

# La terapia insulinica nelle donne con diabete in gravidanza

Olimpia Bitterman<sup>1</sup>, Camilla Festa<sup>2</sup>, Chiara Giuliani<sup>2</sup>, Angela Napoli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, A.O. Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma;

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, A.O. Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma

Un buon controllo metabolico durante la gravidanza riduce il rischio di outcome materno-fetali avversi nelle donne con qualunque tipo di diabete in gravidanza. L'insulina è ancora oggi il trattamento ipoglicemizzante gold standard, insieme alle modifiche dello stile di vita. Le nuove tecnologie, che includono nuove insuline e nuovi strumenti di infusione dell'insulina con o senza sensori, offrono strategie terapeutiche sempre più efficaci.

Come sempre in gravidanza, è necessario valutare per ogni tipo di terapia il rapporto tra il beneficio e il rischio della stessa, sulla base del profilo di sicurezza, che in questo caso riguarda sia la madre che il feto. Immunogenicità, teratogenicità e azione mitogena concorrono a determinare la sicurezza della terapia insulinica in gravidanza.

## IMMUNOGENICITÀ

La presenza di anticorpi anti insulina in circolo può interferire con l'outcome materno e fetale, poiché essi attraversano la placenta e stimolano la secrezione d'insulina (1-4). La loro presenza, in prevalenza IgG, è stata rilevata in 1 ogni 50 donne con diabete gestazionale ed in 4 ogni 16 donne con diabete di tipo 1. Sebbene studi recenti abbiano

mostrato una scomparsa graduale degli anticorpi dopo il parto, una positività può essere registrata fino a due anni dal parto (4).

La “Sindrome da Autoanticorpi anti Insulina Esogena” (EIAS) determina maggiore variabilità glicemica, ipoglicemia ed insulinoresistenza. Si associa anche una mag-

## FAD ECM “il Diabete”

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID ([www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso “il Diabete”
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

**Per ulteriori informazioni: [www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)**

giore morbilità neonatale, in particolare a macrosomia, ipoglicemia, ipocalcemia e disturbi respiratori (5).

La sintesi di insuline purificate ed umane con tecniche di DNA ricombinante ha ridotto ma non completamente soppresso la produzione di anticorpi anti insulina rispetto alle vecchie insuline estrattive di provenienza animale. Tuttavia alcuni studi non hanno evidenziato differenze nella prevalenza di EIAS da insulina umana rispetto agli analoghi da tecniche ricombinanti (6-10).

Alcuni autori hanno contestato il ruolo di tali anticorpi sui rischi per il feto quando le gravide venivano strettamente monitorate per il controllo glicemico (11).

### TERATOGENICITÀ

I farmaci che non attraversano la placenta sono sicuri per il feto. L'insulina grazie al suo elevato peso molecolare non attraversa la placenta. L'uptake dell'insulina nei compartimenti cellulari è dovuta ad un processo di endocitosi "recettore mediato"; tuttavia, in presenza di concentrazioni molto elevate, altri meccanismi come la pinocitosi possono intervenire nel trasporto d'insulina attraverso le membrane cellulari (12). Anche gli analoghi dell'insulina non attraversano la placenta sia nei modelli in vitro che in vivo; mancano evidenze per glulisina (13-19).

Recentemente un ampio studio retrospettivo di popolazione ha valutato il rischio di malformazioni congenite maggiori non legate a alterazioni cromosomiche in 7 regioni europee che condividono lo stesso registro "European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT)"; le malformazioni sono state valutate nei nati vivi, nei casi di morte fetali e di interruzioni della gravidanza di feti esposti agli analoghi d'insulina durante il primo trimestre rispetto a donne trattate esclusivamente con insulina umana (14). Questo studio analizzava l'outcome di 1661 madri con diabete pregestazionale, seguite in centri ubicati in aree geograficamente distinte con patterns di trattamento diversi.

L'associazione fra malformazioni congenite ed analoghi d'insulina era analizzata solo nelle donne di cui era disponibile l'HbA<sub>1c</sub> del primo trimestre. Si è registrato un rischio aumentato da 2 a 5 volte di malformazioni congenite rispetto alla popolazione generale della regione in studio (15), con una prevalenza del 7%, di cui circa la metà a carico del cuore. La pianificazione della gravidanza era associata ad un ridotto rischio di malformazioni congeni-

te maggiori (OR 0.73, 95% CI 0.37-1.46) e minori (OR 0.28, 95% CI 0.20-1.58). Il rischio di malformazioni congenite maggiori era inferiore nei feti esposti soltanto ad analoghi d'insulina rispetto a quello degli esposti esclusivamente ad insulina umana. Il rischio relativo, corretto per il controllo glicemico e la regione geografica dei centri, era pari allo 0.56 (95% CI 0.29-1.06) particolarmente più basso per le malformazioni cardiache (OR aggiustato 0.14, 95% CI 0.03-0.62). Infine, correggendo i risultati per altri potenziali fattori confondenti (età materna, pianificazione della gravidanza, tipo di diabete ed anno del parto) non si osservavano influenze significative sull'OR delle malformazioni cardiache maggiori con l'uso degli analoghi. Gli autori hanno perciò concluso che una maggiore stabilità della glicemia e quindi una ridotta variabilità ottenuta con gli analoghi dell'insulina possa aver migliorato lo sviluppo embrionale nelle primissime settimane di gravidanza.

Infine, a fronte di un non aumentato rischio di outcome composito avverso, che includeva le malformazioni congenite e la morte del feto, con gli analoghi d'insulina, si osservava un aumento degli aborti spontanei (15-19).

### AZIONE MITOGENA

Gli analoghi dell'insulina possono interagire con i recettori dell'insulina e dell'IGF-1, attivando vie metaboliche e mitogene con modalità diverse rispetto all'insulina umana (20-22). La placenta esprime sia i recettori per l'IGF-1 che per l'insulina su entrambi i versanti, materno e fetale. Con il progredire della gravidanza, i recettori dell'insulina si riducono sul versante materno mentre quelli delle IGF-1 sostanzialmente non si modificano (23-24). Pertanto, gli analoghi dell'insulina con più alta affinità al recettore dell'IGF-1 potrebbero influenzare i processi naturalmente mediati dall'IGF-1 come la regolazione della proliferazione del trofoblasto, facilitando ad esempio la comparsa di macrosomia fetale.

### PROGRESSIONE DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE

All'inizio degli anni 2000, la pubblicazione della rapida progressione della retinopatia diabetica in una donna con diabete di tipo 1 trattata con lispro in gravidanza (25) aveva fatto ipotizzare che l'insulina lispro potesse promuovere la neovascolarizzazione retinica a causa della sua

affinità per i recettori dell'IGF-1 (pari al 156% dell'affinità dell'insulina umana) (18-20). Successive evidenze sconfesarono questa ipotesi dimostrando che lispro migliorava il controllo glicemico rispetto all'insulina umana regolare senza peggiorare la progressione della retinopatia diabetica. Resta confermata però l'osservazione che la rapida ottimizzazione del controllo metabolico, peraltro obbligatoria in gravidanza, può facilitare il peggioramento della retinopatia diabetica (26-28).

## INSULINE

L'iniezione di insulina esogena induce delle variazioni dando luogo a diversi aggregati nel sottocutaneo con diverso potere e tempi di dissociazione in dimeri e monomeri; questi ultimi una volta rilasciati nel circolo sistemico mostrano diversi profili ipoglicemizzanti (29-30) (Tab. 1).

Oggigiorno, l'insulina umana e gli analoghi d'insulina sono sintetizzati con tecniche di DNA ricombinante, tramite l'*Escherichia coli* ed il lievito *Saccharomyces cerevisiae* (31).

Le diverse insuline ed analoghi dell'insulina hanno differenti profili farmacocinetici, come conseguenza di modifiche della sequenza aminoacidica (lispro, glulisine, aspart) o dell'aggiunta di una catena di acidi grassi alla fine della catena B (detemir, degludec). Ulteriori differenze sono parzialmente attribuibili agli eccipienti utilizzati o ad una più elevata concentrazione dell'insulina (32-33).

Glargine U-300 e l'insulina regolare umana U-500 hanno diversi profili di azione rispetto alla molecola originale, mentre le caratteristiche farmacocinetiche di lispro U-100 e lispro U-200 sono simili (33).

Gli analoghi ad azione rapida vengono somministrati prima dei pasti, per simulare quanto più fedelmente possibile la secrezione fisiologica dell'insulina: dissociandosi nel tessuto sottocutaneo in dimeri e monomeri che sono assorbiti più velocemente, hanno un inizio abbastanza rapido ed un picco post prandiale più appropriato con una durata più breve. Gli analoghi ad azione lenta (glargine 300 e degludec) mostrano una maggiore durata e stabilità dell'azione ipoglicemizzante, con rischi ridotti di ipoglicemia, rispetto a glargine U-100 (34-51).

## TERAPIA INSULINICA E OUTCOME MATERNO-FETALI

Recenti metanalisi hanno indagato il ruolo degli analoghi rapidi e lenti dell'insulina sugli outcome materno-fetali su 3734 donne con diabete in gravidanza (52-53). Gli studi inclusi nelle metanalisi erano prospettici, retrospettivi o randomizzati, in donne con diabete pregestazionale o gestazionale. Ciascuno studio include due gruppi, uno che utilizzava insulina regolare o lispro protaminata (NPH) e l'altro gli analoghi dell'insulina (aspart, lispro, glargine o detemir). Ventiquattro studi rientravano nei criteri di inclusione: 9 osservazionali con lispro, 5 RCT con aspart, 8 osservazionali con glargine, 1 osservazionale e 1 RCT con detemir.

### 1) Studi con lispro

È stata effettuata una analisi di 1561 donne con diabete pregestazionale o gestazionale trattate con insulina umana regolare (n=1089) o con lispro (n=452). Le donne avevano caratteristiche cliniche simili in termine di età, durata di diabete ed HbA1c al momento del concepimento, a parte un più basso BMI nel gruppo lispro.

Outcome materni: ridotto rischio di ipoglicemia materna severa nelle donne trattate con lispro (RR=0.33, 95% CI 0.12-0.89). Nessuna differenza nella comparsa di pre-eclampsia o/e ipertensione fra i due gruppi (54-55).

Outcome neonatali: minore incidenza di ittero (RR=0.63) con lispro. Tuttavia i nati da madri trattate con lispro avevano un più alto peso alla nascita con maggiore incidenza di LGA (RR=1.42). Questo risultato conferma le osservazioni di Blanco e collaboratori nelle gravidanze di donne con diabete di tipo 1. Ciononostante, l'uso di lispro non si associa ad un incremento di macrosomia, malformazioni congenite, distress respiratorio, ricovero in terapia intensiva neonatale, parto pretermine, parto cesareo, ipoglicemia neonatale, morte intrauterina (54-63).

L'aumento della crescita in questi feti viene spiegata con la maggiore affinità di lispro per i recettori placentari dell'IGF-1; inoltre lispro mostra una certa omologia con IGF-1 che promuove l'accrescimento fetale. Infine, è da notare come si sia osservato un maggior numero di recettori per IGF-1 nei neonati LGA (64). Infine il più ampio studio internazionale su 533 gravidanze di donne con diabete pregestazionale in trattamento con lispro, che come noto non attraversa la placenta, ha riportato una prevalenza di

**Tabella 1** ♦ **Caratteristiche delle diverse insuline**

INSULINA	TIPO	TEMPO DI INIZIO	TEMPO DEL PICCO	DURATA	CATEGORIA FDA IN GRAVIDANZA	SINTESI	POMPA
Regolare U-100	insulina umana regolare	30-60 min	2-4 h	6-10 h	B	Escherichia coli	si
Regolare U-500	insulina umana regolare	30 min	3 h	fino a 24 h	B	Escherichia coli	no
Aspart	analogo ad azione rapida	10-15 min	40-50 min	3-5 h	B	Saccharomyces cerevisiae	si
Lispro U-100 e U-200	analogo ad azione rapida	10-15 min	30-90 min	3-5 h	B	Escherichia coli	si
Glulisina	analogo ad azione rapida	10-15 min	55 min	3-5 h	C	Escherichia coli	non approvata
NPH	intermediate acting	1-2 ore	4-8 h	10-20 h	B	Escherichia coli	
NPL' lispro protaminato	analogo ad azione intermedia	1-2 ore	4-8 h	10-20 h	B	Escherichia coli	
Detemir	analogo ad azione ritardata	1-2 ore	No	24 h	B	Saccharomyces cerevisiae	
Glargine U-100	analogo ad azione ritardata	1-2 ore	No	24 h	C	Escherichia coli	
Glargine U-300	analogo ad azione ritardata	>6 ore	No	24 h	C	Escherichia coli	
Degludec U-100 e U-200	analogo ad azione ritardata	1 ora	No	42 h	C	Saccharomyces cerevisiae	

anomalie congenite maggiori nel 5.4% della popolazione studiata (65-66).

## 2) Studi con aspart

Una metanalisi recente che include sei RCT ha valutato l'efficacia e la sicurezza di aspart per il trattamento del diabete in gravidanza (52). Questi studi hanno riportato gli esiti di 1143 donne con diabete gestazionale e pregestazionale trattate sia con aspart (n=567) che con insulina regolare (n=516) durante la gravidanza. Le donne appartenenti ai due gruppi avevano stessa età e BMI ed HbA1c al momento del reclutamento.

Outcome materni: nessuna differenza nel numero di parti cesarei fra i due gruppi (67). Un RCT ha dimostrato

minori episodi di ipoglicemia e di ipoglicemia maggiore con un ridotto incremento della glicemia postprandiale nelle donne con diabete di tipo 1 trattate con aspart rispetto a quelle trattate con insulina umana regolare a parità di HbA1c (68).

Outcome neonatali: non rischio maggiore di macrosomia con aspart (RR=0.81, 95% CI 0.42 a 1.58). Un RCT su 322 donne con diabete di tipo 1 riportava la presenza di malformazioni congenite nel 4.5% delle donne trattate con aspart rispetto al 6.6% di quelle trattate con insulina umana (67).

## 3) Fiasp (aspart ultra-rapida)

Non ci sono evidenze in gravidanza.

#### 4) Studi con glargine

Sono stati analizzati tre studi nella metanalisi di ShiShi's (52), in cui è stato confrontato l'outcome di gravidanze in cui era stata usata glargine con quello di gravidanze in cui era stata usata NPH (69-71).

Outcome neonatali: non differenze del peso alla nascita e del rischio di LGA fra il gruppo glargine e quello NPH (69-74), nonostante una elevata affinità per IGF-1 ed attività mitogena di glargine (22, 75). Non maggiore prevalenza di ipoglicemia neonatale, ricoveri in terapia intensiva neonatale, RDS, ittero, LGA, parto pretermine, malformazioni o macrosomia. Una metanalisi su otto studi su glargine mostrava anche una prevalenza di malformazioni congenite simili ad NPH (8.1 vs 7.7%) (OR 0.97, 95% CI 0.47-1.99). Infine, uno studio in vitro escludeva il passaggio transplacentare di glargine in campioni di placenta di donne sane a termine di gestazione (76).

Outcome materni: il rischio di esiti avversi della gravidanza è simile a quello riscontrato con NPH (72-73, 77). Inoltre non si è osservata una diversa prevalenza di ipertensione gestazionale, preeclampsia e distocia di spalla (70).

In conclusione, sebbene non ci siano RCTs sull'utilizzo di glargine in gravidanza, i dati derivanti da studi caso-controllo e dagli studi di coorte dimostrano la sicurezza di glargine in gravidanza (78).

#### 5) Studi con detemir

ShiShi's' selezionava due studi, un RCT ed un caso controllo nella sua metanalisi che valutava l'outcome delle gravidanze trattate con detemir (n=160) rispetto a quelle trattate con NPH (n=166) in gravidanza.

Outcome materni: minore incidenza di ipoglicemia con detemir a fronte di valori simili di HbA1c.

Outcome neonatali: la percentuale di LGA non era aumentata nei figli di donne trattate con detemir (RR=0.85, 95% CI 0.67-1.08) come anche l'incidenza di ipoglicemia neonatale (RR=0.76, 95% CI 0.43-1.34). Infine, i risultati sul passaggio transplacentare insieme a quelli sulla frequenza delle malformazioni nelle donne trattate con detemir (n=8/142, 5.6%) rispetto a quelle trattate con NPH (n=8/145, 5.5%) escludono ogni possibile effetto sullo sviluppo embrio-fetale (17, 79-81).

In conclusione, detemir sembra migliorare il controllo metabolico senza effetti sull'outcome materno e fetale nelle donne con diabete di tipo 1.

#### 6) Studi con sospensione protaminata di lispro "ILPS" (NPL)

I dati su ILPS in gravidanza derivano da studi retrospettivi. Uno studio osservazionale multicentrico in donne con diabete gestazionale ed elevata glicemia a digiuno o con diabete di tipo 1 o 2 in gravidanza non evidenziava differenze nell'outcome materno e neonatale nei due gruppi in relazione al tipo di trattamento (ILPS vs NPH); anche il controllo metabolico era simile nei due gruppi, senza differenze nell'incidenza di ipoglicemie materne che peraltro risultavano comunque rare e lievi o moderate (82-83).

#### 7) Studi con degludec

Le scarse informazioni sull'uso di degludec in gravidanza derivano da pochi casi clinici pubblicati che non mostrano una tossicità embrio-fetale (84-86). Un giudizio definitivo su sicurezza ed efficacia di degludec in gravidanza verrà dallo studio EXPECT, un RCT multicentrico e multinazionale disegnato ad hoc.

#### Conclusioni

I dati della letteratura non mostrano una maggiore prevalenza di complicanze della gravidanza con l'uso di aspart, detemir e glargine. Lispro si associa con una ridotta prevalenza di ittero neonatale ed ipoglicemia materna severa, ma anche con un aumentato peso alla nascita e numero di LGA.

Si auspica l'esecuzione di ampi trials randomizzati e controllati che esplorino il ruolo della terapia insulinica su indicatori chiave che includano la macrosomia, perdita della gravidanza, la pre-eclampsia, il parto cesareo, le anomalie fetali ed il trauma da parto (87-89).

#### NUOVE TECNOLOGIE

L'infusione continua di insulina per via sottocutanea (CSII) senza o con sensori (SAP: sensor augmented pump), i sistemi ad ansa chiusa ed i nuovi analoghi di insulina hanno permesso ai clinici di scegliere il tipo e l'intensità del trattamento personalizzato che consenta l'ottimizzazione del controllo metabolico. Pertanto, sempre più donne con diabete pregestazionale possono concepire con queste nuove terapie o iniziarle addirittura durante la gestazione per continuarle anche dopo il parto (90-95).

Al di fuori della gravidanza le pompe di insulina hanno dimostrato di ridurre l'HbA1c e l'ipoglicemia quando confrontate con la MDI. Tuttavia in gravidanza l'uso della

CSII non ha mostrato miglioramento significativo degli outcome in confronto alla MDI (96-100).

Uno studio italiano multicentrico e retrospettivo ha dimostrato che le donne con diabete di tipo 1 in trattamento con CSII raggiungevano un miglior controllo metabolico più precocemente e con minore fabbisogno di insulina, non associato però ad un miglioramento degli esiti clinici (97).

Una Cochrane review del 2017 che metteva a confronto i due tipi di trattamento in donne con diabete gestazionale e pregestazionale concludeva che le evidenze disponibili non mostrano una superiorità dell'una tecnica iniettiva rispetto all'altra (100).

Recentemente lo studio CONCEPTT, multicentrico, aperto, randomizzato e controllato ha mostrato come il sistema di monitoraggio continuo (CGM) in aggiunta all'auto monitoraggio capillare sia associato ad un più lungo time in target (TIR) del glucosio ed ad una minore incidenza di nati LGA (OR 0.51), ad ridotto numero di nati che necessitano di ricovero in unità di terapia intensive e ad una degenza più breve (101).

Si attendono studi che valutino gli effetti dei sistemi integrati d'infusione sottocutanea di insulina associati alla sospensione preventiva dell'insulina sugli outcome clinici più rilevanti, in donne con diabete in gravidanza (102).

## FABBISOGNO INSULINICO

Nelle donne non diabetiche la produzione e secrezione di insulina in gravidanza si modificano continuamente secondo tre alterne direzioni, allo scopo di soddisfare i bisogni materno-fetali fisiologici. Ciò si conferma nelle donne con diabete di tipo 1 in gravidanza che, avendo un controllo metabolico ottimale già in epoca preconcezionale, mostrano un cambiamento del fabbisogno che raggiunge un picco a 9 settimane, un nadir a 16 ed un secondo picco a 37 settimane. Il maggiore incremento è registrato fra 16 e 37 settimane mentre la maggiore variabilità si osserva nelle prime 16 settimane, quando sono più frequenti episodi di ipoglicemia severa (89, 103-107).

## TITOLAZIONE DELL'INSULINA

In gravidanza, a prescindere dagli schemi terapeutici utilizzati, gli aggiustamenti della terapia insulinica

hanno lo scopo di raggiungere e mantenere glicemie ottimali prima possibile.

I protocolli di trattamento sono in genere personalizzati, basati sull'esperienza clinica e sulle conoscenze circa l'andamento del fabbisogno d'insulina con il progredire della gestazione.

Accurati e frequenti aggiustamenti devono essere apportati regolarmente ogni una/due settimane (89).

Nelle donne con diabete gestazionale è stato dimostrato come aggiustamenti della terapia insulinica in base al picco postprandiale piuttosto che alla glicemia preprandiale porti ad outcome migliori (108).

Inoltre, nelle donne con diabete gestazionale e con diabete di tipo 2, che raramente soffrono di "hypoglycemia unawareness", la terapia insulinica può essere modificata con maggiore sicurezza che nel tipo 1 (109).

Nelle donne con diabete di tipo 1 il fabbisogno d'insulina quasi raddoppia, in valore assoluto, a termine gravidanza, anche se diversi trend possono essere osservati in base al BMI, stile di vita, incremento ponderale, funzione  $\beta$ -cellulare e sesso del feto (110-112). Nelle ultime settimane di gestazione si può assistere ad una stabilizzazione o anche ad un lieve decremento del fabbisogno.

Il CDAPP Sweet Success Program suggerisce cambiamenti di 2-4 unità (~10%) delle insuline rapide ed intermedie ogni 2-3 giorni (113).

In generale, meno del 50% della dose totale di insulina viene somministrata come insulina basale dal momento che l'incremento maggiore è a carico dell'insulina rapida prima dei pasti (>50%) (114-116).

I nuovi analoghi long-acting potrebbero essere un ostacolo per aggiustamenti intensivi del trattamento rispetto ad NPH.

Al di fuori della gravidanza, l'insulina detemir può essere modificata in sicurezza di 1-3 unità ogni 2-3 giorni; glargine U-100 di 1 unità ogni giorno o di 2 unità ogni 3 giorni. Le insuline glargine U-300 e degludec potrebbero essere modificate ogni 3-4 giorni, anche se non ci sono raccomandazioni circa la frequenza né circa le unità da modificare in gravidanza (112-113, 118).

L'infusione continua d'insulina per via sottocutanea può essere pianificata in base all'algoritmo ACE/ACE (119). Per calcolare l'infusione basale si divide il fabbisogno totale d'insulina per 24 (ore), successivamente diversi basali possono essere individuati per differenti intervalli di tempo:

Dalle 00 alle 04 a.m.: 0,5 I.U. x (total basal /24).

Dalle 04 a.m. alle 10 a.m.: 1,5 I.U. x (total basal /24).

Dalle 10 a.m. alle 06 p.m.: 1,0 I.U. x (total basal /24).

Dalle 6 p.m. alle 00: l'infusione basale deve essere pianificata con prudenza, tenendo conto delle caratteristiche della paziente.

Il bolo d'insulina può essere stimato in base al rapporto carboidrati/insulina settimana dopo settimana, dal momento che tende a raddoppiarsi fino a quadruplicarsi durante la gestazione. Il bolo si conferma essere la quota che più aumenta in gravidanza, mentre il basale si modifica di circa il 40-50%. La progressiva riduzione del rapporto carboidrati/insulina (da 12 g/unità a 3 g/unità) in ciascun pasto mostra un'inversione di direzione nelle ultimissime settimane di gravidanza (114-117).

Oggi il monitoraggio continuo del glucosio, fornendo informazioni in tempo reale sull'andamento delle glicemie con frecce di tendenza, facilita gli aggiustamenti terapeutici. Un consenso internazionale sull'uso del CGM raccomanda una lista di nuove metriche derivate che devono essere considerate (120-123).

#### **TIMING DELLA SOMMINISTRAZIONE DI INSULINA**

Il timing della somministrazione di insulina al momento del pasto dovrebbe tenere conto anche della farmacocinetica dell'insulina, in modo da far coincidere il picco insulinico con quello glicemico (106).

L'attività ipoglicemizzante degli analoghi rapidi dell'insulina iniettati prima o addirittura dopo i pasti è ritardata rispetto al rapido assorbimento intestinale e all'incremento di glucosio, con un rapido incremento della glicemia prima che l'insulina possa espletare la sua funzione ipoglicemizzante, seguito da un successivo rischio di ipoglicemia postprandiale. Studi di farmacocinetica hanno mostrato che sono richiesti 15 o più minuti per raggiungere adeguate concentrazioni d'insulina circolante con gli analoghi pronti ad oggi disponibili (124).

Uno studio sulla farmacocinetica dell'insulina aspart con pompa insulinica ad ansa chiusa in 10 donne con diabete di tipo 1 in gravidanza in fase iniziale (12-16 settimane) e tardiva (28-32 settimane) ha mostrato che il picco glicemico più rapido è dopo colazione, indipendentemente dalla fase della gravidanza (125). Inoltre, l'ampiezza e la durata delle escursioni glicemiche postprandiali aumentano con il progredire della gravidanza, pertanto è

consigliabile anticipare sempre di più il bolo prandiale di insulina. Infine, una moderata attività fisica dopo il pasto, riduce in media il picco di secrezione d'insulina da 55 a 40 minuti dopo la colazione (125-129).

#### **TERAPIA INSULINICA IN CASO DI SOMMINISTRAZIONE DI CORTICOSTEROIDI**

La terapia con corticosteroidi in fase prenatale è raccomandata per le donne con diabete pre-gestazionale e gestazionale a rischio di parto pretermine imminente prima della 37a settimana di gestazione (130) e dovrebbe essere accompagnata da interventi per ottimizzare il controllo della glicemia, considerando l'effetto iperglicemizzante dello steroide. Solitamente si somministra betametasona 12 mg i.m. e la somministrazione viene ripetuta dopo 24 ore. Il regime insulinico deve essere modificato in maniera considerevole o iniziato nel caso in cui la paziente abbia un GDM in terapia nutrizionale e presenti incremento delle glicemie.

Diversi protocolli sono stati proposti, sia come adeguamento dello schema insulinico basal bolus sia come passaggio all'infusione continua di insulina e.v.

Nel primo caso (131) viene consigliato un incremento del 25% della basale nel giorno della prima somministrazione, seguito da un incremento di tutta la dose di insulina del 40-50% nel secondo-terzo giorno e del 10-20% nel quarto e quinto giorno, con eventuali ulteriori boli di correzione calcolati con la regola del 1800 sulla base delle unità totali di insulina di ogni giorno.

Nel secondo caso (132) è prevista l'interruzione dell'insulina s.c. e l'inizio dell'infusione e.v. dalla prima dose di steroide e fino a 24 ore dopo l'ultima dose, secondo un preciso algoritmo.

#### **TERAPIA INSULINICA DURANTE IL TRAVAGLIO E IL PARTO**

Il controllo metabolico deve essere ottimale anche durante il parto, per prevenire pericolose oscillazioni delle glicemie materne ed in particolare le ipoglicemie neonatali. Fisiologicamente il travaglio di parto può essere considerato l'equivalente di un esercizio fisico prolungato; un'infusione di 2,55 mg/kg/min di glucosio, equivalente a 10 g glucosio/h in una donna di 60 kg, sarà necessaria per prevenire la deplezione dei depositi del glicogeno epatico

in questa fase (128-129, 133). Pertanto dall'inizio del travaglio attivo, o della procedura di taglio cesareo, il fabbisogno d'insulina diminuisce drammaticamente fino ad azzerarsi per aumento del dispendio energetico del momento e per i bruschi cambiamenti dell'assetto ormonale materno in coincidenza con l'estrazione del feto e del secondamento.

L'infusione standardizzata di 0-2 U/h di insulina rapida e.v. in parallelo a circa 80 mL/h di glucosio al 10%, modificabile in base ai valori di glicemia a prescindere delle fasi del parto, ha prodotto risultati ed outcome eccellenti nelle donne con diabete di tipo 1 (134).

Negli ultimi anni, il mantenimento del microinfusore d'insulina durante il parto di donne con diabete di tipo 1 si è dimostrato sicuro ed efficace, se non superiore, in donne con diabete di tipo 1 ben istruite a gestire questa fase sin dalla fine del secondo trimestre (135). Le pazienti vengono educate a pianificare tre diversi basali da attivare in base alle glicemie ed alla fase del parto, tenendo presente l'obiettivo glicemico da raggiungere e mantenere (targets glicemici 90-120/140 mg/dl): profilo A (basale già in uso, da utilizzare durante tutta la prima fase della procedura, quando la richiesta metabolica si modifica scarsamente); profilo B (basale ridotto del 50% rispetto al profilo A, dall'inizio del travaglio attivo o subito prima dell'anestesia in caso di taglio cesareo); profilo C (0.1-0.2 U/h, solo in caso di glicemie <70 mg/dl, non raccomandato se presente la funzione "low glucose suspension" o "low glucose predictive suspension function"). Il real-time continuous glucose monitoring (RT-CGM) in aggiunta a CSII in queste pazienti si associa ad un controllo metabolico migliore durante il parto e nelle ore successive.

Poiché il mantenimento del microinfusore durante il travaglio e/o il parto raggiunge obiettivi migliori del passaggio al protocollo e.v., alcuni autori concludono che conservare l'infusione continua d'insulina per via s.c. dovrebbe diventare una pratica (136).

#### **CLOSED-LOOP (POMPE DI INSULINA "AD ANSA CHIUSA")**

Uno studio europeo multicentrico randomizzato ha osservato l'andamento del controllo metabolico in pazienti con diabete di tipo 1 in trattamento con CSII randomizzate a due mesi di pancreas artificiale dalla cena fino al risveglio insieme alla terapia e SAP durante il giorno vs

due mesi di SAP, nella vita reale. I risultati di questo trial hanno dimostrato che il pancreas artificiale diventa una buona opportunità perché sicuro ed efficace (137).

L'infusione automatica d'insulina porta ad un controllo metabolico migliore rispetto alla SAP, con un maggiore TIR, dove il target glicemico era definito da valori compresi fra 63 e 140 mg/dL (closed-loop 74.7% vs SAP 59.5%). Quattordici donne che hanno continuato ad usare il closed-loop durante il travaglio ed il parto, riportavano nelle 24 ore prima del parto valori mediani di glicemia di 110 mg/dL (I.R. 104-128 mg/dl con valori di TIR nell'86.8% e glicemie sotto il target nello 0.5% del tempo). Nelle 48 ore successive al parto, queste donne mantenevano glicemie buone (mediana di 117 mg/dL, a target nel 73.7% del tempo con I.R: 61.4-86.0%) e sotto il target 0% del tempo, con una riduzione media del 53.6% del fabbisogno d'insulina prima del parto, ma con sostanziali variazioni individuali. Non si sono registrati episodi di ipoglicemia materna nelle 24 ore prima e 48 ore dopo il parto (138).

#### **CONCLUSIONI**

Le nuove tecnologie, che includono gli analoghi dell'insulina di seconda generazione e i sistemi di infusione dell'insulina, hanno permesso di implementare la qualità della terapia e della vita delle pazienti con diabete in gravidanza. Sono certamente necessari nuovi studi per comprendere come utilizzare al meglio tali tecnologie per migliorare l'outcome materno-fetale in tali donne.

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Oak S, Phan TH, Gilliam LK, et al. Animal insulin therapy induces a biased insulin antibody response that persists for years after introduction of human insulin. *Acta Diabetologica* 47: 131-135, 2010.
2. Fallucca F, Maldonato A, Iavicoli M, et al. Influence of maternal metabolic control and insulin antibodies on neonatal complications and B cell function in infants of diabetic mothers. *Diabetes Research and Clinical Practice* 7: 277-284, 1989.
3. Murata K, Toyoda N & Sugiyama Y. The effects of insulin antibodies during diabetic pregnancy on newborn infants. *Asia-Oceania Journal of Obstetrics and Gynaecology* (1990) 16: 115-122. *Diabetes Care* 20(7): 1172-5, 1997.

4. Balsells M, Corcoy R, Mauricio D, et al. Insulin antibody response to a short course of human insulin therapy in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* Jul; 20(7): 1172-5, 1997.
5. Xiaolei Hu and Fengling Chen. Exogenous insulin antibody syndrome (EIAS): a clinical syndrome associated with insulin antibodies induced by exogenous insulin in diabetic patients. *Endocrine Connections* Jan; 7(1): R47-R55, 2018.
6. Jovanovic L. The metabolic and immunologic effect of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 22: 1422-1427, 1999.
7. Fineberg SE, Huang J, Brunelle R, Gulliya KS & Anderson JH Jr. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26: 89-96, 2003.
8. Lindholm A, Jensen LB, Home PD, et al. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 876-882, 2002.
9. Mianowska B, Szadkowska A, Pietrzak I, et al. Immunogenicity of different brands of human insulin and rapid-acting insulin analogs in insulin naive children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 12: 78-84, 2011.
10. Ottesen J, et al. The potential immunogenicity of human insulin and insulin analogues evaluated in a transgenic mouse model. *Diabetologia* 37: 1178-1185, 1994.
11. Fineberg SE, Kawabata TT, Finco-Kent D, et al. Immunological responses to exogenous insulin. *Endocrine Reviews* 28: 625-652, 2007.
12. Duckworth WC, Bennet RG, Hamel FG, Insulin degradation: progress and potential. *Endocr Rev* 19: 608-624, 1998.
13. Menon RK, Vohen RM, Sperling MA, et al transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus: its role in fetal macrosomia. *N Engl J Med* 323: 309-315, 1990.
14. Mathieu C, Gillard P, Benhalina K. Insulin analogues in type1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat rev Endocrinol* 13: 385-399, 2017.
15. Hao Wang, Ewa Wender-Ozegowska, Ester Garne, et al. Insulin analogues use in pregnancy among women with pregestational diabetes mellitus and risk of congenital anomaly: a retrospective population based cohort study. *BMJ Open* 8: e014972, 2018.
16. Boyd PA, Haeusler M, Barisic I, et al. Paper 1: The EUROCAT network – organization and processes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 91(Suppl 1): S2-15, 2011.
17. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, Yip PM, Koren G. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care* 33(1): 29-33, 2010.
18. Boskovic R1, Feig DS, Derewlany L, et al. Transfer of insulin lispro across the human placenta: in vitro perfusion studies. *Diabetes Care* 26(5): 1390-4, 2003.
19. Suffecool K, Rosenn B, Niederkofler EE, Kiernan UA et al. Insulin detemir does not cross the human placenta. *Diabetes Care*: 38(2): e20-1, 2015.
20. Kurtzhals P, Schaffer 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.
21. Sciacca L, Cassarino MF, Genua M et al. Insulin analogues differently activate insulin receptor isoforms and post-receptor signalling. *Diabetologia* 53: 1743-1753, 2010.
22. Varewijck AJ, Janssen JAM. Insulin and its analogues and their affinities for the IGF1 receptor. *Endocrine related cancer* Sep 5; 19(5): F63-75, 2012.
23. U. Hiden, E. Glitzner, M. Hartmann, and G. Desoye. Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *Journal of Anatomy* 215(1): 60-68, 2009.
24. Druckmann R, Rohr UD: IGF-I in gynecology and obstetrics: update. *Maturitas* 41(Suppl 1): S65-S83, 2002.
25. Loukovaara S, Immonen I, Teramo KA et al. Progression of Retinopathy during Pregnancy in Type1 Diabetic Women treated with Insulin. *Diabetes Care* 26(4): 1193-8, 2003.
26. Chew EY, Mills JL, Metzger BE et al. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. Metabolic control and progression of retinopathy: the Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 18: 631-637, 1995.
27. Acmaz G, Atas M, Gulhan A, et al. Assessment of Macular Peripapillary Nerve Fiber Layer and Choroidal Thickness Changes in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus, Healthy Pregnant

- Women, and Healthy Non-Pregnant Women. *Med Sci Monit* 18; 21: 1759-64, 2015.
28. Concillado M. et al. Dexamethasone Intravitreal Implant for Diabetic Macular Edema During Pregnancy. *Am J Ophthalmol* 165: 7-15, 2016.
  29. Bertil Sjogren and the Svedberg. The molecular weight of insulin. *Journal of American Chemical Society*, vol. 53, issue 7, pp. 2657-2661, 1931.
  30. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab* 14(9): 780-8, 2012.
  31. <http://www.ema.europa.eu>.
  32. Home PD, Barriocanal L, Lindholm A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting insulin analogue, insulin aspart in healthy volunteers *Eur J Clin Pharmacol* 55: 199-203, 1999.
  33. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of subcutaneous injection of long-acting insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 49: 2142-2148, 2000.
  34. Heise T, Becker RHA, Dahmen K, et al New insulin glargine 300 units .ml-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units.ml-1. *Diabetes Care* 38: 637-643, 2015.
  35. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A et al. A comparative effectiveness Study of Degludec and insulin glargine 300U/ml in insulin naïve patients with type2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* Dec 15, 2018.
  36. Pettis RJ, Muchmore D, Heinemann L. Subcutaneous Insulin Administration: Sufficient Progress or Ongoing Need? *Journal of Diabetes Science and Technology* 13(1): 3-7, 2019.
  37. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, et al. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care* 33(1): 29-33, 2010.
  38. Steel RB, Mosley JD, Smith CH. Insulin and placenta degradation and stabilization, binding to microvillus membrane receptors and aminoacid uptake. *Am J Obstet Gynecol* 135: 522-529, 1979.
  39. Davidson MB. Delayed Response to U-500 Regular Insulin. *Clin Diabetes* 36(1): 77-79, 2018.
  40. Wilde MI, Mc Tavish D. Insulin lispro: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 54: 597-614, 1997.
  41. Kapitza C, Leohr J, Liu R, Pratt a novel formulation of insulin Lispro shows significant faster absorption and improvement of postprandial glucose excursions versus insulin Lispro in patients with type2 diabetes. *Diabetologia* 60: 1-608, 2017.
  42. Mathieu C, Gillard P, Benhalina K. Insulin analogues in type1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat rev Endocrinol* 13: 385-399, 2017.
  43. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset1). *Diabetes Care* 40: 943-950, 2017.
  44. Mathieu C, Bode BW, Franek E, et al. Efficacy and safety of fasting acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type1 diabetes (onset1) a 52 week, randomized, treat tp target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab* 20: 1148-1155, 2018.
  45. Heise T, Nosek L, Spitzer H et al. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. *Diabetes Obes Metab* 9(5): 746-53, 2007.
  46. Mathieu C. Inhaled human insulin (insulin human [rDNA origin]) Inhalation Powder) in diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* (5): 779-91, 2006.
  47. Afrezza [package insert]. Danbury, Conn., Mann-Kind Corporation, 2014.
  48. Humulin N [package insert]. Indianapolis, Ind., Eli Lilly and Company, 2015.
  49. Ceriello A, Cremasco F, Romoli E et al. Insulin is protamine suspension in the treatment of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review of published data. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 13(2): 255-281, 2012.
  50. Drab SR, Philis-Tsimikas A. A new option for glycemic control: insulin degludec, a new-generation basal insulin with an ultralong duration of action. *Pharmacotherapy* 34(3): 291-302, 2014.
  51. Becker RH, Frick AD, Burger F, et al. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. *Diabetes Obes Metab* 9(5): 746-53, 2007.

52. ShiShi Lv, JiYing Wang, Yong Xu. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 292: 749-756, 2015.
53. Nørgaard K, Sukumar N, Rafnsson SB, et al. Efficacy and Safety of Rapid-Acting Insulin Analogs in Special Populations with Type 1 Diabetes or Gestational Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther* 9: 891-917, 2018.
54. Lapolla A, Dalfra MG, Spezia R, et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience. *Acta Diabetol* 45: 61-66, 2008.
55. Garcia-Dominguez M, Herranz L, Hillman N, et al. Use of insulin lispro during pregnancy in women with pregestational diabetes mellitus. *Med Clin* 137: 581-586, 2011.
56. Edson EJ, Bracco OL, Vambergue A, et al. Managing diabetes during pregnancy with insulin lispro: a safe alternative to human insulin. *Endocr Pract* 16: 1020-1027, 2010.
57. 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 Fetal Neonatal Med* 21: 309-313, 2008.
58. Banerjee M, Bhattacharya A, Hughes SM, et al. Efficacy of insulin lispro in pregnancies complicated with pregestational diabetes mellitus. *Pract Diabetes Int* 26: 366-370, 2009.
59. 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 (44): 4-448, 2008.
60. Cypriak K, Sobczak M, Pertyn ´Ska Marczevska M, et al. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. *Med Sci Monit* 10: PI29-PI32, 2004.
61. Evers IM, de Valk HW, Mol BW, et al. Macrosomia despite good glycaemic control in type1 diabetic pregnancy results of a national wide study in the Netherlands. *Diabetologia* 45: 1484-1489, 2002.
62. Garg SK, Frias JP, Anil S, Gottlieb PA, MacKenzie T, Jackson WE. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type1diabetes: glycemic control and maternal and fetal outcomes. *Endocr Pract* 9: 187-193, 2003.
63. 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 Technology and Therapeutics* 13(9): 907-911, 2011.
64. Elhddad AS, Lashen H. Fetal growth in relation to maternal and fetal IGF-axes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92: 997-1006, 2013.
65. Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, et al. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med* 22: 803-7, 2005.
66. Boskovic R, Feig DS, Derewlany L et al. Transfer of insulin lispro across the human placenta: in vitro perfusion studies. *Diabetes Care* 26(5): 1390-4, 2003.
67. 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.e1-186.e7, 2008.
68. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 30: 771-776, 2007.
69. Poyhonen Alho M, Ronnema T, Saltevo J, et al. Use of insulin glargine during pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 86: 1171-1174, 2007.
70. 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.
71. Price N, Bartlett C, Gillmer M. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG* 114: 453-457, 2007.
72. Fang YM, MacKeen D, Egan JF, et al. Insulin glargine compared with Neutral Protamine Hagedorn insulin in the treatment of pregnant diabetics. *J Matern Fetal Neonatal Med* 22: 249-253, 2009.
73. Egerman RS, Ramsey RD, Kao LW, et al. Perinatal outcomes in pregnancies managed with antenatal insulin glargine. *Am J Perinatol* 26: 591-595, 2009.
74. Smith JG, Manuck TA, White J, et al. Insulin glargine versus neutral protamine hagedorn in-

- ulin for treatment of diabetes in pregnancy. *Am J Perinatol* 26: 57-62, 2009.
75. Ciaraldi TP, Philips SA, Carter L, et al. Effects of rapid acting insulin analog and insulin glargine on cultured human skeletal muscle cells: comparisons to insulin and insulin - like growth factor -1. *J. Clin Endocrinol Metab* 86: 5838-5847, 2005.
  76. Pollex E, Moretti ME, Koren G, et al. Safety of Insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 45: 9-16, 2011.
  77. 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.
  78. 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 glycaemic control and pregnancy outcome. *J Mater Fetal Neonatal Med* 26: 588-592, 2013.
  79. 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. *Diabetes Care* 35(10): 2012-2017, 2012.
  80. Imbergamo MP, Amato MC, Amodeo R, et al. Use of basal insulin analog detemir in pregnant women with type1 diabetes: a case-control retrospective study. *Giorn Ital Ostet Ginecol* 34: 491-498 24, 2012.
  81. Hod M, Mathiesen ER, Jovanovic L et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 27: 7-13, 2014.
  82. Colatrella A, Visalli N, Abbruzzese S, et al. Comparison of Insulin Lispro Protamine Suspension with NPH Insulin in Pregnant Women with Type 2 and Gestational Diabetes Mellitus: Maternal and Perinatal Outcomes. *International Journal of Endocrinology* 2013: 151975, 2013.
  83. Lapolla A, Dalfrà MG, Romoli E, et al. Use of Insulin Lispro Protamine Suspension in Pregnancy. *Adv Ther*, Oct; 32(10): 888-905, 2015.
  84. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Exposure to insulin degludec during pregnancy: report of a small series and review of the literature. *Journal of Endocrinological Investigation* July: 5, 2018.
  85. Formoso G, Ginestra F, Di Dalmazi G, et al. Empagliflozin, metformin and insulin degludec, during pregnancy: a case report. *Acta Diabetol* 55(7): 759-761, 2018.
  86. Hiranput S, Ahmed SH, Macaulay D, et al. Successful Outcomes with Insulin Degludec in Pregnancy: A Case Series. *Diabetes Ther* 10(1): 283-289, 2019.
  87. O'Neill SM, Kenny LC, Khashan AS, et al. Different insulin types and regimens for pregnant women with preexisting diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, Feb 3; 2: CD011880, 2017.
  88. Blum Alyson k. Insulin use in pregnancy: an update. *Diabetes Spectr*, May; 29(2): 92-97, 2016.
  89. García-Patterson A, Gich I, Amin SB, et al. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologi* 53: 446-451, 2010.
  90. Jincy Immanuel and David Simmons. A Perspective on the Accuracy of Blood Glucose Meters During Pregnancy. *Diabetes Care* 41(10): 2053-2058, 2018.
  91. Gabbe SG, Holing E, Temple P, et al. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 182(6): 1283-91, 2000.
  92. Lapolla A, DiCianni G, DiBenedetto A, et al. Clinical Study Quality of Life,Wishes and Needs in Women with Gestational Diabetes: Italian DAWN Pregnancy Study. *Int J Endocrinol* 2012: 784726, 2012.
  93. Fallucca F, Di Biase N, Sabbatini A, et al. Telemedicine in the treatment of diabetic pregnancy. *Practical Diabetes International* 13(4): 115-118, 1996.
  94. Napoli A, Festa C, Bongiovanni M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in diabetic pregnancy: a review. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic e Immune Drug Discovery* 3: 3, 2019.
  95. Murphy HR. Intensive Glycemic Treatment During-Type1 Diabetes Pregnancy: A Story of (Mostly) Sweet Success! *Diabetes Care* 41: 1563-1571, 2018.
  96. Cohen O, Keidar N, Simchen M, et al. Macrosomia in well controlled CSII treated Type 1 diabetic pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 24: 611-613, 2008.
  97. Bruttomesso D, Bonomo M, Costa S, et al. Type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women

- treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or with insulin glargine and multiple daily injections of rapid-acting insulin analogues (glargine-MDI). *Diabetes Metab* 37(5): 426-31, 2011.
98. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, Jun 7(6), 2016.
  99. Raman P, Shepherd E, Dowswell T, et al. Different methods and settings for glucose monitoring for gestational diabetes during pregnancy. *Cochrane Database Systematic Review*, Oct 29; 10: CD011069, 2017.
  100. Moy FM, Ray A, Buckley BS, et al. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, Jun 11; 6: CD009613, 2017.
  101. Feig Denise S, Donovan Lois E, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 390: 2347-59, 2017.
  102. Mulla BM, Noor N, James-Todd T, et al. Continuous Glucose Monitoring, Glycemic Variability, and Excessive Fetal Growth in Pregnancies Complicated by Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* 20(6): 416-19, 2018.
  103. Jovanovic L, Knopp RH, Brown Z et al. Declining insulin requirement in the late first trimester of diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 24: 1130-1136, 2001.
  104. Achong N, Mac Intyre HD, Callaway L. Factors determining insulin requirements in women with type I diabetes mellitus during pregnancy: a review. *Obstetric Med*, Jun; 7(2): 52-9 , 2014.
  105. Barbour LA, Hernandez TL. Maternal Non-glycemic Contributors to Fetal Growth in Obesity and Gestational Diabetes: Spotlight on Lipids. *Current Diabetes Reports* 18(6): 37, 2018.
  106. Yogeve Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 191: 949-953, 2004.
  107. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care* 34(7): 1660-68, 2011.
  108. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 333: 1237-1241, 1995.
  109. Bolli GB. Hypoglycaemia unawareness. *Diabetes Metab* 23(Suppl 3): 29-35, 1997.
  110. Gernot D, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy *Diabetologia* 59: 1089-1094, 2016.
  111. Geng X, Geng L, Zhang Y, et al. Fetal sex influences maternal fasting plasma glucose levels and basal  $\beta$ -cell function in pregnant women with normal glucose tolerance. *Acta Diabetol* 54(12): 1131-1138, 2017.
  112. Giannubilo SR, Pasculli A, Ballatori C, et al. Fetal Sex, Need for Insulin, and perinatal Outcomes in Gestational Diabetes Mellitus: An Observational Cohort Study. *Clin Ther* 40(4): 587-592, 2018.
  113. California Diabetes and Pregnancy Program. Sweet Success guidelines for care 2012, [www.perinatology.com/Reference/CDAPP](http://www.perinatology.com/Reference/CDAPP).
  114. Bongiovanni M, Fresa R, Visalli N, et al. A Study of the Carbohydrate-to-Insulin Ratio in Pregnant Women with Type 1 Diabetes on Pump Treatment *Diabetes Technol Ther*, Jun; 18(6): 360-5, 2016.
  115. Mathiesen JM, Secher AL, Ringholm L, et al. Changes in basal rates and bolus calculator settings in insulin pumps during pregnancy in women with type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, May; 27(7): 724-8, 2014.
  116. Roder HA, Moore TR, Ramos GA. Insulin Pump Dosing across Gestation in Women with well-controlled type 1 Diabetes Mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 207(4): 324, 2012.
  117. Polsky Sarit. Effective Postprandial Glucose Management in Pregnancy with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, Vol. 18, N. 6: 343-345, 2016.
  118. Standard Italiani di Cura 2018, [www.siditalia.it](http://www.siditalia.it), [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it).
  119. AACE/ACE Diabetes Guidelines, *Endocr Pract* 21(Suppl 1), 2015.
  120. Hernandez TL, Barbour LA. Review: A Standard Approach to Continuous Glucose Monitor Data in Pregnancy for the Study of Fetal Growth and Infant Out-

- comes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, Vol. 15, N. 2: 1-8, 2013.
121. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 40: 1631-1640, 2017.
122. Bailey TS. Clinical implications of accuracy measurements of continuous glucose sensors. *Diabetes Technol Ther* 19(S2): S51-S4, 2017.
123. Clarke W, Kovatchev B. Statistical tools to analyze continuous glucose monitor data. *Diabetes Technol Ther* 11(Suppl 1): S45-S54, 2009.
124. Heller S, Damm P, Mersebach H, et al. The timing of meal insulin administration. *Endocr Pract* 23: 1201-1209, 2017.
125. Goudie RJ, Lunn D, Hovorka R, Murphy HR. Pharmacokinetics of insulin aspart in pregnant women with type 1 diabetes: every day is different. *Diabetes Care* 37: e121-e122, 2014.
126. Murphy HR, Elleri D, Allen JM, et al. Pathophysiology of postprandial hyperglycaemia in women with type 1 diabetes during pregnancy. *Diabetologia* 55: 282-293, 2012.
127. Di Biase N, Balducci S, Lencioni C, et al. General suggestions on physical activity to prevent and treat gestational and pre-existing diabetes during pregnancy and post partum. *Review Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 29(2): 115-126, 2019.
128. Jovanovic L. Glucose and insulin requirements during labor and delivery: The case for normoglycemia in pregnancies complicated by diabetes. *Endocr Pract* 10(Suppl 2): 40-45, 2004.
129. Jovanovic L, Peterson CM. Insulin and glucose requirements during the first stage of labor in insulin-dependent diabetic women. *Am J Med* 75: 607-612, 1983.
130. Jovanovic L, ED. Medical management of pregnancy complicated by diabetes. 4th ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2009.
131. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in pregnancy. Preterm labour and birth. November, 2015. [www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/Recommendations#maternal-corticosteroids](http://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/Recommendations#maternal-corticosteroids).
132. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), Feb 2015.
133. Dashora UK, Temple R, Murphy H et al. Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. Management of Glycaemic Control in Pregnant Women with Diabetes on Obstetric Wards and Delivery Units. May, 2017. [www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS\\_Pregnancy\\_201017.pdf](http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS_Pregnancy_201017.pdf).
134. Lepercq J, Abbou H, Agostini C, et al. A standardized protocol to achieve normoglycaemia during labour and delivery in women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 34: 33-37, 2008.
135. Fresa R, Visalli N, Di Blasi V, et al. Experiences of continuous subcutaneous insulin infusion in pregnant women with type 1 diabetes during delivery from four Italian centers: a retrospective observational study. *Diabetes Technol Ther*, Apr; 15(4): 328-34, 2013.
136. Drever E, Tomlinson G, Bai AD et al Insulin pump use compared with intravenous insulin during labour and delivery: the INSPIRED observational cohort study. *Diabet Med*, Sep 33(9): 1253-9, 2016.
137. Krop Jort, Del Favero Simone, Place Jerome, et al. 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, Dec; 3(12): 939-47, 2015.
138. Zoe A. Steward, Malgorzata E, Wilinska, et al. Closed-loop insulin delivery during pregnancy in women with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, Aug 18; 375(7): 644-54, 2016.