

LA DONNA DIABETICA IN GRAVIDANZA: RUOLO DELLA TECNOLOGIA

Dott.ssa Maria Carla Farci
AOU Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio



DIABETE IN GRAVIDANZA: ISTRUZIONE PER LA GESTIONE

Sabato 2 Marzo 2024 Unahotels Thotel, Cagliari



Responsabili Scientifici:

Dott.ssa Mariangela Ghiani Consiglio Direttivo SID Italia

Dott.ssa Rosangela Maria Pilosu Presidente Regionale SID Sardegna

La Dr./sa Maria Carla Farci 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.).



1989



Problematiche di tipo etico

- concetto di sperimentazione non sempre considerato applicabile in gravidanza
- conseguente scarsità di trial di intervento randomizzati e controllati e preferenza accordata a semplici studi osservazionali

Continua evoluzione dei sistemi tecnologici

- durata e complessità dello studio a volte non compatibili con la rapidità dell'evoluzione della tecnologia in esame
- rischio di conclusioni già superate, scarsamente applicabili alla pratica clinica

Problemi relativi al disegno sperimentale

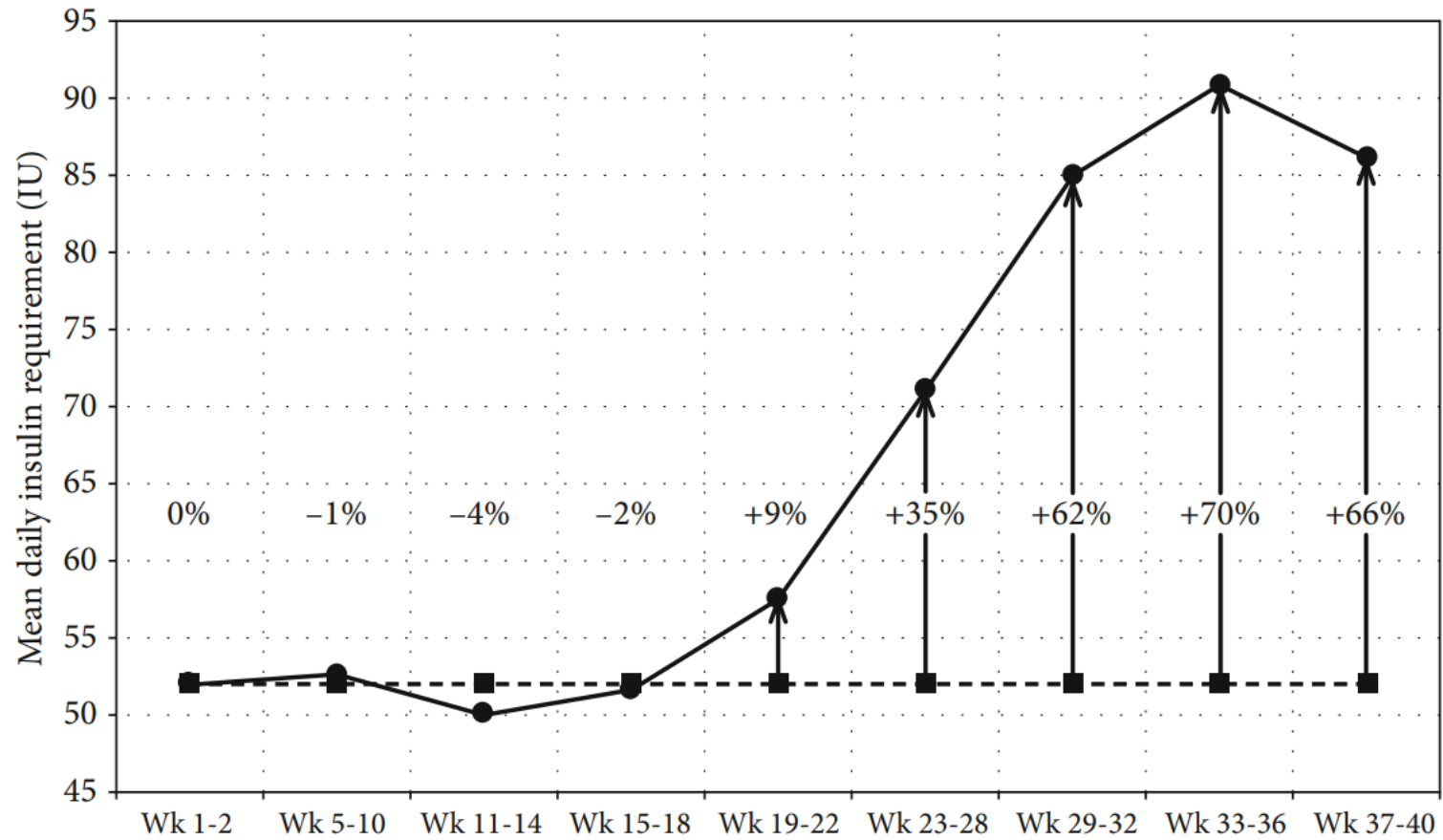
- immediato riconoscimento del tipo di trattamento assegnato e conseguente impossibilità di studi in cieco
- facile occorrenza di importanti bias di selezione in studi non random: molto probabile inserimento nel gruppo tecnologico dei pazienti a maggiore complessità clinica, più instabili e critici o, all'opposto, più motivati, affidabili; in entrambi i casi influenza dei criteri di selezione sui risultati finali

Difficoltà della randomizzazione -

- possibile effetto confondente di una randomizzazione semplice per terapie la cui efficacia richiede da parte del paziente familiarità con la tecnologia e buona compliance terapeutica
- caratteristiche specifiche dei pazienti da includere fra i criteri di una randomizzazione stratificata



Fabbisogno insulinico in gravidanza



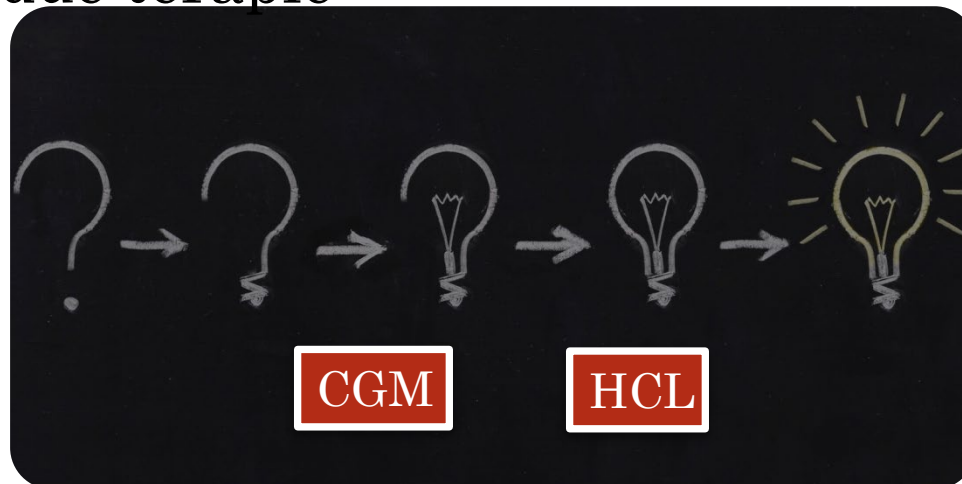


MDI



CSII

- Studi disponibili non hanno dimostrato un vantaggio in termini di outcome materno fetali di una delle due terapie



CSII VS MDI

Autore bibliografia	Anno	Caratteristiche dello studio	Risultati
Bruttomesso D. (10)	2011 Studio retrospettivo multicentrico	Scopo dello studio: confronto tra CSII ed MDI in 144 donne con dm1 in gravidanza	Nessuna differenza nel compenso glicemico e negli outcome materno/fetali. Tuttavia le donne in CSII hanno ottenuto un miglioramento del compenso glicemico in tempi più brevi e con minore fabbisogno insulinico.
Kallas Koeman MM (11)	2014 Studio retrospettivo multicentrico	Scopo dello studio: confronto tra CSII ed MDI in 387 donne con dm1 in gravidanza	Le donne in CSII hanno presentato una riduzione della HbA1c senza incremento ipoglicemici Maggiore macrosomia nelle donne in CSII.
Neff KJ (12)	2014 Studio retrospettivo	Scopo dello studio: confronto tra CSII ed MDI in 464 donne con dm1	Le donne che usano CSII hanno presentato una riduzione della HbA1c rispetto alle donne in MDI. Maggiore incidenza LGA e parti cesarei nelle donne in CSII
Fresa R (14)	2013 Studio retrospettivo	Scopo dello studio: valutare sicurezza ed efficacia della terapia con CSII durante il parto in 65 donne con DM1 trattate con CSII o CSII + RTCGM	CSII è efficace e sicura durante il parto, soprattutto se abbinata a RT- CGM



CSII

- HbA1c CSII < MDI nel 1° trimestre, la differenza diminuisce 2° trimestre, si annulla nel 3° trimestre
- ↑LGA (large for gestational age), ↓SGA (small for gestational age)
- Minore variabilità glicemica
- Benefici in donne con marcata iperemesi gravidica

Review > Eur J Endocrinol. 2018 May;178(5):545-563. doi: 10.1530/EJE-17-0804.
Epub 2018 Mar 15.

Continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily injections in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies

Przemyslaw M Rys ¹, Agnieszka H Ludwig-Slomczynska ², Katarzyna Cyganek ³,
Maciej T Malecki ^{4 5}

> Diabetes Ther. 2020 Apr;11(4):845-858. doi: 10.1007/s13300-020-00780-7. Epub 2020 Feb 15.

Evaluation of Glycaemic Control, Glucose Variability and Hypoglycaemia on Long-Term Continuous Subcutaneous Infusion vs. Multiple Daily Injections: Observational Study in Pregnancies With Pre-Existing Type 1 Diabetes

Aleksandra Jotic ^{1 2}, Tanja Milicic ^{3 4}, Katarina Lalic ^{3 4}, Ljiljana Lukic ^{3 4}, Marija Macesic ^{3 4},
Jelena Stanarcic Gajovic ³, Milica Stojilkovic ³, Miroslava Gojnic Dugalic ^{4 5}, Veljko Jeremic ⁶,
Nebojsa M Lalic ^{3 4}



MICROINFUSORI CON SISTEMA INTEGRATO

- 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**



- Il counting dei carboidrati rappresenta senza dubbio la scelta migliore per ottimizzare il controllo metabolico nella gestante con diabete tipo 1 in terapia insulinica intensiva, o con microinfusore. Il percorso educativo del counting dei carboidrati dovrebbe essere avviato in fase di programmazione della gravidanza (Tabella 6)

Tabella 6 Percorso Counting CHO

1	Conoscere quali sono i vantaggi del counting dei CHO.
2	Sapere cosa sono i carboidrati e quali sono gli alimenti che li contengono.
3	Saper quantificare i carboidrati presenti negli alimenti ed il loro quantitativo nella singola porzione consumata.
4	Riuscire a scambiare gli alimenti mantenendo fissa la quota di carboidrati.
5	Imparare a variare la dose di insulina in base all'apporto dei carboidrati al singolo pasto.
6	Saper usare correttamente il rapporto insulina/carboidrati (I/CHO).
7	Essere in grado di gestire situazioni particolari.



RAPPORTO INSULINA CARBOIDRATI

- ↓ fino a 4x

FATTORE DI SENSIBILITA' INSULINICA (ISF)

TEMPO INSULINA ATTIVA

- 2,5-3 h

VELOCITA' INFUSIONE BASALE

- Aggiustamenti del 10-20%
- La modifica della velocità di infusione basale deve avvenire almeno 1 h (1,5 h) prima del punto in cui rileviamo un aumento o una riduzione della glicemia

RAPPORTO BASALE/BOLO

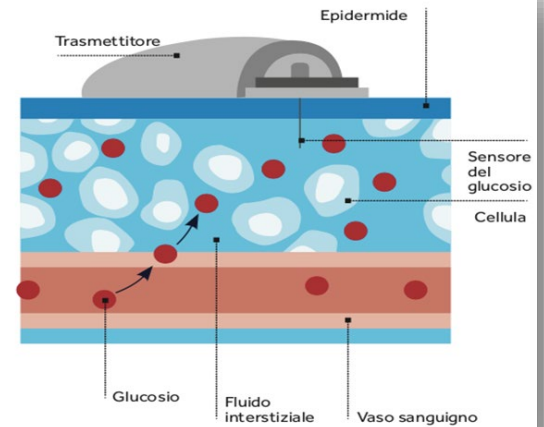
- Fino alla 20 sg → da 50:50 a 35:65
- Oltre la 20 sg → da 35:65 a 25:75

CAMBIO SET

- Ogni 2 giorni (minimizzare rischio chetoacidosi e migliorare l'assorbimento di insulina)
- Durante il giorno
- Sito: fianchi, natiche, cosce in alternativa all'addome;
- Serbatoi: il fabbisogno insulinico può essere maggiore di 100 UI/die, considerare un serbatoio da 300 UI



RTCGM IN GRAVIDANZA



OSSERVAZIONE DELLA
VARIAZIONE DINAMICA
DEI PROFILI GLICEMICI

PROVVEDIMENTI
TERAPEUTICI TEMPESTIVI

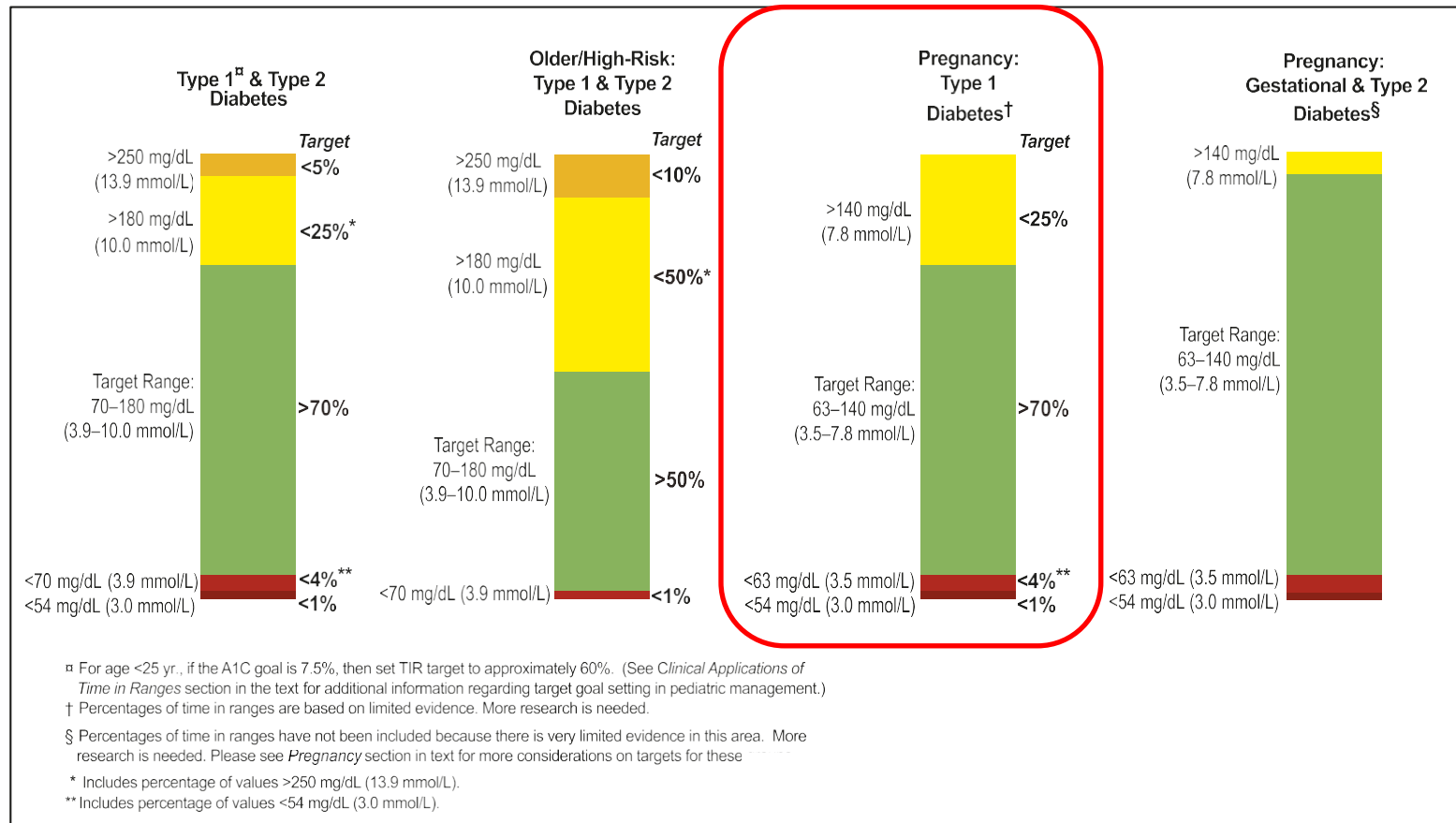
POTENZIALITÀ

ALLARMI SOGLIA E
PREDITTIVI

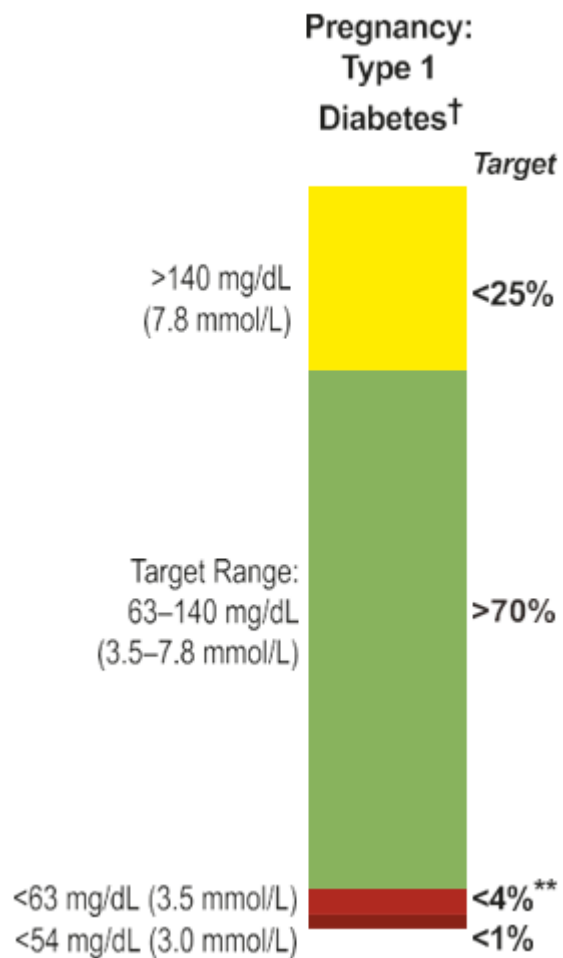
GESTIONE TIMORE
IPOGLICEMIA



RIEPILOGO DEI TIR TARGET PER DIVERSE POPOLAZIONI DI DIABETICI



TIR IN GRAVIDANZA



< 6 h/giorno

> 16 H e 48 min /giorno

< 1 h/giorno

< 15 min/giorno

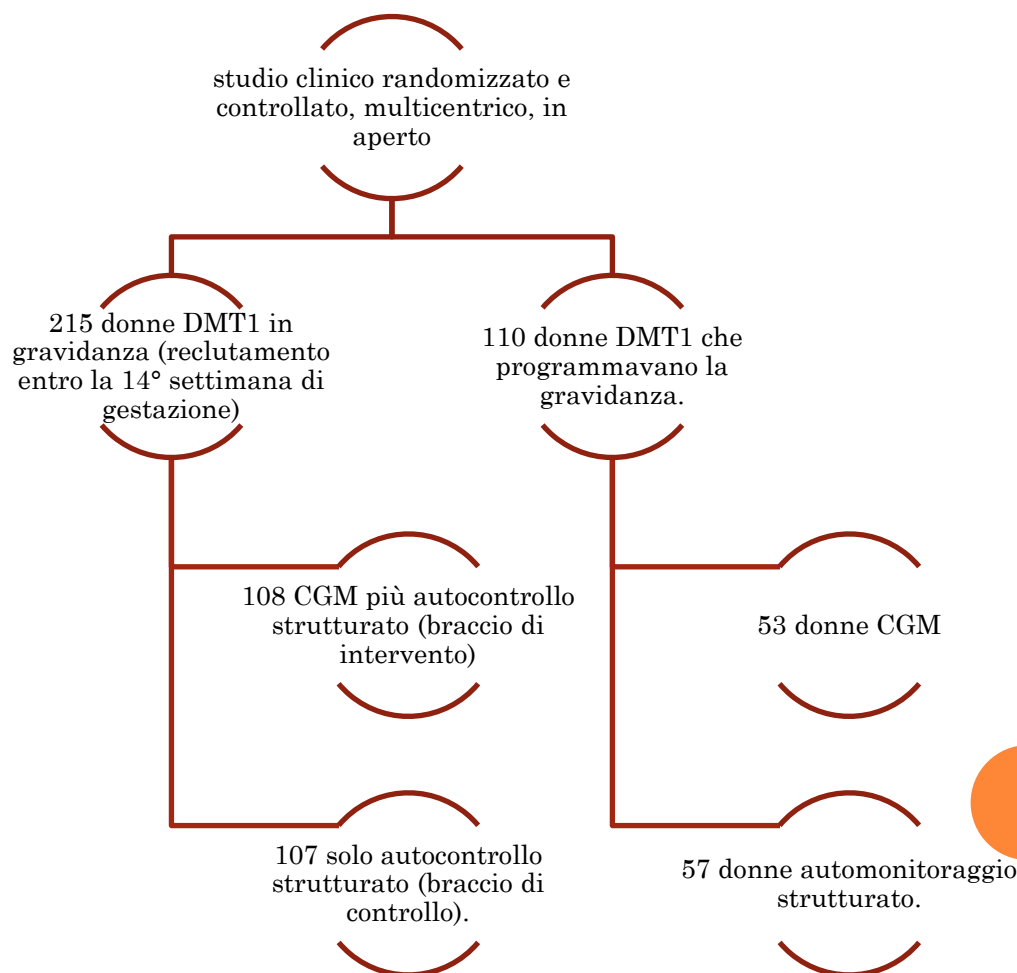


Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial



Denice S Feig, Lois E Donovan, Rosa Corcoy, Kellie E Murphy, Stephanie A Amiel, Katharine F Hunt, Elisabeth Asztalos, Jon F R Barrett, Johanna Sanchez, Alberto de Leiva, Moshe Hod, Lois Jovanovic, Erin Keely, Ruth McManus, Eileen K Hutton, Claire L Meek, Zoe A Stewart, Tim Wysocki, Robert O'Brien, Katrina Ruedy, Craig Kollman, George Tomlinson, Helen R Murphy, on behalf of the CONCEPTT Collaborative Group*

- verificare se il monitoraggio glicemico in continuo (CGM) possa migliorare il compenso glicemico e gli outcome ostetrici e neonatali



End-point primario

donne gravide con CGM riduzione

- modesta ma significativa di HbA1c, (-0,19%) rispetto alle pazienti di controllo,
- riduzione significativa del tempo in iperglicemia (27% vs. 32%, circa 1 ora in meno al giorno)
- incremento significativo del time in range euglicemico (68% vs. 61%, circa 100 minuti in più al giorno),
- minore variabilità glicemica,
- Assenza di apprezzabili differenze nel tempo in ipoglicemia e nel numero di ipoglicemie severe.

Donne in programmazione di gravidanza

- l'HbA1c è risultata più bassa nelle donne con CGM, non statisticamente significativa.

End-point secondario

Gruppo di intervento dimezzamento del rischio di macrosomia, di ricovero in terapia intensiva neonatale per più di 24 ore e di ipoglicemia neonatale, e degenza più breve (in media, 1 giorno in meno).

Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial



Denise S Feig, Lois E Donovan, Rosa Carcoy, Kellie E Murphy, Stephanie A Amiel, Katharine F Hunt, Elisabeth Acztoos, Jon F R Barrett, Johanna Sanchez, Alberto de Leiva, Mashe Had, Lois Jovanovic, Erin Keely, Ruth McManus, Eileen K Hutton, Claire L Meek, Zoe A Stewart, Tim Wysocki, Robert O'Brien, Katrina Ruedy, Craig Kollman, George Tomlinson, Helen R Murphy, on behalf of the CONCEPTT Collaborative Group*

Sinora gli studi sul CGM condotti nelle donne affette DMT1 in gravidanza
→ risultati contrastanti. I risultati dello studio CONCEPTT confermano le evidenze già disponibili al di fuori della gravidanza sui benefici del CGM (MDI o CSII).

scarsa numerosità
delle pazienti
reclutate

impiego di
dispositivi più
accurati di quelli
del passato.

Attenzione!! CGM il numero di visite periodiche e soprattutto di contatti non programmati con il team diabetologico è risultato significativamente superiore:

Conferma!! La tecnologia funziona solo se c'è adeguata formazione e interazione con il team.

Effetto modesto su outcome primario (riduzione di HbA1c), endpoint neonatali nettamente favorevoli.

Limite dell'HbA1c in gravidanza (emodiluizione, durata, anemia, ecc.).

Vantaggio più su TIR e TAR

Confermando la necessità di parametri di esposizione glicemica più specifici e articolati



OSSERVAZIONI...

Luigi Laviola e Lutgarda Bozzetto

Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial



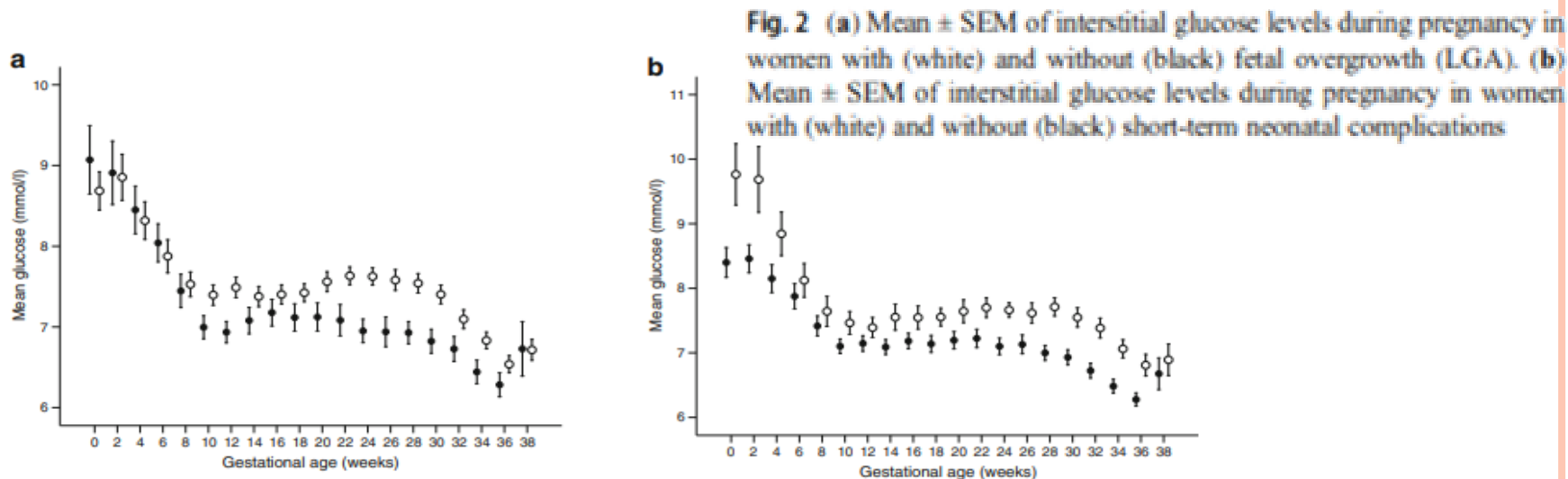
Denise S Feig, Lois E Donovan, Rosa Corcos, Kellie E Murphy, Stephanie A Amiel, Katharine F Hunt, Elisabeth Asztalos, Jon F B Barrett, Johanna Sanchez, Alberto de Leiva, Moshe Hod, Lois Jovanovic, Erin Keely, Ruth McManus, Eileen K Hutton, Claire L Meek, Zoe A Stewart, Tim Wysocki, Robert O'Brien, Katrina Ruedy, Craig Kollman, George Tomlinson, Helen R Murphy, on behalf of the CONCEPTT Collaborative Group*



Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies

Karl Kristensen^{1,2,3} • Linda E. Ögge^{4,5} • Verena Sengpiel^{4,5} • Karin Kjölhede^{4,5} • Annika Dotevall^{5,6} • Anders Elfvin^{5,7} • Filip K. Knop^{8,9} • Nana Wiberg^{1,3} • Anastasia Katsarou^{10,11} • Nael Shaat^{10,11} • Lars Kristensen² • Kerstin Berntorp^{10,11}

Received: 16 December 2018 / Accepted: 25 February 2019 / Published online: 23 March 2019



In linea con i dati del CONCEPTT un aumento del 5-7% del TIR nel secondo e terzo trimestre è associato con una riduzione del rischio di LGA e NCO (macrosomia, distocia di spalla, ipoglicemia neonatale, TIN)

Efficacy of flash glucose monitoring in pregnant women with poorly controlled pregestational diabetes (FlashMom): A randomized pilot study

Andrea Tumminia¹, Agostino Milluzzo², Camilla Festa³, Raffaella Fresa⁴, Basilio Pintaui⁵,
Marina Scavini⁶, Ester Vitacolonna⁷, Angela Napoli⁸, Laura Sciacca¹

Miglioramento del
compenso glicemico
in entrambi i
gruppi

Migliore variabilità
glicemica nel
isCGM

Riduzione HbA1c
FORTEMENTE
correlato al numero
di scansioni
effettuate



SAP

- Ridotto rischio di ipoglicemie rispetto a CSII + isCGM
- Ridotta HbA1c trimestre specifico, senza rischio di ipoglicemia
- Ridotto rischio di LGA rispetto a CSII + SMBG: dati non sempre concordi



Hitomi I. et al, 2023, JDI
Gomez AM. Et al, 2017, DTT
Lazon I. et al, 2021, GP



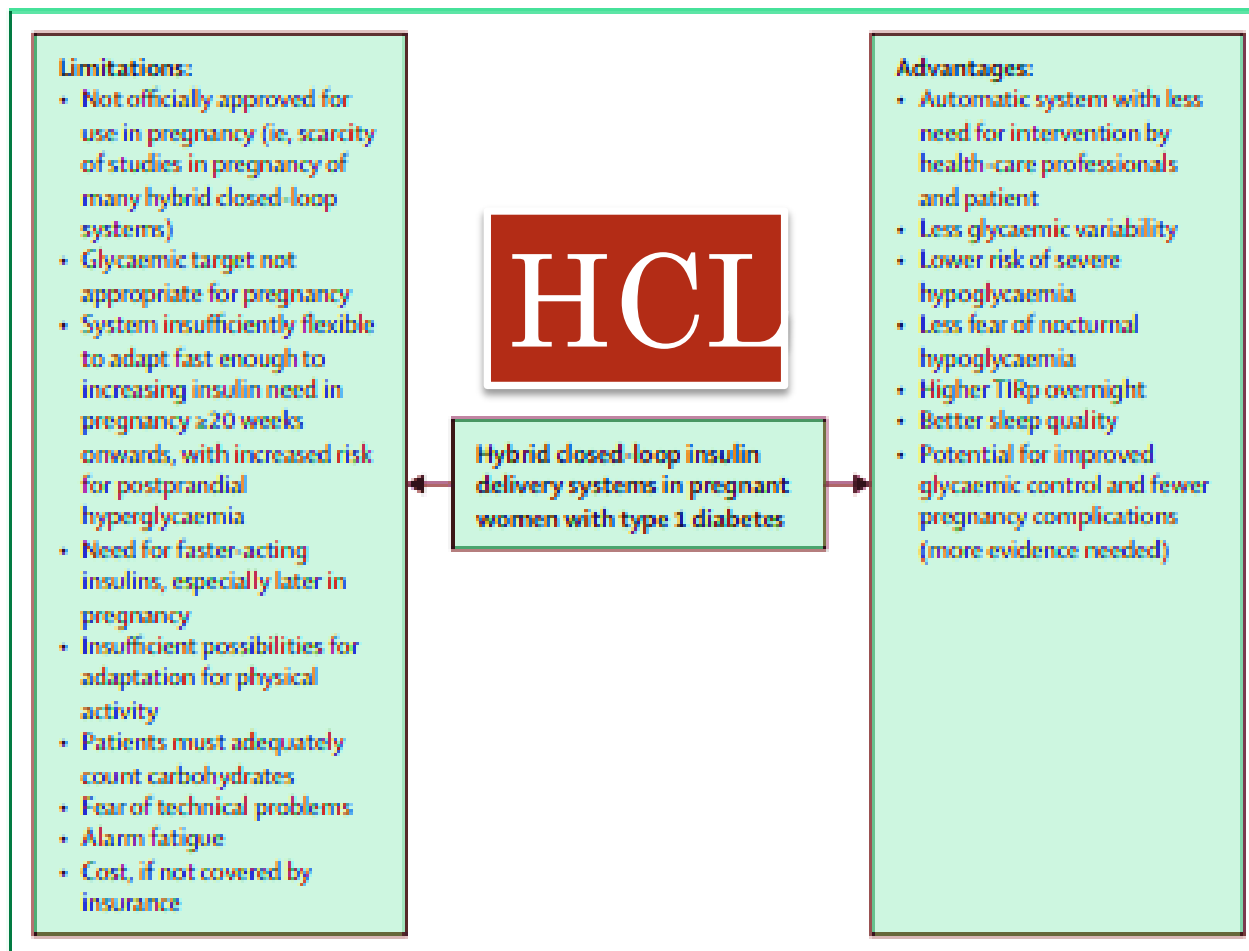


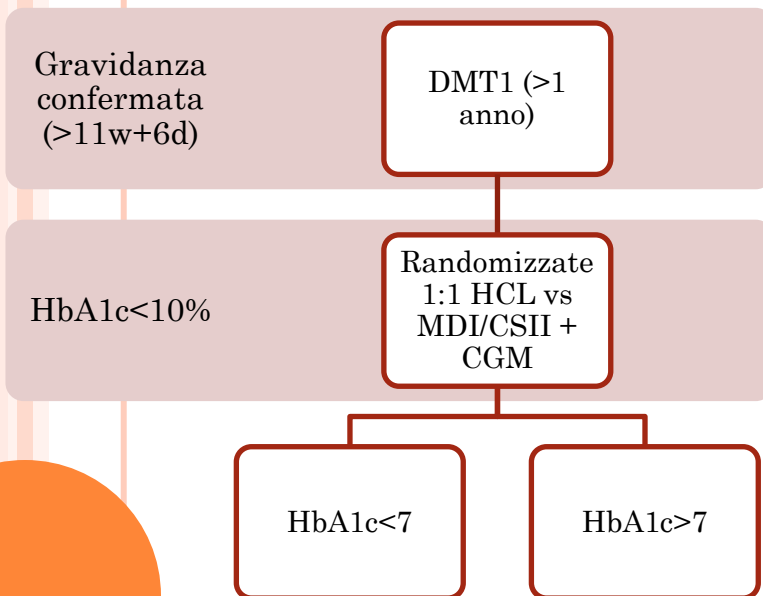
Figure 2: Potential limitations of available HCL insulin delivery systems in pregnancy in women with type 1 diabetes and the advantages over the use of non-closed-loop CSII or MDI



Management of type 1 diabetes in pregnancy: update on lifestyle, pharmacological treatment, and novel technologies for achieving glycaemic targets

Katrien Benhalima, Kaat Beunen, Sarah E Siegelhaar, Rebecca Painter, Helen R Murphy, Denise S Feig, Lois E Donovan, Sarit Polsky, Elizabeth Buschur, Carol J Levy, Yogish C Kudva, Tadej Battelino, Lene Ringholm, Elisabeth R Mathiesen, Chantal Mathieu

STUDIO CRISTAL



[BMC Pregnancy Childbirth](#), 2023; 23: 180.

Published online 2023 Mar 16. doi: [10.1186/s12884-023-05481-0](#)

PMCID: PMC10018977

PMID: [36927458](#)

Closed-loop insulin delivery in pregnant women with type 1 diabetes (CRISTAL): a multicentre randomized controlled trial – study protocol

[Kaat Beunen](#),¹¹ [Nancy Van Wilder](#),² [Dominique Ballaux](#),³ [Gerd Vanhaverbeke](#),⁴ [Youri Taes](#),⁵ [Xavier-Philippe Aers](#),⁶ [Frank Nobels](#),⁷ [Joke Marlier](#),⁸ [Dahae Lee](#),⁹ [Joke Cuypers](#),¹⁰ [Vanessa Preumont](#),¹¹ [Sarah E. Siegelar](#),^{12,13} [Rebecca C. Painter](#),^{14,15} [Annouschka Laenen](#),¹⁶ [Pieter Gillard](#),^{1,17} [Chantal Mathieu](#),^{1,17} and [Katrien Benhalima](#)^{1,17}

TIR in 4
momenti
della
gravidanza:
settimane
14-17
20-23
26-29
33-36

Obiettivo primario

TIR
overnight
TBR
TBR
overnight
Altri

Obiettivo
secondario

STUDIO CIRCUIT

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Closed-loop Insulin Delivery In Type 1 Diabetes Pregnancies (CIRCUIT)

2021



2026

HCL

Sistemi
tradizionali
(MDI/CSII)

RESEARCH SUMMARY

Automated Insulin Delivery in Women with Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes

Lee TTM et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2303911

CLINICAL TRIAL

Design: A multicenter, open-label, randomized, controlled trial in the United Kingdom assessed the efficacy of a hybrid closed-loop system among pregnant persons with type 1 diabetes and a glycated hemoglobin level of $\geq 6.5\%$.

Intervention: 124 participants were randomly assigned to receive hybrid closed-loop therapy or standard insulin therapy and continuous glucose monitoring. The primary outcome was the percentage of time in the pregnancy-specific target glucose range (63 to 140 mg per deciliter) from 16 weeks' gestation until delivery.



RESEARCH SUMMARY

Automated Insulin Delivery in Women with Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes

Lee TTM et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2303911

Outcome
primario:

- % TIR (63-140 mg/dl) dalla 16[°]w al parto
- $68,2 \pm 10,5\%$ vs $55 \pm 12,5\%$



RESULTS

Efficacy: The mean percentage of time spent in the target glucose range was greater in the closed-loop group than in the standard-care group.

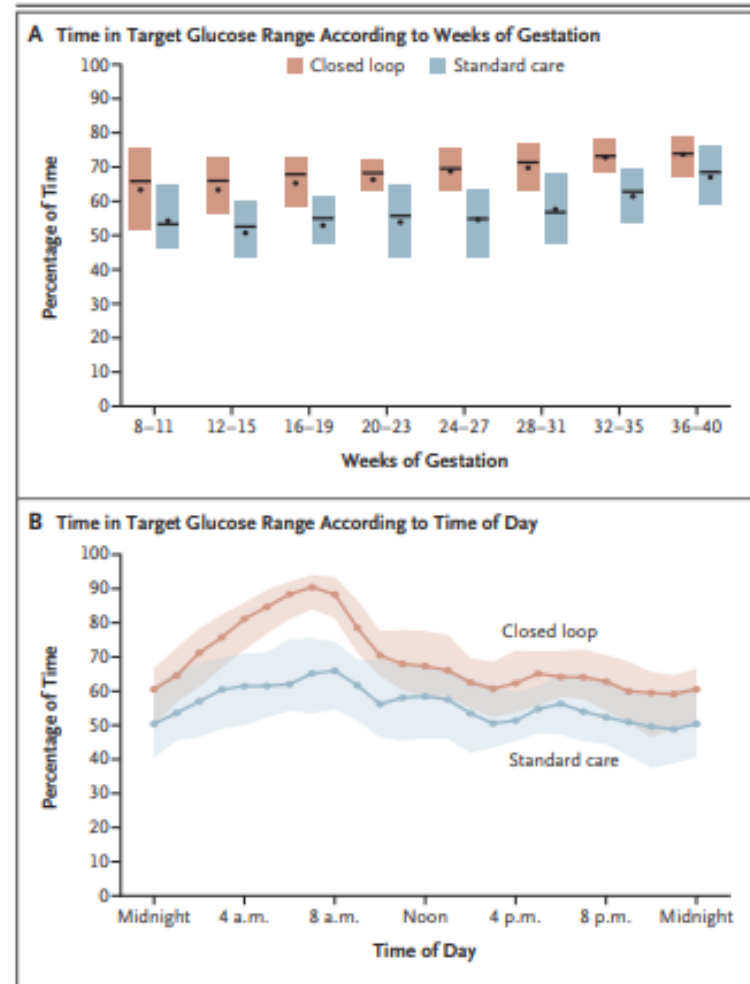
RESEARCH SUMMARY

Automated Insulin Delivery in Women with Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes

Lee TTM et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2303911

Outcomes secondari

- % TIR e glucometria (media, ipoglicemia, GMI) durante la notte (23-07)
- in linea con i risultati generali, senza incremento ipoglicemie, TDD e peso corporeo



RESEARCH SUMMARY

Automated Insulin Delivery in Women with Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes

Lee TTM et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2303911

Sicurezza

Ipoglicemia

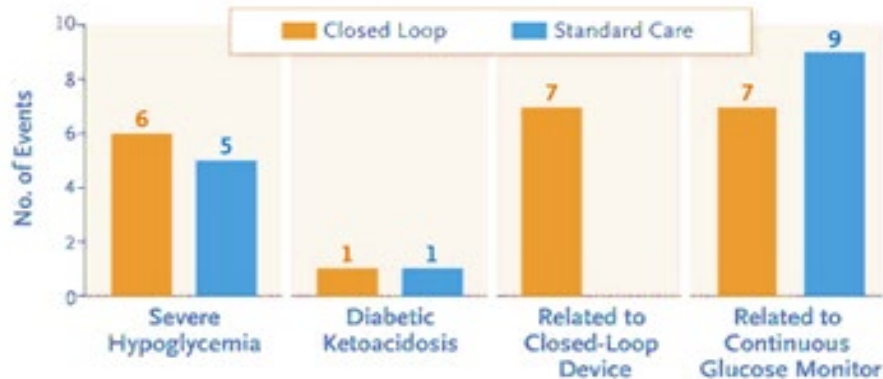
Chetoacidosi

Eventi correlati al CGM

Outcomes materni: > cesarei (correlati a pregresse gravidanze); parto 4,5 gg prima

Outcomes fetali: no differenze n. pretermine, peso alla nascita, complicanze neonatali, incluso TIN

Adverse Events



Safety: No unanticipated safety problems associated with closed-loop therapy occurred during the trial.

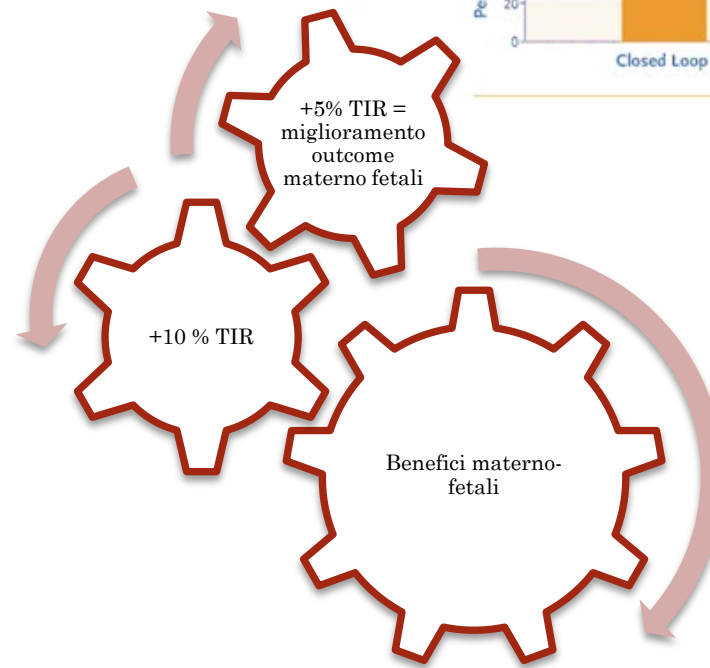
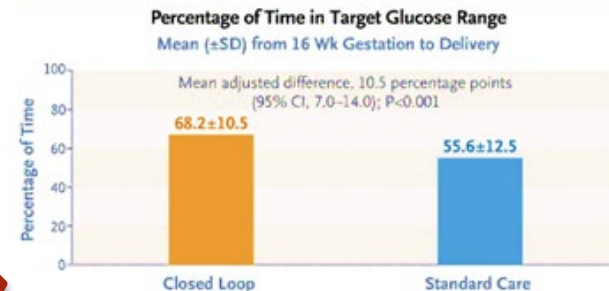
RESEARCH SUMMARY

Automated Insulin Delivery in Women with Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes

Lee TTM et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2303911

CONCLUSIONS

Among patients with pregnancy complicated by type 1 diabetes, hybrid closed-loop insulin therapy significantly improved maternal glycemic control.



CONCLUSIONI

- Il CSII è uno strumento utile in pz selezionate; i benefici migliorano se SAP
- Il monitoraggio glicemico attraverso CGM in gravidanza aumenta il TIR senza incrementare il tempo speso in ipoglicemia
- Il TIR (Time In Range) consigliato in gravidanza è 63-140 mg/dl per almeno il 70% del tempo
- Un incremento del TIR del 5% migliora gli outcome materno fetali
- I sistemi HCL sono strumenti interessanti anche in gravidanza (attualmente si utilizzano off label)





*Grazie per
l'attenzione*

