

DIABETES PREGNANCY and TECHNOLOGY in Lombardy - 2024

COUNSELING PRECONCEZIONALE

8 GIUGNO 2024 - BERGAMO - OSPEDALE PAPA GIOVANNI XXIII

Silvia Bonfadini
UOC Malattie Endocrine e Dabetologia
ASST Papa Giovanni XXIII

La dr.ssa Silvia Bonfadini dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).



World Health Organization (WHO)

- 4 donne su 10 riferiscono hanno una gravidanza non pianificata, con aumentata incidenza di problematiche materne e fetali
- Programmi di preconception care mirate a valutazione e interventi su differenti aree (assetto nutrizionale, mentale, tabacco, alcol, malattie, sessualmente trasmissibili...) hanno effetti positivi su diversi outcomes di salute



**World Health
Organization**

www.who.int

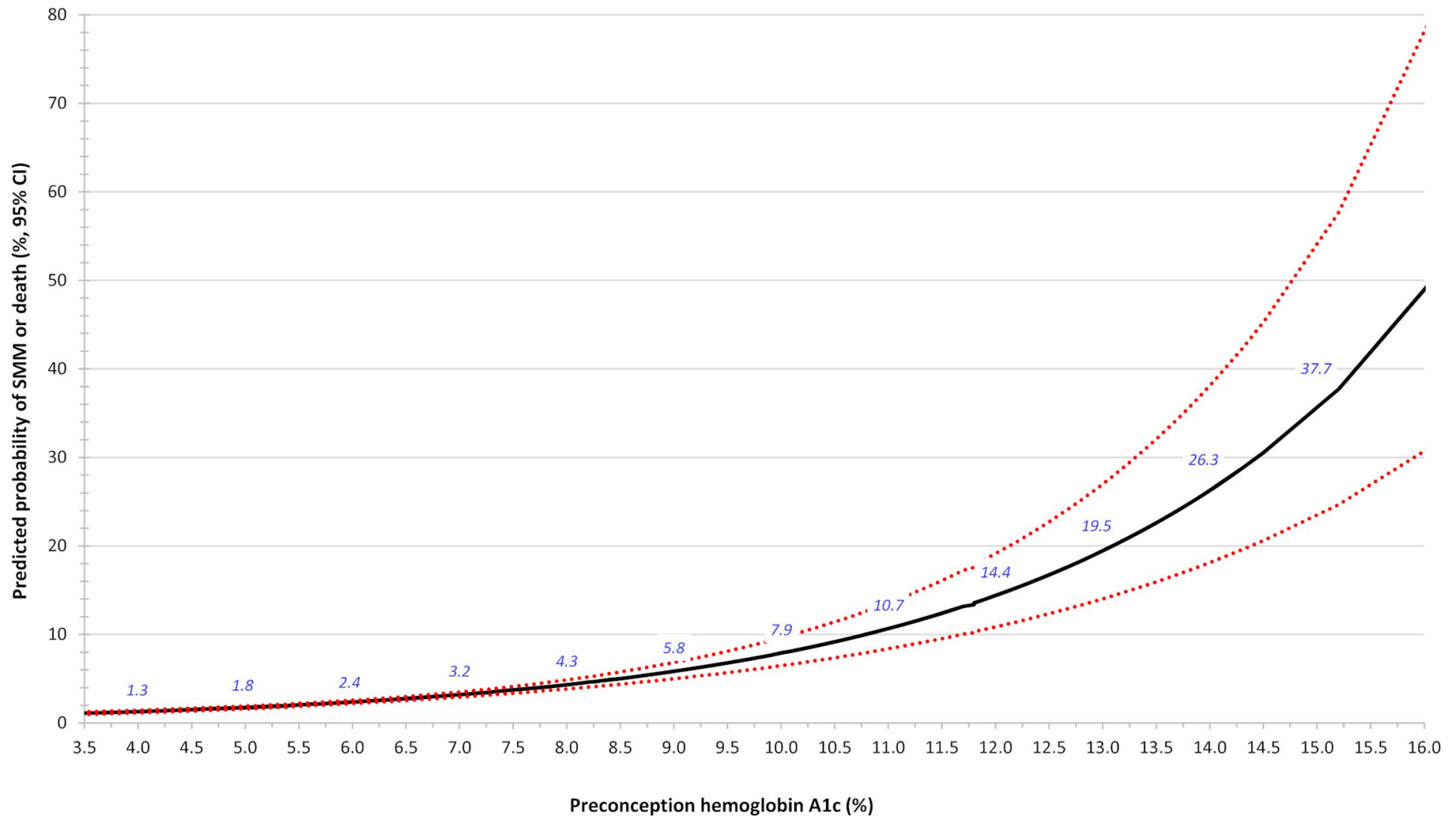
Diabete in gravidanza

- Negli ultimi anni si è osservato un significativo incremento del numero delle gravidanze in donne con diabete tipo 1 e tipo 2, correlato ad abbassamento età esordio di diabete e aumento età media delle gravidanze
- La gravidanza nelle donne con diabete pregestazionale è associata ad un aumentata incidenza di complicanze materne e aumentato rischio di mortalità neonatale e malformazioni congenite; tali rischi sono correlati al compenso glicemico, alle terapie in atto al momento del concepimento e dell'embriogenesi



Esistenza una relazione fra scompenso diabetico periconcezionale e tasso di abortività precoce

Iperglicemia, già in fase pre concezionale e di organogenesi (prime 5-8 settimane), aumenta il rischio di outcomes sfavorevoli per la madre ed anomalie congenite e rischio malformativo

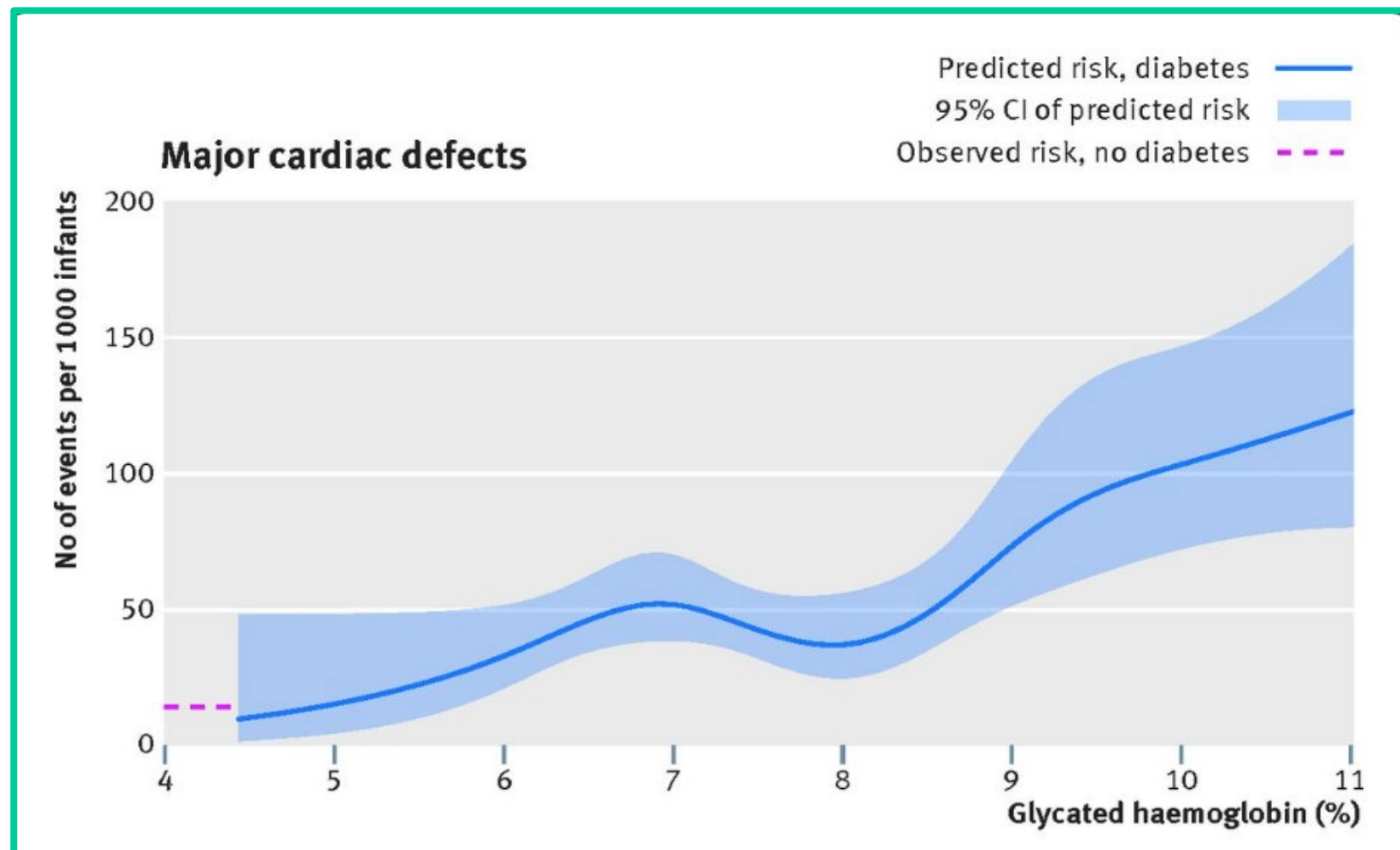


Unadjusted probability of SMM or death arising between 23 weeks' gestation up to 42 days postpartum in relation to preconception A1c (main model). Data are presented as the absolute risk (solid black line, italicized blue values) $\pm$ lower and upper 95% confidence intervals (dashed red lines). This analysis comprises 31,225 pregnancies in the preconception sub-cohort. A1c, hemoglobin A1c; SMM, severe maternal morbidity.

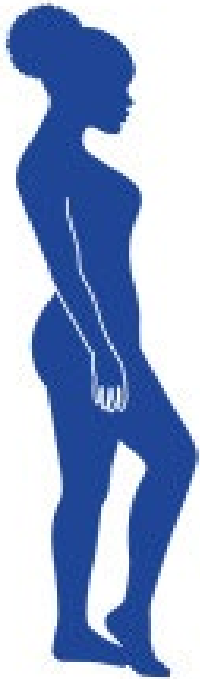


Periconception glycaemic control in women with type 1 diabetes and risk of major birth defects: population based cohort study in Sweden

Jonas F Ludvigsson,^{1,2,3,4} Martin Neovius,⁵ Jonas Söderling,⁵ Soffia Gudbjörnsdottir,^{6,7} Ann-Marie Svensson,⁶ Stefan Franzén,⁶ Olof Stephansson,^{5,8} Björn Pasternak^{5,9}



PREGNANCY CONTINUUM AND INTERCONCEPTION CARE



PRECONCEPTION

A **tutte le donne in età riproduttiva** (dalla pubertà per tutta la durata dell'età riproduttiva) dovrebbe essere offerto un programma di consulenza preconcezionale prima e di programmazione poi

Intervento **strutturato e condiviso** e di **team multidisciplinare** con un programma **continuo e dinamico**, con obiettivo di **individuare strategie, aumentare consapevolezza** e sviluppare **azioni/scelte/comportamenti** a ridurre rischi legati a funzionali a una futura gravidanza.

Preconception care in donne con diabete tipo 1 e 2 sono efficaci per ridurre rischio di malformazioni congenite, oltre che di complicanze materno-fetali.

Preconception care (PCC)

«The provision of biomedical, behavioral, and social health interventions to women and couples before conception occurs. It aims to improve their health status and reduce behaviors and individual and environmental factors that contribute to poor maternal and child health outcomes. Its ultimate aim is to improve maternal and child health, in both the short and long term»



World Health
Organization

www.who.int

Table 15.1—Checklist for preconception care for people with diabetes

Preconception education should include:

- ☐ Comprehensive nutrition assessment and recommendations for:
 - Overweight/obesity or underweight
 - Meal planning
 - Correction of dietary nutritional deficiencies
 - Caffeine intake
 - Safe food preparation technique
- ☐ Lifestyle recommendations for:
 - Regular moderate exercise
 - Avoidance of hyperthermia (hot tubs)
 - Adequate sleep
- ☐ Comprehensive diabetes self-management education
- ☐ Counseling on diabetes in pregnancy per current standards, including: natural history of insulin resistance in pregnancy and postpartum; preconception glycemic goals; avoidance of DKA/severe hyperglycemia; avoidance of severe hypoglycemia; progression of retinopathy; PCOS (if applicable); fertility in people with diabetes; genetics of diabetes; risks to pregnancy including miscarriage, still birth, congenital malformations, macrosomia, preterm labor and delivery, hypertensive disorders in pregnancy, etc.
- ☐ Supplementation
 - Folic acid supplement (400 µg routine)
 - Appropriate use of over-the-counter medications and supplements

Health assessment and plan should include:

- ☐ General evaluation of overall health
- ☐ Evaluation of diabetes and its comorbidities and complications, including DKA/severe hyperglycemia; severe hypoglycemia/hypoglycemia unawareness; barriers to care; comorbidities such as hyperlipidemia, hypertension, NAFLD, PCOS, and thyroid dysfunction; complications such as macrovascular disease, nephropathy, neuropathy (including autonomic bowel and bladder dysfunction), and retinopathy
- ☐ Evaluation of obstetric/gynecologic history, including a history of cesarean section, congenital malformations or fetal loss, current methods of contraception, hypertensive disorders of pregnancy, postpartum hemorrhage, preterm delivery, previous macrosomia, Rh incompatibility, and thrombotic events (DVT/PE)
- ☐ Review of current medications and appropriateness during pregnancy

Screening should include:

- ☐ Diabetes complications and comorbidities, including comprehensive foot exam; comprehensive ophthalmologic exam; ECG in individuals starting at age 35 years who have cardiac signs/symptoms or risk factors and, if abnormal, further evaluation; lipid panel; serum creatinine; TSH; and urine albumin-to-creatinine ratio
- ☐ Anemia
- ☐ Genetic carrier status (based on history):
 - Cystic fibrosis
 - Sickle cell anemia
 - Tay-Sachs disease
 - Thalassemia
 - Others if indicated
- ☐ Infectious disease
 - *Neisseria gonorrhoeae/Chlamydia trachomatis*
 - Hepatitis B and hepatitis C
 - HIV
 - Pap smear
 - Syphilis

Immunizations should include:

- ☐ Inactivated influenza
- ☐ Tdap (tetanus, diphtheria, and pertussis)
- ☐ COVID-19 (certain populations)
- ☐ Hepatitis A and hepatitis B (certain populations)
- ☐ Others if indicated

Preconception plan should include:

- ☐ Nutrition and medication plan to achieve glycemic goals prior to conception, including appropriate implementation of monitoring, continuous glucose monitoring, and pump technology
- ☐ Contraceptive plan to prevent pregnancy until glycemic goals are achieved
- ☐ Management plan for general health, gynecologic concerns, comorbid conditions, or complications, if present, including hypertension, nephropathy, retinopathy; Rh incompatibility; and thyroid dysfunction

Counseling preconcezionale

Programmazione

Target glicemici preconcepimento



Standard italiani
per la cura del diabete mellito
2018

NICE

National Institute for
Health and Care Excellence

$HbA_{1c} < 48 \text{ mmol/mol (6.5\%)}$

HbA_{1c} normali o il più vicino possibile alla norma ($\leq 6.5\%$) in assenza o limitando al massimo le ipoglicemie

$HbA_{1c} < 48 \text{ mmol/mol (6.5\%)}$

Glycaemic targets preconception and during pregnancy, for self-monitoring blood glucose concentrations in women with pre-existing diabetes [NB1]¹

	Blood glucose concentration preconception	Blood glucose concentration during pregnancy
fasting and pre-meal	less than 6.0 mmol/L	4.0 to 5.3 mmol/L
1 hour post-meal	less than 8.5 mmol/L	5.5 to 7.8 mmol/L
2 hours post-meal	less than 7.5 mmol/L	5.0 to 6.7 mmol/L

NB1: Self-monitoring blood glucose concentrations preconception and during pregnancy should be performed 6 to 10 times per day at various times and during various activities.

Metrica preconcepimento

In gravidanza ...

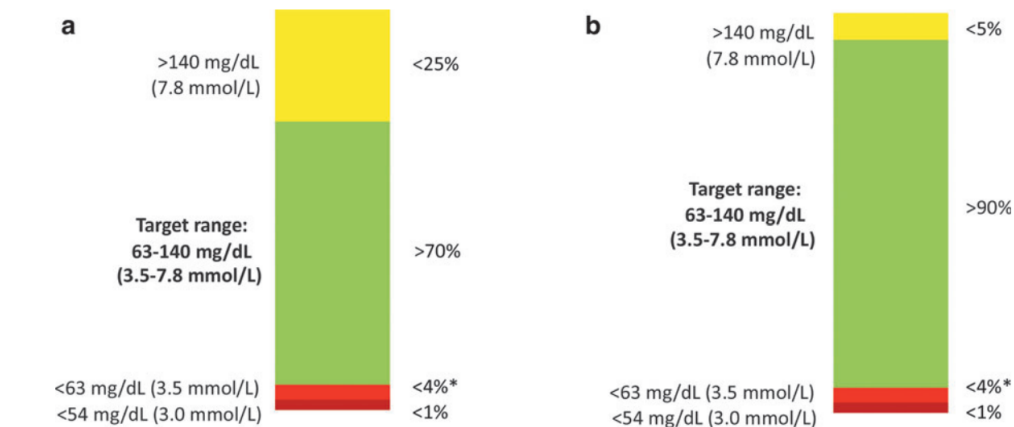


FIG. 1. Continuous glucose monitoring targets in pregnancy (Adapted from Battelino et al.¹⁸) for (a) type 1 diabetes and (b) type 2 diabetes. *Includes percentage of values <3.0 mmol/L.

Battelino T. et al. Diabetes Care 2019;42:1593-1603.

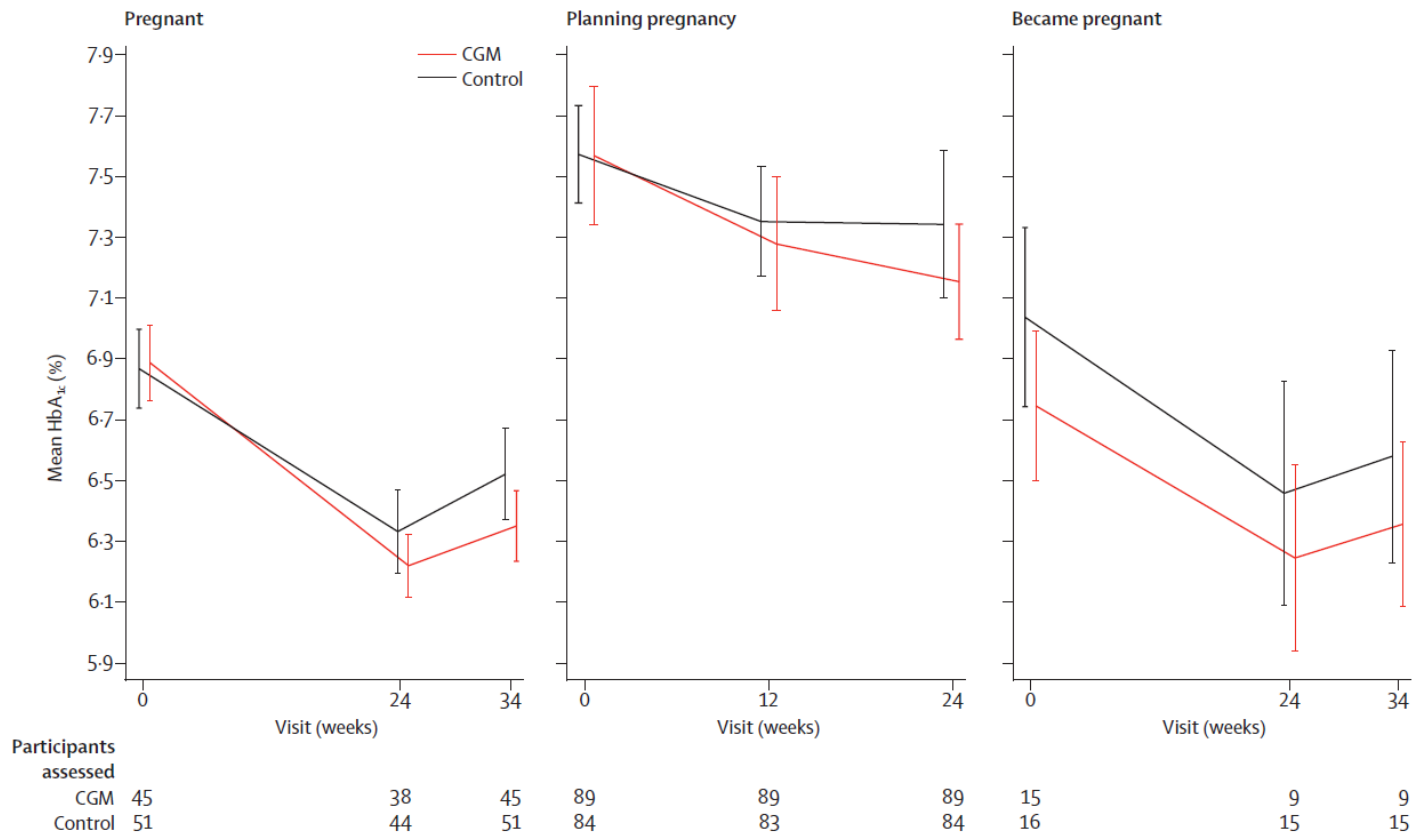
Glycaemic targets preconception and during pregnancy, for continuous blood glucose monitoring in women with pre-existing diabetes [NB1]¹

Parameter	Glycaemic targets preconception and during pregnancy
optimal range of euglycaemia	blood glucose concentration 3.5 to 7.8 mmol/L
total duration of euglycaemia (% of 24-hour period)	euglycaemia for more than 70% (i.e. more than 16.8 hours) per 24-hour period
total duration of hypoglycaemia (% of 24-hour period)	blood glucose concentration below 3.5 mmol/L for less than 4% (i.e. less than 1 hour) per 24-hour period AND blood glucose concentration below 3.0 mmol/L for less than 1% (i.e. less than 24 minutes) per 24-hour period
glycaemic variability (%CV)	less than 36%

CV = coefficient of variation
NB1: There is insufficient evidence to specify optimal glycaemic targets preconception and during pregnancy, for continuous blood glucose monitoring in women with type 2 diabetes;¹ however, these targets are reasonable for women with pre-existing type 2 diabetes.

CGM-rt in programmazione

- Nello studio CONCEPTT per il sottogruppo di donne con diabete tipo 1 in programmazione sono state randomizzate 53 donne a CGM-rt e 57 a controllo con automonitoraggio strutturato.
- Sebbene si è osservata una riduzione della glicata con aumento del TIR nel gruppo in CGM-rt, tale differenza non è risultata significativa



Quale terapia in programmazione?

Le donne con diabete pregestazionale di tipo 1 devono essere trattate con schemi di terapia insulinica (basal-bolus), Anche nel diabete pregestazionale di tipo 2 l'ottimizzazione del compenso rende generalmente necessaria la terapia insulinica intensiva anche dal periodo preconcezionale se necessario.

I A

Durante la gravidanza possono essere mantenuti o introdotti in terapia gli analoghi rapidi dell'insulina aspart (I A) e lispro (I A), potenzialmente più efficaci dell'insulina umana regolare nel controllare l'iperglicemia postprandiale, con minor rischio di ipoglicemia (VI B). Non vi sono al momento dati sufficienti sull'uso in gravidanza dell'analogo rapido glulisina.

Il trattamento con gli analoghi ad azione ritardata può essere preso in considerazione per la terapia della donna in gravidanza sia per quanto riguarda detemir (II B), che glargine (IV B); per quanto concerne degludec non ci sono dati disponibili in termini di sicurezza.

Standard Italiani di Cura, 2018

Insulina degludec in gravidanza ha ottenuto grazie a questo studio su dati di coorte retrospettivi, ha consentito di ottenere l'indicazione a uso di degludec anche in gravidanza (anche nella fase di programmazione di gravidanza)

Ringholm H et al, Acta diabet 2022, 59(5) 721-727

Studio randomizzato e controllato EXPECT (Research Study Comparing Insulin Degludec to Insulin Detemir, Together With Insulin Aspart, in Pregnant Women With Type 1 Diabetes) ha dimostrato nella gravide tipo 1 non inferiorità rispetto a detemir (sicura e efficace)

Mathiesen E.R et al, Lancet Diabetes Endocrinol 2023

Tecnologia in programmazione

In donne con diabete di tipo 1 in programmazione di gravidanza, nel caso in cui non si riescano a raggiungere i target glicemici specifici nonostante la terapia insulinica multi-iniettiva ed un programma educativo intensivo, può essere indicato l'uso del microinfusore di insulina (CSII), isolatamente o nell'ambito di sistemi integrati con monitoraggio continuo del glucosio RT (Sensor-Augmented Pump, SAP).

VI B

La terapia con microinfusore, anche in gravidanza, va intrapresa da parte di team di comprovata esperienza in soggetti selezionati. L'inizio della terapia con microinfusore in gravidanza può essere considerato solo in condizioni particolari, al di fuori del periodo di embriogenesi in quanto l'eventuale scompenso glicemico indotto dalla nuova terapia potrebbe essere altamente rischioso per l'embrione/feto.

VI A

Standard Italiani di Cura, 2018

- Numerose evidenze real word e trial clinici randomizzati dei benefici di sistemi AHCL in gravidanza
- Ad oggi tuttavia il solo algoritmo approvato per l'uso in gravidanza è CamAPS FX

Dodesini AR et al, Diabetes technology tgerapeutics Volume 25, Number 7, 2023
Benhalima K. Et al, Lancet diabetes Endocrinol on line april 2024- study CRISTAL
Lee TTM, Collett C et al. N Eng J Med 2023 study AIDAPT

- Avvio in fase di programmazione di questi sistemi aiuta un rapido e sicuro raggiungimento degli obiettivi glicemici per la gravidanza

Terapia farmacologica- diabetologica e non

Drug	Safe in pregnancy?	Safe in breastfeeding?	Associated with?	Advice?
ACE inhibitors/ angiotensin receptor blockers	No	Yes	ACE inhibitor fetopathy; renal tubular dysgenesis, pulmonary hypoplasia, persistent patent ductus arteriosus, intrauterine growth restriction, anuria and oligohydramnios. Urogenital anomalies	Discontinue in pregnancy
Statins	Uncertain – previous category X label revoked	Limited evidence, case-by-case basis	Fetal cardiac malformations, neurodevelopmental impairment	Discontinue 3 months prior to conception
Metformin	Yes	Yes	No evidence to suggest teratogenicity	May be added in combination with insulin preconception to achieve tighter glycaemic control
GLP-1 analogues (semaglutide – Ozempic, Wegovy)	Insufficient evidence	Insufficient evidence	Based on animal data only; there may be potential fetal risks	Discontinue minimum of 2 months prior to pregnancy
Gliclazide	Not recommended; consider insulin as alternative	If benefits outweigh risks	Neonatal hypoglycaemia	Insulin is preferred; however, if used, should be discontinued 2–4 weeks prior to estimated due date

SGLT2-i, DPP4, GLP1-Ra, tiazolinedioni devono essere sospesi

GLP1-RA e tirzapatide devono essere sospese prima del concepimento.

Inoltre le pazienti che assumano tirzepatide devono essere informate della possibile riduzione della efficacia della terapia ormonale contraccettiva e pertanto indirizzate a usare contraccettivo barriera o non orale per 4 settimane dopo inizio di tirzepatide e dopo ciascun incremento di dosaggio

Valutazione tiroidea e supplementazione con folina

Il dosaggio del TSH deve essere eseguito all'inizio della gravidanza nelle donne con diabete tipo 1 preesistente alla gravidanza, per identificare la presenza di ipotiroidismo clinico/subclinico. Se il TSH è anormale è necessario il dosaggio di AbTPO.

I A

Standard Italiani di Cura, 2018

TABLE 1 recommendations of folic acid dosage and timing in diabetic pregnancy Data from the ACOG (3), ADA 2021 (14), ADIPS (20) and NICE (18) guidelines.

	Dosage	Timing
ACOG (3)	400 µg/day	Prior to conception
ADA (14)	400 µg/day	Prior to conception
ADIPS (20)	2.5-5 mg/day	Prior to conception to 12 weeks of gestation
NICE (18)	5 mg/day	Until 12 weeks of gestation

Valutazione nutrizionale

La terapia nutrizionale dovrà essere pianificato e personalizzato già prima della gravidanza, nel contesto della programmazione della stessa. In questa fase la valutazione delle abitudini alimentari e del BMI permetterà, quindi, di stabilire l'approccio alimentare più corretto

Tabella 5 Elaborazione del piano nutrizionale.

Determinare il fabbisogno calorico per ottenere l'incremento di peso ottimale.
Definire gli orari dei pasti e degli spuntini.
Definire la quantità di CHO (grammi o porzioni) nei singoli pasti o spuntini
Assicurare un adeguato apporto di proteine, amino acidi, acidi grassi, minerali e vitamine
Individuare lo schema di terapia insulinica migliore per raggiungere un ottimale controllo metabolico.
Prevenire le ipoglicemie, frequenti all'inizio della gravidanza, sia perché pericolose per la gravidanza sia perché causa di iperglicemie reattive

Linee di indirizzo AMD-SID sulla nutrizione nella gravidanza fisiologica o complicata da obesità e/o diabete, dicembre 2023

Valutazione particolare nelle donne con **obesità**. Una riduzione del 10% del BMI prima della gravidanza è associato a una riduzione del 10% del rischio di preeclampsia, parto pretermine, macrosomia e mortalità neonatale

Screening delle complicanze e comorbidità

Tutte le donne con diabete devono essere sottoposte a screening pre-concepimento della preesistenza di complicanze quali :

- retinopatia
- nefropatia
- malattia cardiovascolare o ateromastica
- Neuropatia

**Diagnosi,
trattamento,
stabilizzazione pre-
concepimento**

Ambia A et al, Am J Obstet Gynecol MFM 2020, 2(1):100072
Widyaputri F. et al, JAMA Ophthalmol 2022

Valutazione di eventuali altre patologie/problematiche presenti:

- Ipertensione arteriosa
- Obesità
- OSAS
- Distiroidismo
- Celiachia
- Patologie infettive o neoplastiche attive
- Tabagismo
- Abuso di alcool e altre sostanze
- Patologie psichiatriche
- Problematiche sociali



Programmi di preconception care
sono seguiti da circa 30% delle
donne con diabete pregestazionale
(% lievemente superiore nelle
donne con diabete tipo 1)



In Italia la percentuale di
gravidanze programmate
<50% nelle donne con
diabete tipo 1 e < 40% in
quelle con diabete tipo 2.

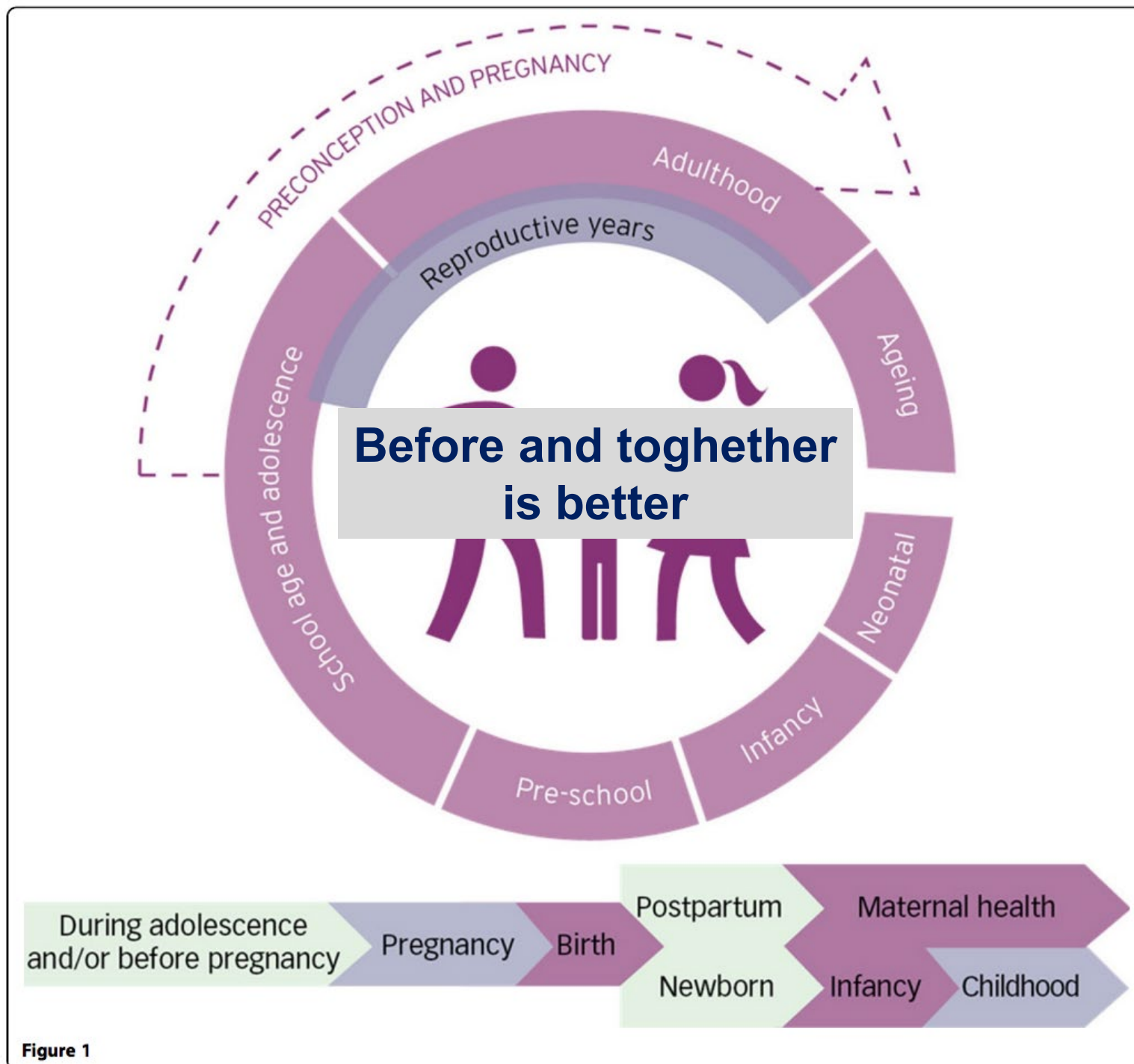


Figure 1