

Opinioni a confronto

A cura di Agostino Consoli

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università di Chieti

Analoghi dell'insulina in gravidanza. Sono utili? Sono sicuri?

Partecipanti

Laura Sciacca

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Sezione Endocrinologia, Università di Catania

Elisabetta Torlone

Medicina Interna, Endocrinologia e Metabolismo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Santa Maria della Misericordia, Perugia

Nelle pazienti con diabete pre-gestazionale, come anche in quelle con diabete gestazionale, la stabilizzazione del controllo glicemico deve essere perseguita con il massimo impegno e la massima attenzione. Per raggiungere gli ambiziosi target che una gravidanza impone spesso sono necessari, oltre a una scrupolosa attenzione al regime alimentare, una terapia insulinica intensiva e un opportuno monitoraggio domiciliare della glicemia.

Nei soggetti non in gravidanza già da diversi anni la terapia insulinica ha potuto avvantaggiarsi dell'uso di analoghi dell'insulina umana, le cui caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica consentono di avvicinarsi maggiormente, con la terapia multi-iniettiva, ai profili fisiologici di secrezione insulinica dei soggetti non diabetici.

In gravidanza, dove (come ricordato) un controllo metabolico ottimale è ancora più importante, l'impiego di queste molecole potrebbe essere ancora più utile. Tuttavia, l'uso in gravidanza di molecole diverse rispetto all'ormone nativo può, in assenza di dati assolutamente certi, suscitare legittime perplessità sulla assoluta sicurezza di queste molecole.

L'interrogativo diventa quindi: i vantaggi in termini di stabilità glicemica ottenibili con l'utilizzo in gravidanza degli analoghi dell'insulina umana sono tali da superare, in termini di rapporto beneficio/rischio, i potenziali rischi legati a eventuali effetti non desiderati delle molecole?

Questo è il tema del dibattito di queste "Opinioni a confronto", dove Laura Sciacca discuterà se e quali rischi possono teoricamente essere associati all'uso degli analoghi dell'insulina in gravidanza, sostenendo le ragioni della prudenza ed Elisabetta Torlone mostrerà invece i dati che invitano alla tranquillità relativamente all'uso di queste molecole in gravidanza, sottolineandone i potenziali vantaggi. Come di consueto, non si tratta ovviamente di uno "scontro" di opinioni, ma di spunti di riflessione che io personalmente ritengo molto utili ed efficaci e che stimolano scelte cliniche sempre più ragionate.

Perché è ancora discutibile l'uso degli analoghi dell'insulina in gravidanza

» Laura Sciacca

In una donna diabetica la riduzione del rischio di complicanze fetali/neonatali e materne passa attraverso il buon compenso glicemico che deve essere ottenuto alcuni mesi prima del concepimento e mantenuto per tutta la durata della gravidanza (1, 2).

Gli strumenti per raggiungere un buon compenso glicemico sono la terapia insulinica intensiva e il monitoraggio delle glicemie. Per essere efficace la terapia insulinica deve mimare il rilascio fisiologico di insulina da parte del pancreas. La gravidanza delle donne diabetiche è caratterizzata da rapide e intense escursioni della glicemia dopo un pasto e da un maggiore rischio di ipoglicemia, quest'ultimo dovuto anche ai rigidi obiettivi glicemici da conseguire, vicini alla normoglicemia. Gli analoghi dell'insulina si prestano meglio dell'insulina umana a soddisfare queste esigenze e vengono ottenuti modificando a livello molecolare la struttura dell'insulina (3, 4).

Gli analoghi dell'insulina utilizzati attualmente nella pratica clinica sono stati modificati in modo da rendere la loro azione più rapida (aspart, glulisina e lispro) o più prolungata dell'insulina umana (detemir e glargine) per meglio mimare le condizioni fisiologiche e ottenere quindi un migliore controllo metabolico.

Gli analoghi dell'insulina ad azione rapida, sebbene siano molecole differenti in termini di struttura primaria, hanno una farmacocinetica e farmacodinamica simile, raggiungendo in circa la metà del tempo una concentrazione massima di insulina doppia rispetto all'insulina umana regolare (5). Queste proprietà degli analoghi ad azione rapida determinano una minore escursione della glicemia post-prandiale e un più basso rischio di ipoglicemia interprandiale. Gli analoghi dell'insulina ad azione prolungata, sebbene con meccanismi diversi e con caratteristiche differenti di farmacocinetica e farmacodinamica, si presentano senza un picco pronunciato e ciò si traduce in un minor rischio di ipoglicemie notturne (6, 7).

Tuttavia, in gravidanza non bisogna solo considerare l'efficacia clinica di una terapia ma anche i potenziali effetti sul feto, tra cui il passaggio transplacentare, l'immunogenicità e la teratogenicità e i possibili effetti sulla madre, tra cui la progressione della retinopatia diabetica.

Per esempio, l'insulina può attraversare la placenta quando è complessata con immunoglobuline. Il passaggio di complessi antigene-anticorpo è stato correlato anche a una maggiore crescita fetale nonostante il buon compenso glicemico.

Durante la gravidanza vi sono diversi motivi per cui può insorgere o peggiorare la retinopatia diabetica. Tra questi vi sono l'aumentato flusso sanguigno, il rapido miglioramento del compenso glicemico, i livelli elevati del fattore 1 di crescita insulino-simile (IGF-1) e l'utilizzo di farmaci che attivano la via mitogena, quali potenzialmente gli analoghi (8).

La placenta produce una grande quantità di fattori di crescita per regolare il flusso di nutrienti e sostenere la crescita fetale. Gli effetti degli ormoni di crescita placentari sono mediati dal sistema dell'IGF, costituito dai recettori dell'insulina (IR), dai recettori dell'IGF-1 (IGF-1R) e dalle proteine di legame dei fattori di crescita (IGFBP) (9). Il recettore insulinico è espresso in due isoforme, A e B, generate da uno *splicing* alternativo dell'esone 11. L'isoforma A (IR-A) manca di 12 residui aminoacidici, codificati dall'esone 11, a livello della porzione carbossi terminale della subunità α (10). I tessuti fetali e la placenta esprimono prevalentemente l'isoforma A del recettore insulinico. IR-A lega ad alta affinità non solo l'insulina ma anche l'IGF-2, il prevalente fattore di crescita fetale. L'isoforma B (IR-B) media prevalentemente effetti metabolici, mentre IR-A media più che altro effetti mitogeni (11).

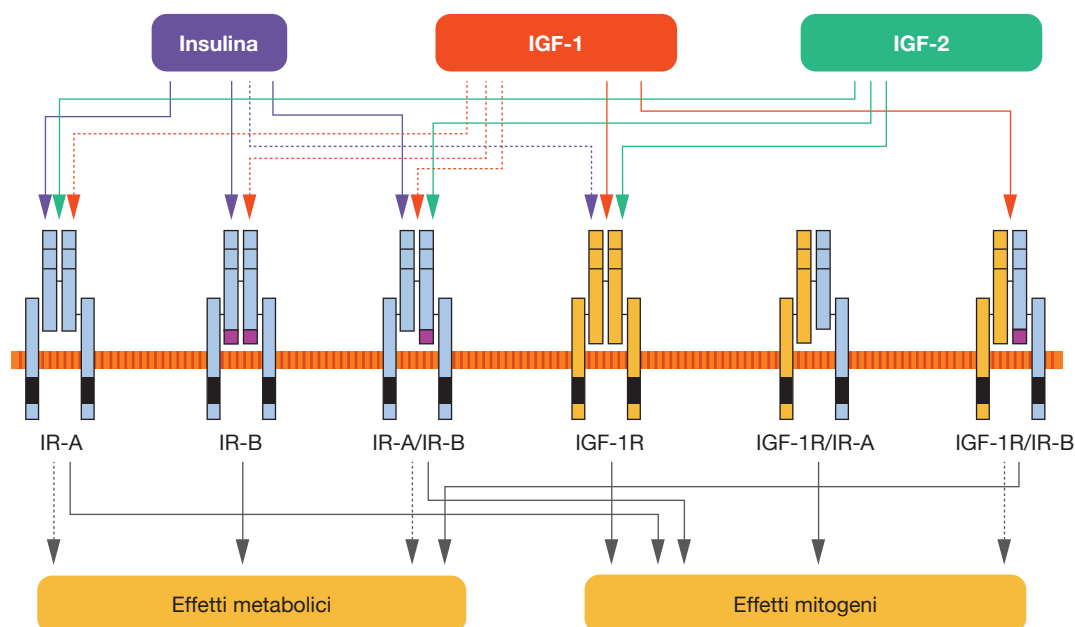
Le modifiche molecolari possono cambiare l'interazione degli analoghi dell'insulina con i recettori dell'insulina in termini di affinità, durata del legame e attivazione delle vie di trasduzione del segnale intracellulare, con prevalente attivazione della via di *extracellular-signal-regulated kinase* (ERK), classicamente via mitogena, piuttosto che della via di *protein kinase B* (PKB)/AKT, classicamente via metabolica. Inoltre, può essere modificata l'affinità degli

analoghi per il recettore dell'IGF-1 e per i recettori ibridi (IR/IGF-1R), anch'essi mediatori di effetti mitogeni. IGF-1R è strutturalmente simile a IR; poi l'IGF-1 può legare IR e l'insulina può legare IGF-1R. Tuttavia, l'affinità dell'insulina per IGF-1R è bassa, circa 1000 volte più bassa dell'affinità di insulina per IR (Figura 1) (12).

Gli analoghi dell'insulina potrebbero pertanto attivare vie metaboliche e mitogene in qualche modo differenti rispetto all'insulina umana, tali da determinare uno squilibrio tra gli effetti metabolici e quelli mitogeni (4, 13, 14). L'interazione degli analoghi dell'insulina con le isoforme di IR e con IGF-1R è simile ma non identica a quella dell'insulina (Tabella 1) (15). *In vitro* gli analoghi dell'insulina ad azione prolungata, ma non quelli ad azione rapida, hanno mostrato un aumento dell'attività mitogena rispetto all'insulina umana regolare (15, 16).

In considerazione della diversa interazione con IR-A, IR-B e IGF-1R e del potenziale rischio mitogeno, una domanda che non ha ancora risposte è se gli analoghi hanno gli stessi effetti dell'insulina umana a livello di placenta e tessuti fetali.

Figura 1 Recettori dell'insulina (IR-A e IR-B), recettore dell'IGF-1 (IGF-1R) e recettori ibridi (IR-A/IR-B, IGF-1R/IR-A e IGF-1R/IR-B)



L'insulina lega ad alta affinità IR-A, IR-B e i recettori ibridi IR-A/IR-B, mentre lega IGF-1R a bassa affinità. IGF-1 lega ad alta affinità IGF-1R e i recettori ibridi IGF-1R/IR-A e IGF-1R/IR-B, mentre lega a bassa affinità IR-A, IR-B e i recettori ibridi IR-A/IR-B. IGF-2 lega IR-A, IGF-1R e i recettori ibridi IR-A/IR-B e IGF-1R/IR-A. IR-A, IGF-1R e i recettori ibridi IR-A/IR-B e IGF-1R/IR-A mediano prevalentemente effetti mitogeni. IR-B e i recettori ibridi IGF-1R/IR-B mediano prevalentemente effetti metabolici.

Tabella 1 Affinità di legame di insulina, IGF-1 e analoghi dell'insulina per le due isoforme di IR e per IGF-1R

EC50 (nM)								
	Insulina	IGF-1	B10 Asp	Aspart	Lispro	Glulisina	Glargine	Detemir
IR-A	0,40 ± 0,10	68,1 ± 6,10	0,27 ± 0,10	0,60 ± 0,15	0,43 ± 0,15	0,61 ± 0,03	0,93 ± 0,17	0,90 ± 0,26
IR-B	0,49 ± 0,05	>100	0,20 ± 0,01	0,70 ± 0,25	0,54 ± 0,11	0,74 ± 0,25	0,58 ± 0,31	14,01 ± 1,83
IGF-1R	>1000	2,23 ± 0,23	~ 400	>1000	>1000	>1000	~ 300	~ 300

Mod. da (15)

Sicurezza degli analoghi ad azione rapida

Studi *in vitro* di perfusione di placenti con insulina lispro hanno dimostrato che l'analogo non attraversa la placenta (17). Nel cordone ombelicale di gravide trattate con insulina aspart l'analogo è risultato indosabile. Inoltre, sono stati riscontrati bassi livelli di anticorpi anti-insulina nel sangue materno e nel cordone ombelicale sia del gruppo trattato con insulina regolare sia in quello trattato con insulina aspart (18).

Inizialmente furono pubblicati tre casi di peggioramento della retinopatia diabetica in donne trattate con insulina lispro. Tuttavia, successivi studi prospettici non hanno evidenziato alcun peggioramento (19). Anche per l'analogo aspart, utilizzato in gravide diabetiche, non sono stati riscontrati casi di deterioramento della retina. La frequenza e il tipo di malformazioni congenite sono risultati simili in gruppi di gravide trattate con analogo lispro o con insulina umana regolare (20). Anche per l'analogo aspart non è stata osservata una maggiore frequenza di malformazioni congenite (21). Negli anni le perplessità sull'uso degli analoghi ad azione rapida in gravidanza sono state superate grazie a tanti studi clinici, tanto che gli analoghi ad azione rapida lispro e aspart sono stati accettati per l'uso in gravidanza sia dalla *Food and Drug Administration* (FDA) sia dall'*European Medicines Agency* (EMA). Lispro e aspart sono stati assegnati alla categoria "B", la stessa dell'insulina umana, che indica che adeguati studi clinici in gravidanza non hanno dimostrato un aumentato rischio per il feto.

Al momento solo l'analogo glulisina non può essere utilizzato in gravidanza per la mancanza di studi clinici appropriati.

Sicurezza degli analoghi ad azione prolungata

Studi *in vitro* di perfusione di placenti con l'analogo glargine hanno evidenziato che esso, a concentrazioni terapeutiche, non attraversa la placenta (22). Una recente metanalisi ha analizzato i risultati di diversi studi retrospettivi, di alcuni studi caso-controllo e di uno studio prospettico osservazionale da cui, sebbene con dati valutati non sempre paragonabili, si evince che non ci sono differenze nel gruppo di gravide trattate con insulina glargine rispetto a quelle trattate con insulina NPH per quanto riguarda le complicanze fetali, neonatali e materne (compresa la progressione della retinopatia diabetica) (23). Tuttavia, il minor rischio di ipoglicemie nelle gravide trattate con insulina glargine era documentato solo in uno dei tre studi che l'hanno preso in esame. Inoltre, in atto non ci sono dati sull'immunogenicità, né dell'insulina glargine, né dei suoi metaboliti M1 e M2. L'FDA ha classificato l'insulina glargine come categoria "C" perché non ci sono ancora studi clinici randomizzati e ben controllati in gravidanza. Per quanto riguarda l'analogo detemir in gravidanza ad oggi non ci sono dati sul passaggio transplacentare, sull'immunogenicità né sulla retinopatia. Dopo le prime pubblicazioni di casi sporadici di utilizzo di detemir in gravidanza (24, 25), è stato reso noto uno studio clinico randomizzato che ha paragonato l'analogo detemir all'insulina NPH in 310 gravide con DMT1 (26). Lo studio ha mostrato che non ci sono differenze tra i due trattamenti per quanto riguarda le complicanze fetali, mentre ha evidenziato un significativo miglioramento della glicemia a digiuno nel gruppo trattato con detemir, senza un aumento degli episodi di ipoglicemia. In seguito a questo studio l'analogo detemir è stato approvato in gravidanza sia dall'EMA sia dall'FDA. L'FDA ha classificato l'analogo detemir nella categoria "B".

Recentemente è stato pubblicato uno studio retrospettivo che ha confrontato l'efficacia clinica e gli esiti della gravidanza in diabetiche tipo 1 trattate con l'analogo glargine o con l'analogo detemir. I due analoghi sono risultati simili in termini sia di efficacia sia di comparsa di complicanze (27).

Conclusioni

Lispro e aspart sono gli analoghi dell'insulina più studiati in gravidanza. Gli studi hanno mostrato che sono clinicamente efficaci, senza evidenze di teratogenicità, con insignificante passaggio transplacentare e con bassa immunogenicità.

Gli analoghi ad azione prolungata presentano qualche vantaggio per il controllo glicemico materno, ma mancano ancora oggi di alcuni dati di sicurezza per cui si pone il dilemma se continuarli o abbandonarli. Soltanto una attenta valutazione dei rischi e dei benefici (paziente in programmazione di gravidanza o gravidanza già iniziata non programmata, compenso glicemico, episodi di ipoglicemia) può aiutare a dirimere i dubbi.

Inoltre, anche ipotizzando che gli analoghi ad azione prolungata non attraversino la placenta, non sono noti gli effetti a livello placentare e le eventuali conseguenze del legame ai recettori della famiglia dell'IGF.

Perché l'uso degli analoghi dell'insulina in gravidanza è utile e sicuro

🔊 Elisabetta Torlone

La stabilizzazione del controllo glicemico è un obiettivo di trattamento che nelle gestanti con diabete pregestazionale dovrebbe essere perseguito dal periodo preconcezionale e per tutta la durata della gravidanza.

Nonostante negli ultimi decenni si sia lavorato in modo sistematico alla gestione di queste gravidanze a rischio e si sia ottenuto un miglioramento degli *outcomes* materni e fetali, ancora oggi i dati epidemiologici dimostrano che nella popolazione di gestanti diabetiche le malformazioni congenite maggiori, quali il difetto del tubo neurale e anomalie cardiache, sono tre volte superiori rispetto alla popolazione di controllo (28) e correlano con l'emoglobina glicata (HbA_{1c}) al concepimento. È evidente, quindi, che è necessario spostare l'attenzione dalla gravidanza a tutto il periodo preconcezionale, attuando un *counselling* quanto più precoce possibile, partendo da una educazione terapeutica strutturata per utilizzare al meglio le informazioni ricavate dal monitoraggio glicemico, impiegando schemi di terapia insulinica più fisiologici e, se e quando possibile, anche terapie anticoncezionali per una prevenzione primaria del concepimento.

Gli anni '90 sono stati caratterizzati dall'avvento degli analoghi dell'insulina: dapprima le insuline rapide e in seguito gli analoghi basali. Il grande pregio di queste insuline è quello delle loro caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica che hanno consentito di ottenere dei profili di azione "riproducibili", con una minore variabilità legata all'assorbimento dal tessuto sottocutaneo e quindi molto più idonei a mimare l'andamento fisiologico della glicemia, con minori rischi di ipoglicemia iatrogena (3). È ormai universalmente riconosciuto il ruolo della variabilità glicemica nel rischio acuto di complicanze del diabete come anche nel rischio di evoluzione delle complicanze croniche. Oggi il concetto di variabilità glicemica deve essere traslato anche alle problematiche delle gravidanze complicate da diabete. Infatti, a conferma dell'importanza della stabilità del controllo glicemico sono stati pubblicati i dati di monitoraggio Holter della glicemia che hanno dimostrato che la macrosomia fetale e il rischio di malformazioni congenite correlano non solo con la glicemia media espressa da un "buon" valore di HbA_{1c}, quanto con la variabilità glicemica al concepimento e durante tutta la gravidanza (29–32).

Inoltre, indipendentemente dal riscontro di anomalie congenite clinicamente evidenti, l'*imprinting* metabolico nella vita intrauterina condiziona lo sviluppo metabolico del bambino e del futuro adulto. Gli studi epidemiologici hanno evidenziato che negli ultimi decenni abbiamo avuto una crescita esponenziale delle patologie metaboliche e dell'obesità in età riproduttiva e infantile. È da considerare, peraltro, che le gravidanze a rischio, quali quelle complicate da diabete, obesità materna e procreazione assistita (legata sia a una età materna avanzata sia alle terapie necessarie per permettere la fecondazione), possono dar luogo a un ambiente uterino non "perfetto" che può favorire lo sviluppo di processi epigenetici, cioè modifiche errate permanenti del DNA che si manifestano, progressivamente, dopo la nascita e fino all'età adulta. Date queste premesse gli analoghi dell'insulina possono quindi rappresentare oggi il *gold standard* della terapia anche nelle gravidanze complicate da diabete.

Quanto sono utili?

I dati relativi all'andamento della glicemia nel corso delle gravidanze fisiologiche hanno evidenziato:

1. che il concetto di "normale" in gravidanza è diverso dalla "normalità" al di fuori di questo periodo
2. che l'andamento della glicemia pre e post-prandiale si modifica nei tre trimestri e che nel primo trimestre il rischio di ipoglicemia grave è molto più elevato
3. che la glicemia post-prandiale a un'ora correla con il rischio di macrosomia.

Alla luce di queste premesse le caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica degli analoghi possono permettere di diminuire il rischio di ipoglicemia e di raggiungere più facilmente i target di trattamento.

Analoghi basali

Gli analoghi basali glargine e detemir associati alla terapia con microinfusore, se confrontati con la terapia multi-iniettiva con insulina NPH, consentono di ottenere una stabilizzazione del controllo glicemico notturno e inter-prandiale riducendo il rischio di ipoglicemia e la variabilità glicemica (23, 33–35). Negli ultimi anni sono stati resi noti i risultati di molti studi relativi all'uso di glargine in gravidanza e nel 2012 è stata pubblicata una metanalisi riguardante gli *outcomes* di gravidanze trattate con glargine vs NPH (36). La maggior parte dei dati era ricavata da analisi di tipo retrospettivo, condotte per lo più in soggetti con diabete pregestazionale sia tipo 1 sia tipo 2. Nella metanalisi sono stati inclusi solo 8 dei 169 articoli pubblicati in quanto erano gli unici che avevano considerato almeno 4 degli *outcomes* definiti dalla metanalisi. L'HbA_{1c} era stata valutata solo in 4 studi, di cui uno documentava una HbA_{1c} significativamente inferiore al concepimento con glargine vs NPH (36); anche l'incidenza di ipoglicemia grave era presa in considerazione in solo 4 studi con distribuzione eterogenea, sebbene uno documentasse una incidenza significativamente maggiore nel gruppo trattato con NPH (37). In relazione poi agli *outcomes* materno-fetali, l'incidenza di preeclampsia era stata valutata in tutti gli 8 studi, con variabili relative anche alla tipologia di diabete; uno studio mostrava una maggiore incidenza nel gruppo con diabete pregestazionale trattato con NPH, mentre nel diabete gestazionale si evidenziava una maggiore incidenza di ipertensione gestazionale (37). In riferimento poi agli *outcomes* neonatali, quali il distress respiratorio (RDS), l'iperbilirubinemia, il ricovero dei neonati presso la terapia intensiva neonatale (UTIN) e le malformazioni congenite, l'OR non documentava differenze significative nei due gruppi, sebbene in uno studio venisse riportato un numero maggiore di neonati ricoverati in UTIN e con malformazioni congenite nel gruppo le cui madri erano state trattate con NPH (37). Nel 2012 è stato pubblicato uno studio prospettico multicentrico e randomizzato riguardante il confronto detemir vs NPH (26). Lo studio è stato condotto in 310 gestanti con DMT1 con HbA_{1c} al concepimento <8%, di cui una parte randomizzata prima del concepimento (48%) e un'altra entro le prime settimane (52%). L'*endpoint* principale era l'HbA_{1c} a 36 settimane e quelli secondari di efficacia valutavano l'andamento dell'HbA_{1c} durante la gravidanza, il numero di soggetti con HbA_{1c} ≤6% a 24 e 36 settimane, la glicemia basale e i profili a 8 punti effettuati al primo trimestre e a 14, 24 e 36 settimane. I dati di sicurezza per le gestanti includevano l'incidenza di ipoglicemia, l'eventuale progressione delle complicanze croniche, la tipologia di parto, la determinazione di anticorpi specifici per detemir e aspart e *cross-reacting* e ogni possibile evento avverso. I risultati evidenziano che l'obiettivo HbA_{1c} ≤6% a 24 e 36 settimane era ottenuto nel 41% delle gestanti trattate con detemir vs il 32% di quelle trattate con NPH e questa differenza era maggiore nel gruppo randomizzato prima della gravidanza. Inoltre, la frequenza di ipoglicemie era inferiore con detemir anche se il dato non raggiunge la significatività statistica. Sempre rimanendo nell'ambito delle valutazioni retrospettive, nel 2012 è stato pubblicato uno studio di confronto fra 67 gravidanze trattate con glargine e 47 trattate con detemir dal periodo preconcezionale (27). Le caratteristiche cliniche basali, così come gli *outcomes* materni, fetali e neonatali, sono stati sovrapponibili, con una incidenza di ipoglicemia severa del 23% in entrambi i trattamenti e di malformazioni maggiori inferiori al 2% in ambedue i gruppi.

Analoghi rapidi

Sono stati pubblicati molti studi sugli analoghi lispro e aspart in gravidanza nel diabete sia gestazionale sia pre-gestazionale. Al momento non sono stati resi noti dati su glulisina. Dopo somministrazione sottocute, gli analoghi rapidi sono assorbiti velocemente in virtù del fatto che vengono depositati sotto forma monometrica e quindi sono

rapidamente disponibili per il passaggio in circolo. Ciò permette quindi, in generale, di ottenere un profilo glicemico post-prandiale molto più fisiologico rispetto alle insuline umane regolari e di ridurre significativamente il rischio di ipoglicemia. Applicando quindi queste informazioni alla gestione delle gravidanze complicate da diabete e considerando che il target di glicemia post-prandiale ottimale per contenere il rischio di macrosomia fetale è ≤ 130 mg%, è ovvio che la somministrazione degli analoghi rapidi al pasto è molto più pratica e flessibile rispetto all'insulina umana regolare. Sono stati pubblicati molti studi sia su lispro sia su aspart in gravidanze complicate da diabete gestazionale e da diabete pregestazionale.

Per quanto concerne lispro, studi condotti in gestanti con diabete gestazionale o pregestazionale non hanno dimostrato un aumento nel numero di complicanze (38–40). È stata inoltre pubblicata una metanalisi che ha confrontato l'utilizzo di lispro vs l'umana regolare in gravidanze complicate da DMT1. Questa ha mostrato che non ci sono differenze nel controllo metabolico o negli *outcomes* perinatali, ad eccezione di una frequenza maggiore di neonati *large for gestational age* (LGA) nel gruppo trattato con lispro. Inoltre, il controllo glicemico era sovrapponibile e in alcuni casi migliore con lispro, a fronte anche di una posologia insulinica minore (41).

Aspart è stata valutata con uno studio prospettico in gravidanza che ha visto coinvolte 322 gestanti randomizzate dal concepimento o entro le prime 10 settimane di gravidanza. L'*endpoint* primario dello studio era l'incidenza di ipoglicemia grave (21, 42). L'HbA_{1c} all'arruolamento doveva essere $\leq 8\%$ e i target di trattamento identificati erano fra 74 e 110 mg% a digiuno e pre-pasto e inferiori a 135 mg% dopo pasto. Il rischio di ipoglicemia maggiore post-prandiale con aspart era inferiore del 28% rispetto alla regolare e quello di ipoglicemia notturna era inferiore del 52%, anche se in entrambi i casi questa differenza non era tale da raggiungere la significatività statistica e, nel caso dell'ipoglicemia notturna, il numero assoluto di eventi era troppo basso per poter trarre delle conclusioni statisticamente valide. Tuttavia, la glicemia post-prandiale al primo e al terzo trimestre era significativamente minore rispetto alla regolare. I dati relativi ai neonati hanno inoltre evidenziato risultati sovrapponibili per il peso alla nascita e per la percentuale di neonati con peso appropriato per l'età gestazionale; inoltre, il numero di parti pretermine era inferiore nel gruppo trattato con aspart vs regolare, anche se non statisticamente significativo. In conclusione, l'incidenza di malformazioni congenite maggiori era del 4,4% nel gruppo aspart vs il 6,6% nel gruppo trattato con insulina regolare e il riscontro di ipoglicemia neonatale era sovrapponibile nei due gruppi.

Quanto sono sicuri?

I potenziali rischi nell'utilizzo degli analoghi dell'insulina sono: il rischio mitogenico dovuto al diverso legame che hanno nei confronti del recettore per l'insulina e per l'IGF-1 e i possibili rischi teratogeni per il feto causati dal passaggio transplacentare. Lispro, aspart e detemir hanno un legame con il recettore dell'insulina, un potere mitogenico e un legame con il recettore dell'IGF-1 simili all'insulina umana. Glargine apparentemente ha un potere mitogenico e una affinità per il recettore dell'IGF-1 superiore di 6–7 volte rispetto all'insulina umana (43). In realtà, dopo la somministrazione *in vivo* glargine viene trasformata in due prodotti attivi metabolicamente, M1 e M2; M1 rappresenta più del 90% dell'insulina glargine iniettata, è significativamente meno attivo nel legame con il recettore dell'IGF-1 e ha una minore potenza mitogenica rispetto all'insulina umana (44). Alla luce di questi dati possiamo quindi concludere che gli analoghi dell'insulina non hanno un rischio mitogenico maggiore rispetto all'insulina umana.

Per quanto concerne il rischio teratogeno, questo si può ipotizzare solo nel caso in cui venga dimostrato un passaggio transplacentare dell'insulina. Esso può avvenire o mediante la formazione di anticorpi che attraversano la placenta o per gradiente di concentrazione. Tutti gli studi che hanno valutato gli anticorpi per lispro e aspart in gravidanza e al momento del parto non hanno evidenziato una produzione di anticorpi specifici e non è stata rilevata la loro presenza nel sangue prelevato da cordone ombelicale. Anche studi *in vitro*, condotti su placente a termine con infusione a dosaggio farmacologico di lispro e glargine, non hanno mostrato passaggio transplacentare a dosi terapeutiche, ma solo un passaggio modesto a dosi 1000 volte superiori (18, 45, 46). Per quanto riguarda detemir ad oggi non sono stati pubblicati dati relativi al passaggio transplacentare.

Conclusioni

Ancora oggi, nonostante abbiamo a disposizione insuline con profili di azione più fisiologici e che permettono di avere una maggiore flessibilità terapeutica, nel diabete pregestazionale la gravidanza è gravata da complicanze di tipo malformativo e perinatale. Fino a quando non verrà attuata una strategia di *counselling* preconcezionale a partire dall'inizio dell'età fertile i risultati che andremo a valutare saranno sempre inficiati da un controllo glicemico al concepimento non ottimizzato. Gli unici trial prospettici condotti in gravidanza sono stati quelli con aspart e detemir e hanno mostrato che la terapia con analoghi nel periodo preconcezionale riduce il rischio di ipoglicemia notturna e migliora i profili glicemici. Sebbene nella globalità gli studi non abbiano evidenziato differenze rispetto all'insulina umana, la popolazione arruolata dal concepimento ha avuto *outcomes* migliori. Inoltre, le metanalisi pubblicate sia su lispro sia su glargine non hanno documentato un peggioramento delle malformazioni fetali rispetto ai dati ottenuti con l'insulina umana. Quindi, alla luce di tali dati anche le indicazioni in scheda tecnica sono state aggiornate e lispro, aspart e detemir vengono classificati come categoria "B" e quindi il loro uso può essere raccomandato in gravidanza. Le stesse indicazioni di lispro possono essere estese anche alla lispro protaminata. Per quanto concerne glargine, considerando che non sono stati condotti studi prospettici, sebbene la percentuale di malformazioni nello studio più recente di confronto retrospettivo vs detemir sia inferiore al 3%, l'indicazione in scheda tecnica è categoria "C" e quindi l'uso in gravidanza non è "consigliato" ma può essere preso in considerazione in relazione al controllo clinico della gestante.

In conclusione, l'uso degli analoghi dell'insulina dovrebbe essere favorito quanto più precocemente nel *counselling* preconcezionale per ottenere una migliore stabilizzazione del controllo glicemico per il raggiungimento dei target glicemici ottimizzati in quanto, ad oggi, l'unico fattore noto e incontrovertibile responsabile di *outcomes* avversi è lo scompenso glicemico.

Bibliografia

1. Ringholm L, Mathiesen ER, Kelstrup L, Peter Damm P. Managing type 1 diabetes mellitus in pregnancy from planning to breastfeeding. *Nat Rev Endocrinol* 8: 659–667, 2012.
2. American Diabetes Association (2007). Preconception care of women with diabetes (position statement). *Diabetes Care* 30 (Suppl 1): S26, 2007.
3. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 352: 174–183, 2005.
4. Vajo Z, Fawcett J, Duckworth WC. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: Insulin analogs. *Endocr Rev* 22: 706–717, 2001.
5. Torlone E, Pampanelli S, Lalli C, et al. Effects of the short-acting insulin LYS(B28), PRO(B29) on postprandial blood glucose control in IDDM. *Diabetes Care* 19: 945–952, 1996.
6. Ashwell SG, Amiel SA, Bilous RW, et al. Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: A multicentre, randomized, cross-over trial in people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 23: 285–292, 2006.
7. Porcellati F, Rossetti P, Busciantella S, et al. Pharmacokinetics and dynamics of therapeutic doses of the "long-acting" insulin analogs glargine and detemir at steady-state in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 30: 2447–2452, 2007.
8. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-independent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977–986, 1993.
9. Forbes K, Westwood M. The IGF axis and placental function. *Horm Res* 69: 129–137, 2008.
10. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Vigneri R. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev* 30: 586–623, 2009.
11. Frasca F, Pandini G, Scalia P, et al. Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Mol Cell Biol* 19: 3278–3288, 1999.
12. De Meyts P, Whittaker J. Structural biology of insulin and IGF1 receptors: Implications for drug design. *Nat Rev Drug Discov* 1: 769–783, 2002.
13. Jensen M, De Meyts P. Molecular mechanisms of differential intracellular signaling from the insulin receptor. *Vitam Horm* 80: 51–75, 2009.
14. Vigneri R, Squatrito S, Sciacca L. Insulin and its analogs: Actions via insulin and IGF receptors. *Acta Diabetol* 47: 271–278, 2010.
15. Sciacca L, Cassarino MF, Genua M, et al. Insulin analogues differentially activate insulin receptor isoforms and post-receptor signalling. *Diabetologia* 53: 1743–1753, 2010.
16. Sommerfeld MR, Muller G, Tschank G, et al. In vitro metabolic and mitogenic signaling of insulin glargine and its metabolites. *PLoS One* 5: e9540, 2010.
17. Holcberg G, Tsadkin-Tamir M, Sapir O, et al. Transfer of insulin lispro across the human placenta. *Eur J Obstet Gynecol* 111: 117–118, 2004.
18. McCance DR, Damm P, Mathiesen ER, et al. Evaluation of insulin antibodies and placental transfer of insulin aspart in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 51: 2141–2143, 2008.

19. Buchbinder A, Miodovnik M, Khoury J, et al. Is insulin lispro associated with the development or progression of diabetic retinopathy during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 183: 1162–1165, 2000.
20. Wyatt J, Frias J, Hoyme H, et al. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med* 22: 803–807, 2004.
21. Hod M, Damm P, Kaaja R, et al. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: A randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 198: 186.e 1–7, 2008.
22. Kovo M, Wainstein J, Matas Z, et al. Placental transfer of the insulin analog glargine in the ex vivo perfused placental cotyledon model. *Endocr Res* 36: 19–24, 2011.
23. Lepercq J, Lin J, Hall GC, et al. Meta-Analysis of maternal and neonatal outcomes associated with the use of insulin glargine versus NPH insulin during pregnancy. *Obstet Gynecol Int* 2012: 649070, 2012.
24. Lapolla A, Di Cianni G, Bruttomesso D, et al. Use of insulin detemir in pregnancy: A report on 10 Type 1 diabetic women. *Diabet Med* 26: 1181–1182, 2009.
25. Sciacca L, Marotta V, Insalaco F, et al. Use of insulin detemir during pregnancy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20: e15–e16, 2010.
26. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 35: 2012–2017, 2012.
27. Callesen NF, Damm J, Mathiesen JM, et al. Treatment with the long-acting insulin analogues detemir or glargine during pregnancy in women with type 1 diabetes: Comparison of glycemic control and pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26: 588–592, 2013.
28. Higgins M, Galvin D, McAuliffe F, et al. Pregnancy in women with Type 1 and Type 2 diabetes in Dublin. *Ir J Med Sci* 180: 469–473, 2011.
29. Dalfrà MG, Sartore G, Di Cianni G, et al. Glucose variability in diabetic pregnancy. *Diabetes Technol Ther* 13: 853–859, 2011.
30. Kerssen A, de Valk HW, Visser GH. Forty-eight-hour first-trimester glucose profiles in women with type 1 diabetes mellitus: A report of three cases of congenital malformation. *Prenat Diagn* 26: 123–127, 2006.
31. Kerssen A, de Valk HW, Visser GH. Do HbA_{1c} levels and the self-monitoring of blood glucose levels adequately reflect glycaemic control during pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus? *Diabetologia* 49: 25–28, 2006.
32. Kerssen A, de Valk HW, Visser GH. Increased second trimester maternal glucose levels are related to extremely large-for-gestational-age infants in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1069–1074, 2007.
33. Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: A double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Care* 30: 2447–2452, 2007.
34. Heise T, Nosek L, Biilmann Rønn B, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 53: 1614–1620, 2004.
35. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 49: 2142–2148, 2000.
36. Imbergamo MP, Amato MC, Sciortino G, et al. Use of glargine in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: A case-control study. *Clin Ther* 30: 1476–1484, 2008.
37. Negrato CA, Rafacho A, Negrato G, et al. Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: An observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 89: 46–51, 2010.
38. Durnwald CP, Landon MB. A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy. *J Matern Neonatal Med Fetal* 21: 309–313, 2008.
39. Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *QJM* 94: 255–260, 2001.
40. Aydin Y, Berker D, Direktor N, et al. Is insulin lispro safe in pregnant women: Does it cause any adverse outcomes on infants or mothers? *Diabetes Res Clin Pract* 80: 444–448, 2008.
41. Blanco CG, Ballesteros AC, Saladich IG, Pla RC. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Technol Ther* 13: 907–911, 2011.
42. Heller S, Damm P, Mersebach H, et al. Hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: Role of preconception insulin aspart treatment in a randomized study. *Diabetes Care* 33: 473–477, 2010.
43. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 49: 999–1005, 2000.
44. Bolli GB, Hahn AD, Schmidt R, et al. Plasma exposure to insulin glargine and its metabolites M1 and M2 after subcutaneous injection of therapeutic and supratherapeutic doses of glargine in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 35: 2626–2630, 2012.
45. Boskovic R, Feig DS, Derewlany L, et al. Transfer of insulin lispro across the human placenta: In vitro perfusion studies. *Diabetes Care* 26: 1390–1394, 2003.
46. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, et al. Insulin glargine safety in pregnancy: A transplacental transfer study. *Diabetes Care* 33: 29–33, 2010.

