quindi, utili controlli quotidiani della chetonuria al risveglio, o in presenza di iperglicemia persistente (> 200 mg/dl). (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

AUTOCONTROLLO ED AUTOGESTIONE DOMICILIARE NELLA DIABETICA GRAVIDA

più comuni parametri non glicemici

- **UKT**
 - ogni giorno sulle urine del mattino
 - quando glicemia elevata (>200)
- **PESO CORPOREO**
 - almeno settimanalmente

ALTRI PARAMETRI MATERNI DA MONITORARE

- **Microalbuminuria, con significato prognostico su gestosi e parto pre-termine (trimestrale)**
- **Pressione Arteriosa (ad ogni visita)**
- **Funzione tiroidea (basale, poi se necessario)**
- **Situazione retinica, solo in pre-GDM (I° trimestre, poi se necessario).**

PIANO RIASSUNTIVO DI MONITORAGGIO

- **VISITE:** ogni 2 settimane, poi ogni 1
- **SMBG:** 2-8 punti/die
- **HbA1c:** ogni 4-6 settimane
- **UKT:** al risveglio, e se BG >200 mg/dl
- **ES.URINE:** ogni 2 settimane (ev.coltura)
- **MALB:** inizialmente trimestrale
- **PESO e PA:** ad ogni visita

PRE-GDM

- **TIROIDE:** basale, poi se necessario
- **FUNDUS:** I°trimestre, poi se necessario



STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO

2009-2010

LA CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

In tutte le donne nelle quali l'obiettivo glicemico non è raggiungibile con la sola dieta deve essere prontamente instaurata la terapia insulinica. Gli antidiabetici orali non devono essere somministrati durante la gravidanza, in quanto non sono disponibili dati sufficienti a garantirne l'innocuità per il feto. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

ORIGINAL ARTICLE

Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes

Janet A. Rowan, M.B., Ch.B., William M. Hague, M.D., Wanzhen Gao, Ph.D.,
Malcolm R. Battin, M.B., Ch.B., and M. Peter Moore, M.B., Ch.B.,
for the MiG Trial Investigators*

Results

Of the 363 women assigned to metformin...46.3% received supplemental insulin.

The rate of the primary composite outcome was 32% in the group assigned to metformin and 32.2 in the insulin group.

Conclusions

In women with GDM metformin (alone or with supplemental insulin) is not associated with increased perinatal complications as compared with insulin

ANTIDIABETICI ORALI IN GRAVIDANZA

Glibenclamide:

- Minimo trasporto transplacentare (4%) (*Elliot BD, AJOG 1991*)
- Data inadeguati per considerarla sicura durante l'organogenesi (*J Kitzmiller ADA Textbook 2008*)

Metformina:

- Attraversa la placenta, e al momento mancano evidenze per raccomandarne l'uso per il GDM.
- Mancano dati a lungo termine sulla prole
- Dovrebbe essere usata solo nell'ambito di trials controllati (*J Kitzmiller ADA Textbook 2008*)



STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO

2009-2010

LA CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

Durante la gravidanza possono essere mantenuti o introdotti in terapia gli analoghi rapidi dell'insulina aspart (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**) e lispro (**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B**), potenzialmente più efficaci dell'insulina umana regolare nel controllare l'iperglicemia post-prandiale, con minor rischio di ipoglicemia. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Insulin analogs and pregnancy: an update

Elisabetta Torlone · Graziano Di Cianni ·
Domenico Mannino · Annunziata Lapolla

LISPRO NEL PRE-GDM

Table 2 Studies referred to use of Lispro in pregestational diabetes

Author	Pregnant women (newborns)	HbA1c at booking third trimester		Worsening of retinopathy (no. of cases)	Birth weight (g)	LGA (%)	Congenital malformations <i>n</i> (%)
Garg [49]	62	7.2 ± 0.2	5.8 ± 0.1	0	3,400 ± 705	24	2 (3.2)
Masson [52]	71	7.4 ± 1.7	6.17 ± 0.85	6	3,230 (1,610–4,490)	35	4 (5.6)
Cypryk [53]	25	7.8 ± 1.4	6.4 ± 0.8		3,467 ± 790		1 (4)
Wyatt [54]	496 (542)	8.9 ± 4.2	6.2 ± 2.4	Not reported	3,463 ± 765	173 (35) >4,000	27 (5.4)
Lapolla [55]	72	7.4 ± 1.7	6 ± 1.0	Not reported	3,404 ± 611	55.1	3 (4.3)
Durnwald [56]	58	7.1 ± 2.2	5.9 ± 1.0	Not reported	3,569 ± 526	32.8	4 (3.4)

INSULIN ASPART PREGNANCY STUDY GROUP

- a) **M. Hod et al:** Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancy: a randomized study comparing insulin Aspart with human insulin in 322 subjects. – Am J Obstet Gynecol 198:186, e1-7, 2008
- b) **E. Mathiesen et al:** Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy. - Diabetes Care 30:771-776, 2007



STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO

2009-2010

LA CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

Non vi sono al momento sufficienti dati sull'uso in gravidanza dell'analogo rapido glulisina; non è indicato, infine, l'uso degli analoghi ad azione ritardata, sui quali non esistono ancora dati sufficienti a garantirne la sicurezza. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

SEGNALAZIONI DI GLARGINE IN GRAVIDANZA

	Autore	Casi	Malformazioni
2002	Devlin JT	1	NO
2003	Holstein A	1	NO
2005	Wooldrenrink JM	7	NO
2007	Price N	10	N.1(10%)
2008	Tahrani AA	13	no
2008	Gallen IW	115	N.3 (2.8%)
2008	Di Cianni G	107	N.5 (4.9%)
2008	Imbergamo MP	15	0
---	totale	269	N.9 (3.3%)



STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO

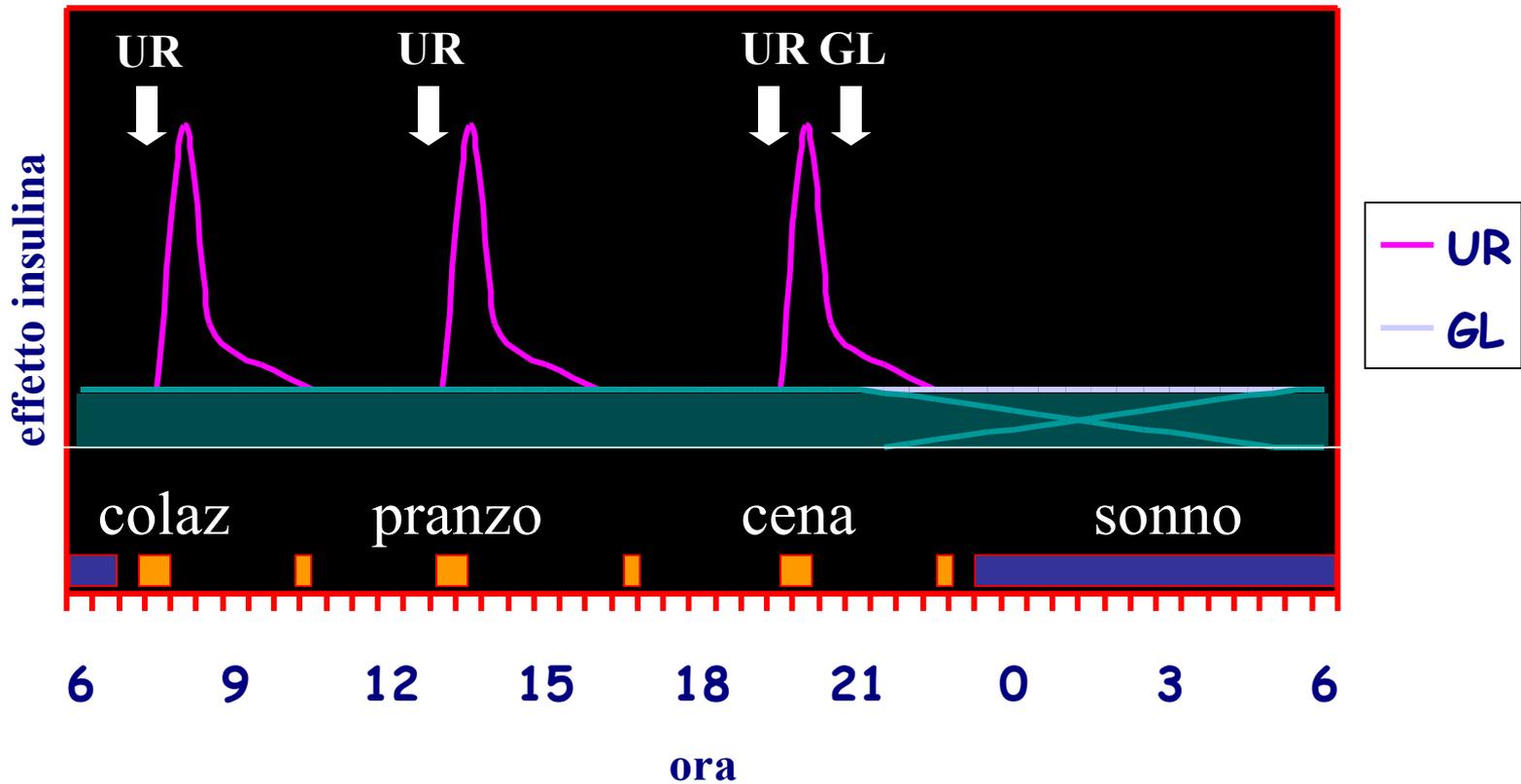
2009-2010

LA CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

Le donne con diabete pre-gestazionale tipo 1 devono essere trattate con plurime somministrazioni di insulina sc, con schemi basal-bolus, o con l'utilizzo del microinfusore (CSII). Anche nel diabete pre-gestazionale tipo 2 l'ottimizzazione del compenso rende generalmente necessaria l'adozione di una terapia insulinica intensiva. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**

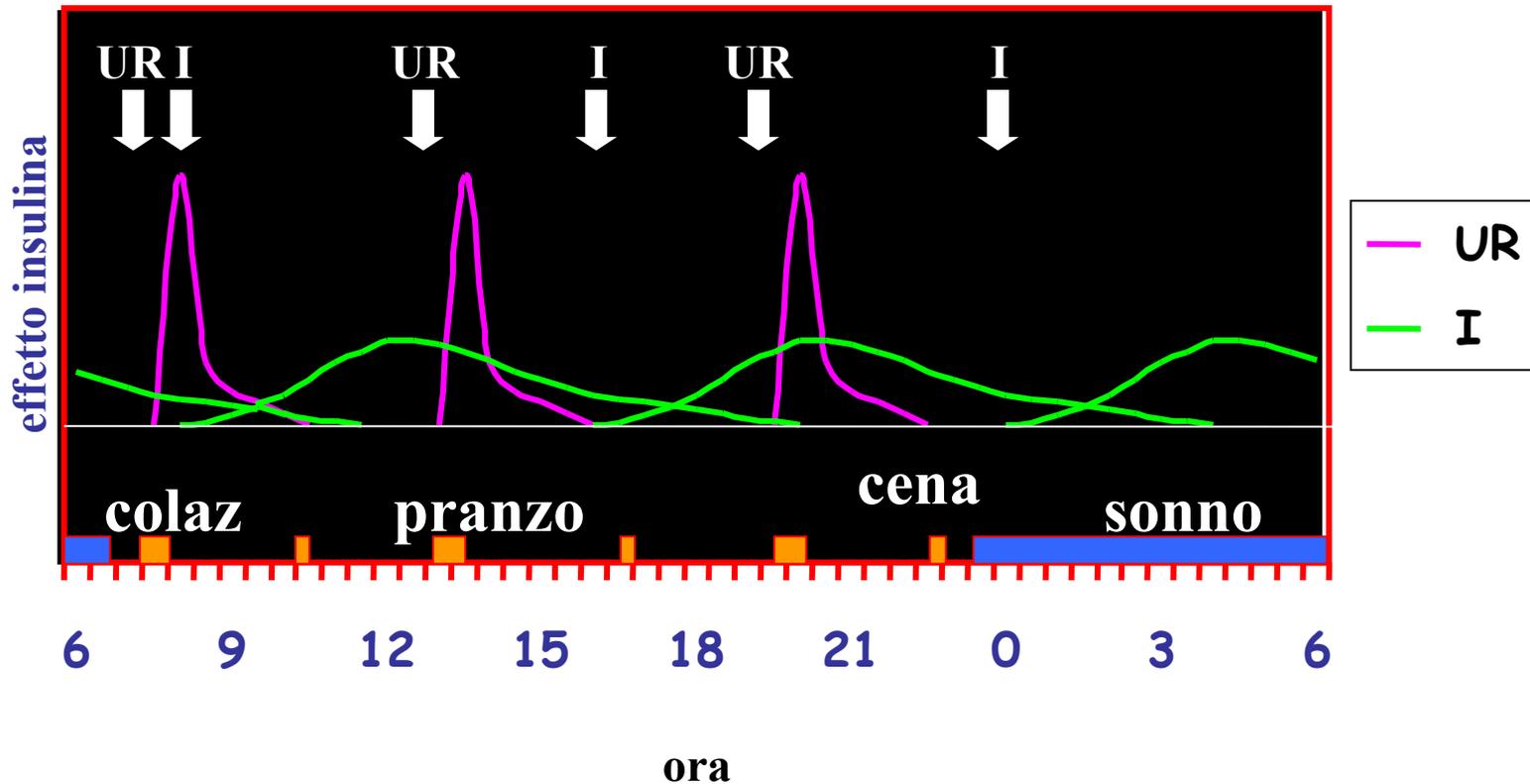
SCHEMI DI PLURISOMMINISTRAZIONI

4: UR / UR / UR / GL

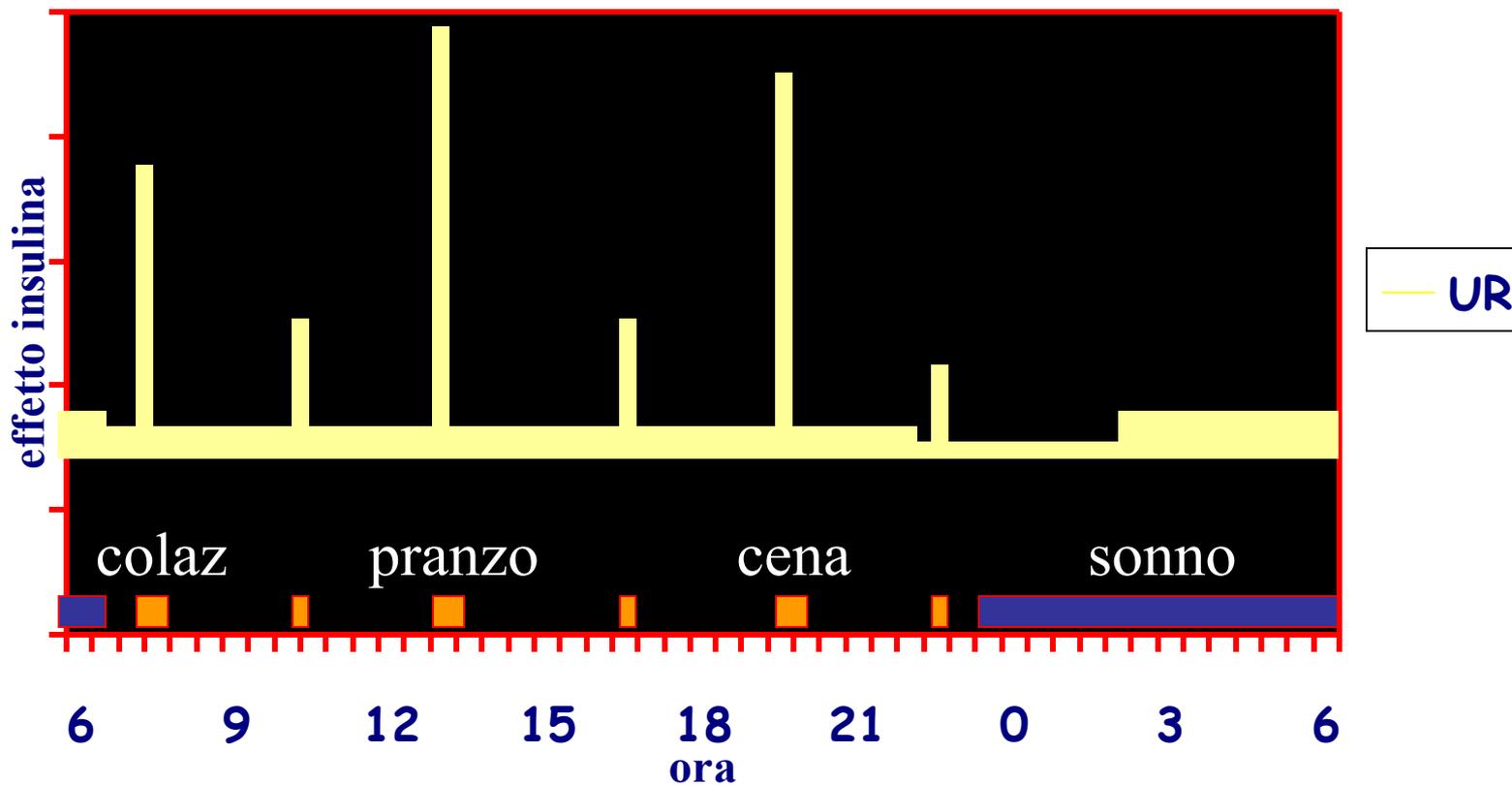


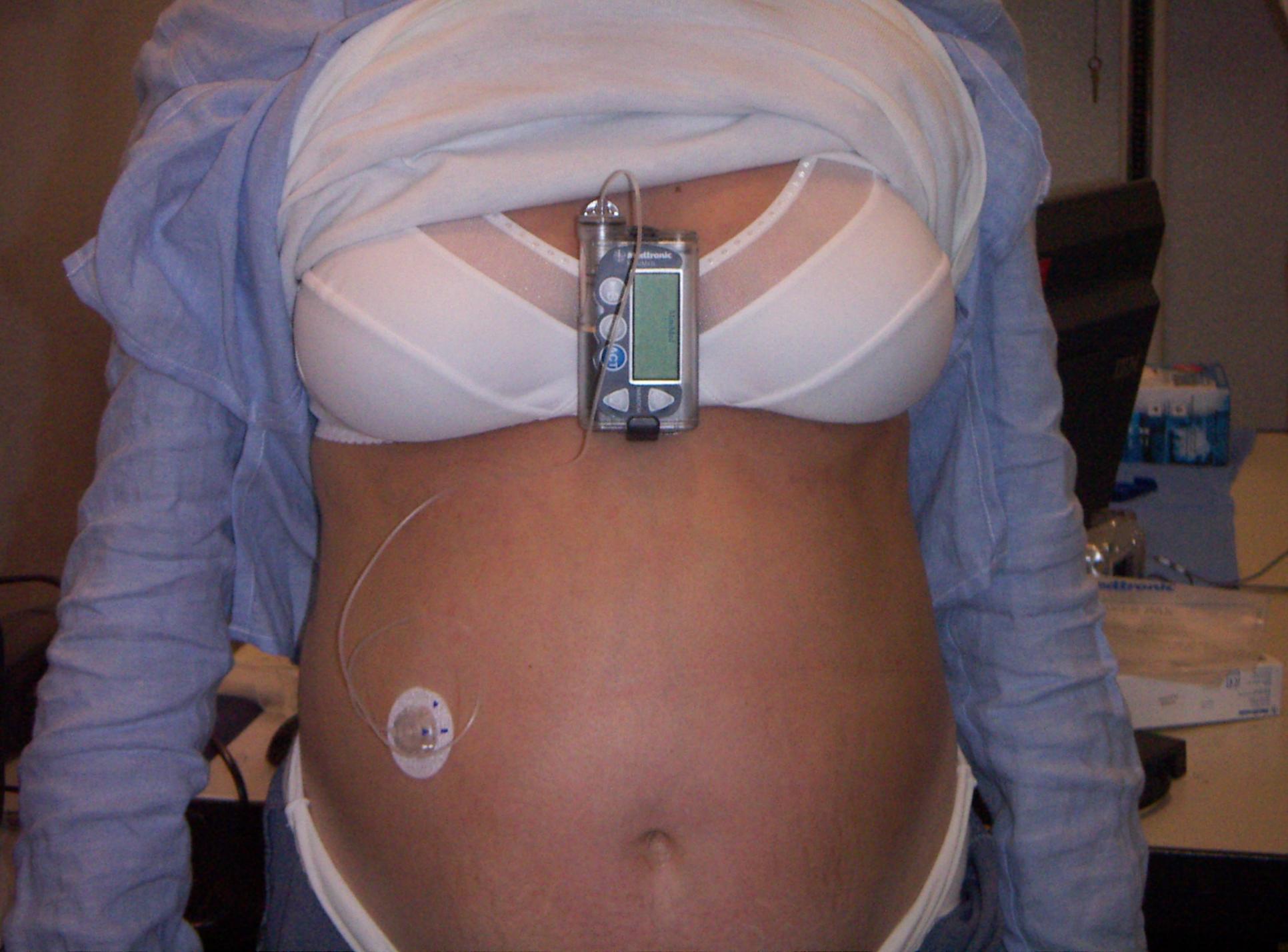
SCHEMI DI PLURISOMMINISTRAZIONI

6: UR / I / UR / I / UR / I



UN'ALTRA OPZIONE: LA TERAPIA CON MICROINFUSORE (CSII)





Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes (Review)

Farrar D, Tuffnell D.



- There is a dearth of robust evidence to support the use of one particular form of insulin administration over another for pregnant women with diabetes
- Conclusions cannot be made from the data available and therefore a robust randomized trial is needed.

**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

The Cochrane Library 2008, Issue 4

OBSTETRICS

Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials

Asima Mukhopadhyay, MD; Tom Farrell, MD, MRCOG; Robert B. Fraser, MD, FRCOG; Bolarinde Olu, MRCOG, MD

TABLE 6

Odds ratio metaanalysis: CSII (experimental) vs MDI (control) on large for gestational age

Study (year)	CSII	MDI	OR (95% CI)
Coustan et al (1988)	1/11	0/11*	2.10 (0.02, 180.03)
Burkart et al (1988)	5/48	6/41	0.68 (0.15, 2.93)
Nosari et al (1993)	1/16	0/16*	2.07 (0.02, 172.24)
Carta et al (1993)	2/14	0/15*	4.83 (0.14, infinity)
Pooled [†]	9/89 (10.1%)	6/83 (7.2%)	1.04 (0.36, 3.01; <i>P</i> = 0.94)

* When 1 cell in a 2 × 2 table is 0, 0.5 is added.

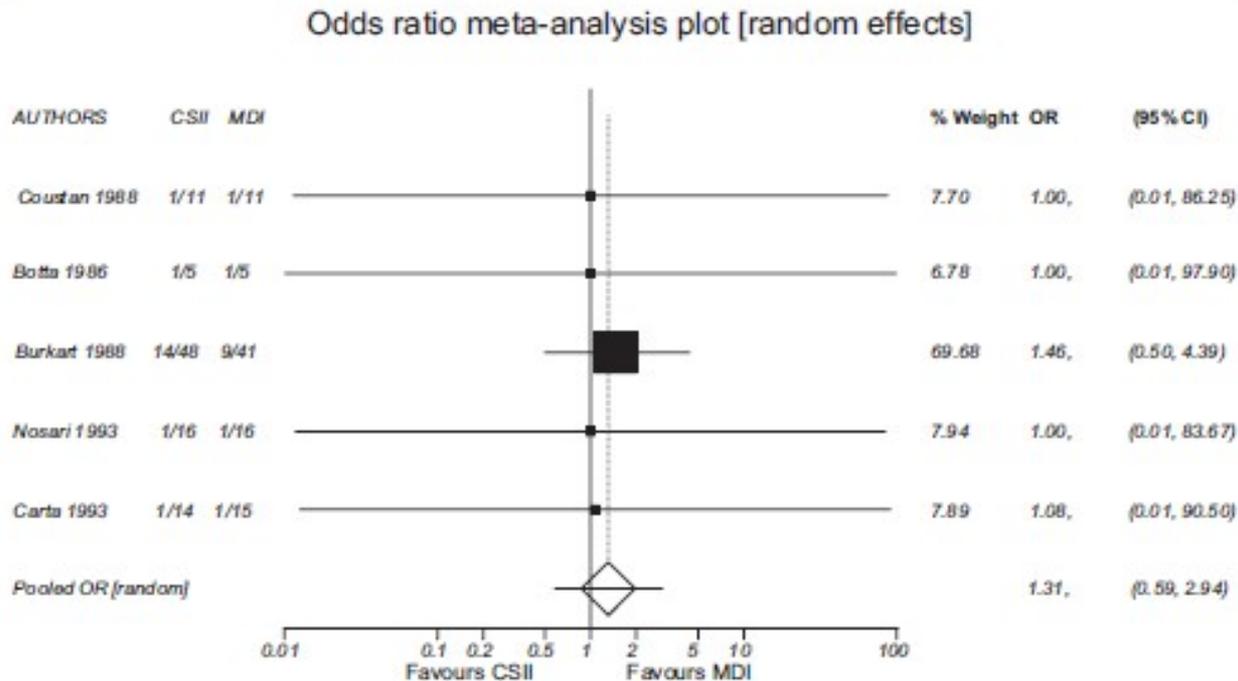
[†] Random-effects OR (DerSimonian-Laird).

OBSTETRICS

Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials

Asima Mukhopadhyay, MD; Tom Farrell, MD, MRCOG; Robert B. Fraser, MD, FRCOG; Bolarinde Ola, MRCOG, MD

FIGURE 8
Odds ratio metaanalysis: CSII (experimental) vs MDI (control) on rates of neonatal hypoglycemia



Cochran Q = 0.166 (df = 4) P = .99
 I² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 64.1%)
 Chi² (test odds ratio differs from 1) = 0.43, (df = 1), P = .51



*National Institute for
Health and Clinical Excellence*

Issue date: March 2008 (reissued July 2008)

Diabetes in pregnancy

**Management of diabetes and its
complications from pre-conception to
the postnatal period**

1.3.3.4 During pregnancy, women with insulin-treated diabetes should be offered continuous subcutaneous insulin infusion (CSII or insulin pump therapy) if adequate glycaemic control is not obtained by multiple daily injections of insulin without significant disabling hypoglycaemia

Issue date: March 2008 (reissued July 2008)

Diabetes in pregnancy

Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period

POTENZIALI VANTAGGI CSII

- **Modalità di somministrazione dell'insulina più fisiologica**
- **Maggiore flessibilità dello stile di vita**
- **Minore variabilità valori glicemici**



- **Migliore qualità di vita**

CSII vs MDI IN GRAVIDANZA

DATI PIÙ RECENTI

AUTHOR	# pat pre+intra CSII/MDI	HbA1c % CSII/MDI	Outcome fetale
Gabbe 00	12+24 / 24	6.3-6.1/ 6.6	no diff.
Lapolla 03	20+5 / 68	6.4 / 6.3	no diff.
Hiéronimus 05	22+11 / 23	6.6 / 6.4	no diff.
Gimenez 07	27+2 / 29	6.0 / 5.9	no diff.
Chen 08	30+0 / 60	6.2 / 6.3	no diff.
Kernaghan 08	12+6 / 24	6.6 / 6.4	no diff.
Volpe 09	20+0 / 22	6.3 / 6.1	no diff.



CSII IN GRAVIDANZA H NIGUARDA - MILANO

- N = 48
- CSII pre-gravidanza = 88.4%
- HbA1c 3° trimestre = 6.7%
- FBG medio = 114.6 mg/dL
- PBG medio = 128.9 mg/dL
- LGA = 33%

OUTCOME NON OTTIMALE CON CSII ma quale controllo metabolico?

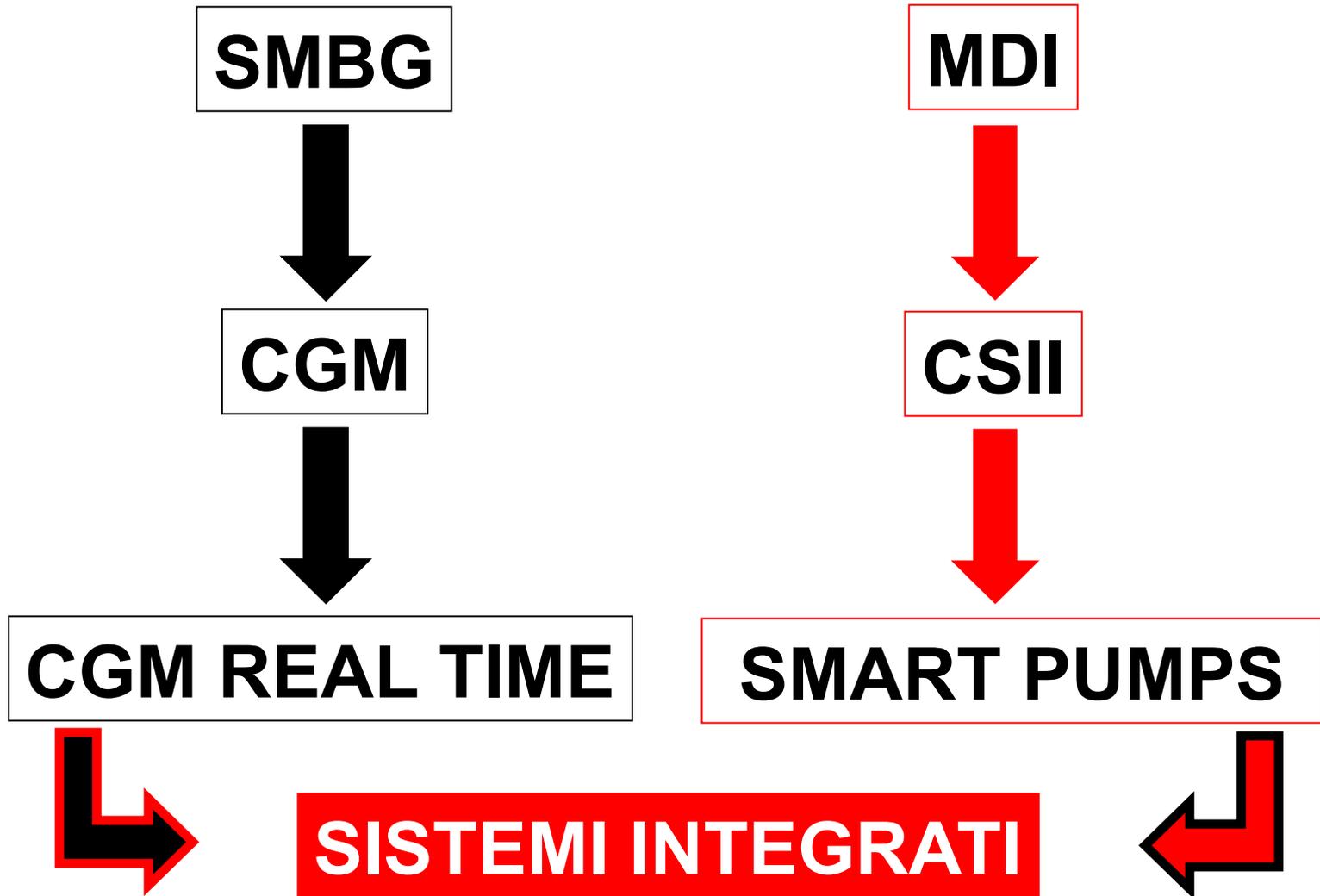
HbA1c 3° trimestre

- Gabbe: 6.3%
- Lapolla: 6.4%
- Hiéronimus: 6.6%
- Chen: 6.2%
- Cohen: 5.8%
- Gimenez: 6.0%
- Kernaghan: 6.6%
- Bonomo: 6.8%
- Volpe: 6.3%

CSII IN GRAVIDANZA: CONSIDERAZIONI SULLE EVIDENZE ALLO STATO ATTUALE

- **Valutazione limitata dalla mancanza di RCT recenti**
- **Studi non random con probabili bias di selezione (in CSII le gravidanze più problematiche)**
- **Comunque sostanziale concordanza:**
 - **Controllo glicemico con CSII equivalente a MDI (mancata ottimizzazione), forse maggiore stabilità**
 - **Outcome neonatale non significativamente diverso**
 - **Impatto positivo su qualità di vita (flessibilità)**
 - **Non rischi aggiuntivi (saltuarie DKA e ipo)**

SVILUPPI RECENTI



I SISTEMI INTEGRATI



POTENZIALI VANTAGGI

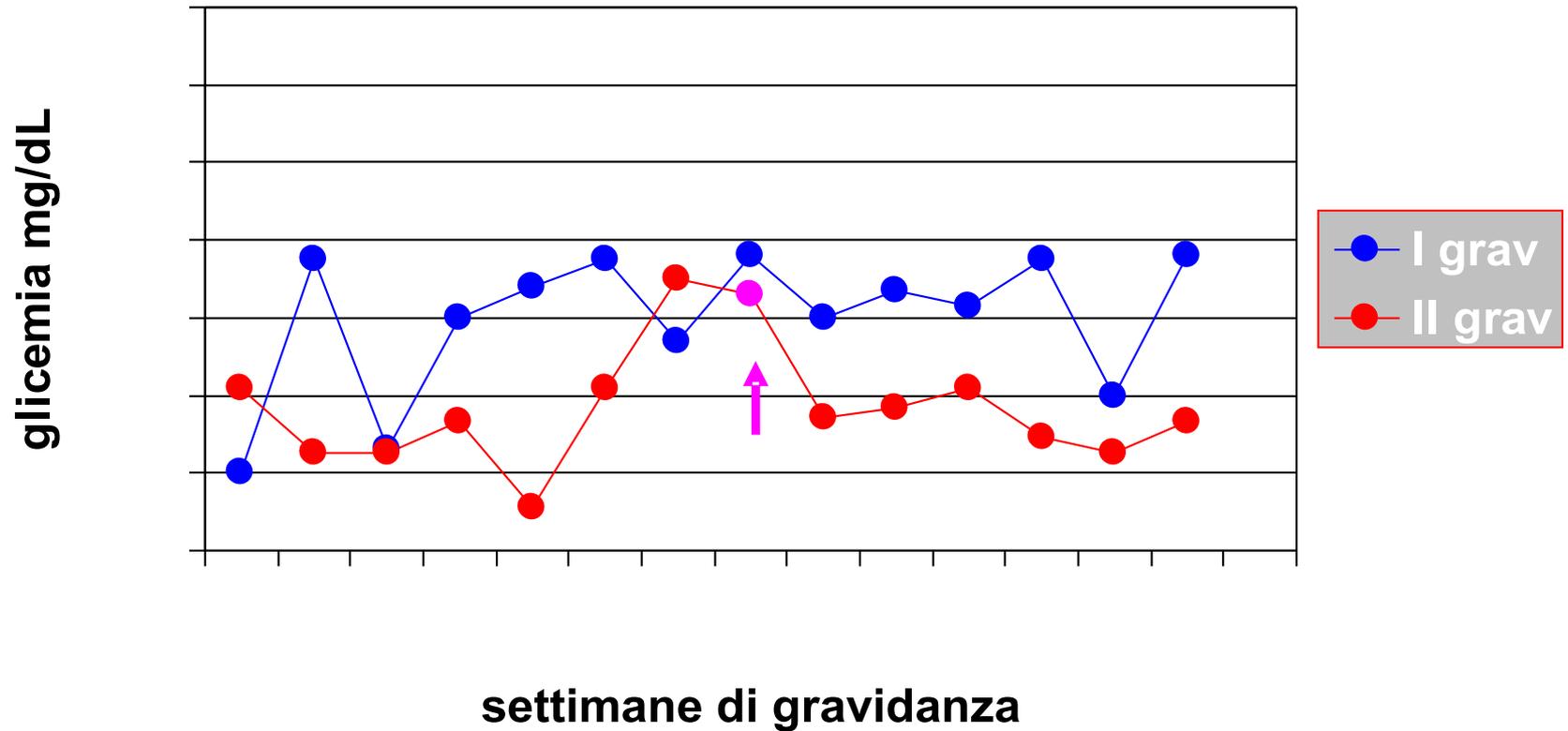
- Possibile atteggiamento terapeutico più aggressivo
- Perseguimento target glicemici più vicini a quelli fisiologici
- Maggiore sicurezza psicologica

C. I. Diabete e Gravidanza Niguarda

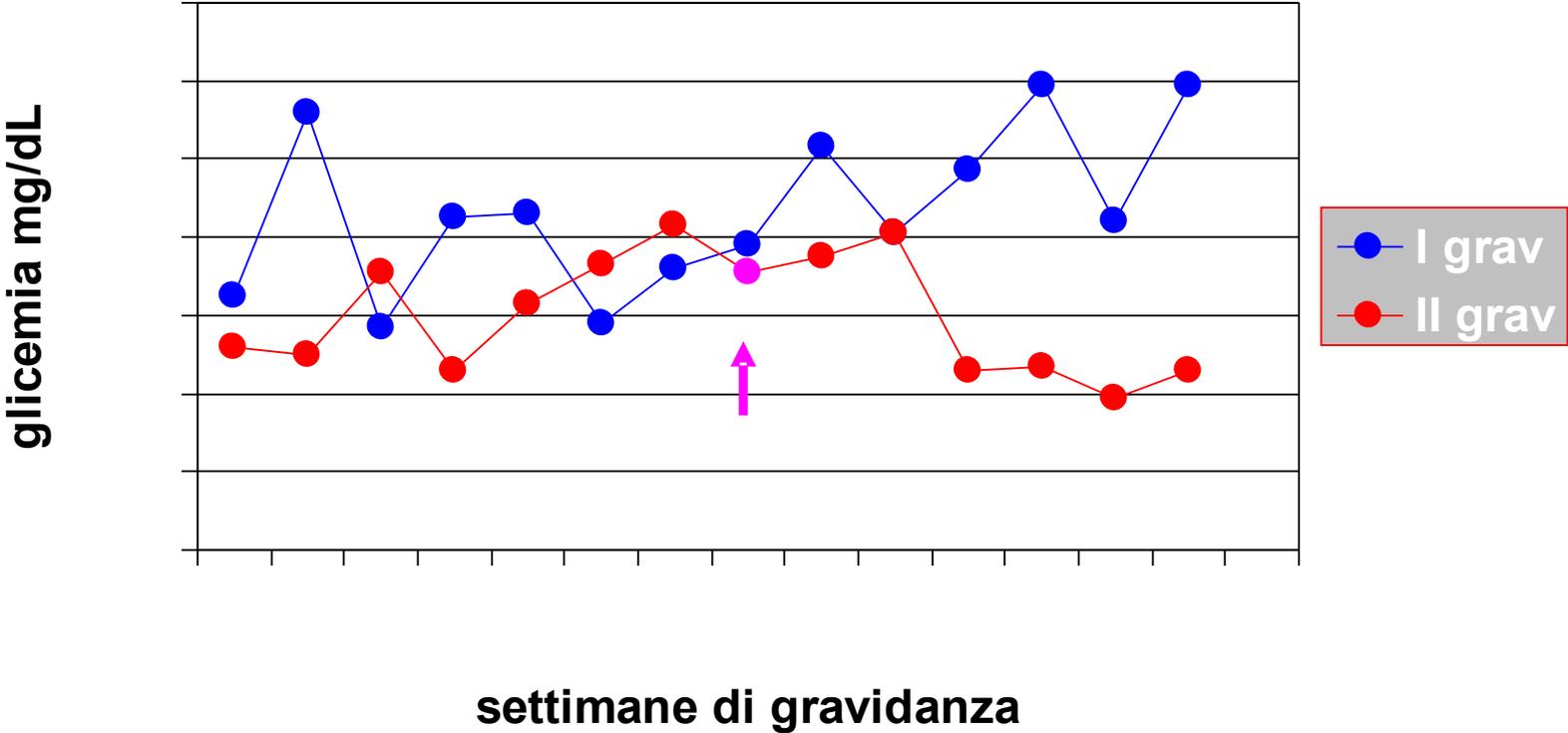
ESPERIENZA PRT

Terapia	n	HbA1c pre	HbA1c 3° tr	HbA1c Δ	pret.	LGA
CSII	38	7.4 %	6.7 %	- 8 %	23 %	42 %
PRT	10	8.3 %	6.5 %	- 21 %	0 %	40 %

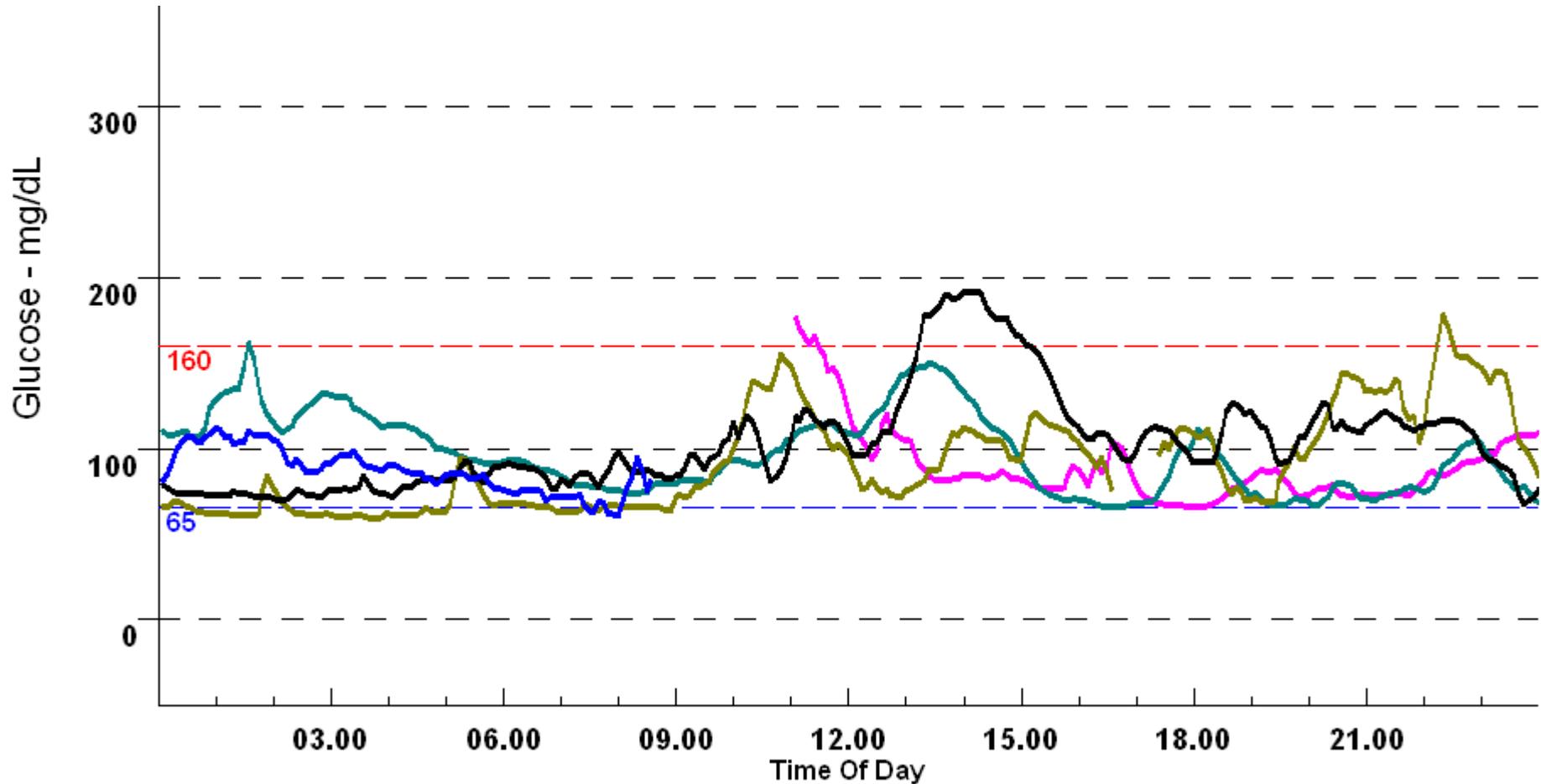
M.L.: DUE GRAVIDANZE GLUCOSIO A DIGIUNO



M.L.: DUE GRAVIDANZE GLUCOSIO POST-PRANDIALE



M.L.: II^a GRAVIDANZA, SETT. 14





STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO

2009-2010

LA CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

Nelle donne con diabete gestazionale la terapia insulinica deve essere iniziata prontamente se gli obiettivi glicemici non sono raggiunti entro 2 settimane di trattamento con sola dieta. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)



STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO

2009-2010

LA CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

Nel diabete gestazionale gli schemi insulinici devono essere individualizzati: sono possibili schemi a 1 o 2 iniezioni, tuttavia può essere necessario ricorrere al trattamento insulinico intensivo per raggiungere l'ottimizzazione della glicemia. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

TAKE-HOME MESSAGES

- **Esigenza ottimizzazione metabolica in tutte le fasi di gestazione**
- **Monitoraggio intensivo, sia metabolico sia ostetrico**
- **Terapia insulinica unica forma di trattamento ipoglicemizzante ammessa**
- **Validità degli analoghi rapidi Aspart e Lispro. Prudenza su Glulisina e analoghi long-acting**
- **CSII opzione terapeutica di grande valore**
- **Nuove prospettive aperte dai sistemi integrati infusore-sensore**

The image shows the interior of a large, vaulted church. The architecture features a series of repeating arches supported by tall, fluted columns. The ceiling is high and vaulted, with a grid of dark beams. The floor is covered with rows of dark wooden pews. On the right side, there are several arched windows with dark frames. The overall atmosphere is solemn and grand.

**Grazie
per l'attenzione !**