



# 12° Congresso Nazionale AME 6th Joint Meeting with AACE



Bari,  
7-10 novembre 2013

## Diabete Gestazionale: Terapia durante la gestazione

Matteo Bonomo

C.I. «DIABETE E GRAVIDANZA»  
A.O. “Ospedale Niguarda Ca’ Granda”  
Milano





# GDM: PERCORSO ASSISTENZIALE



Bari,  
7-10 novembre 2013

STRUTTURA DI RIFERIMENTO

INDIVIDUAZIONE PARAMETRI

SCELTA DEI TARGET

IMPOSTAZIONE INIZIALE

TERAPIA FARMACOLOGICA

GESTIONE E MONITORAGGIO

**PUNTI IN  
DISCUSSIONE**







# GDM: PERCORSO ASSISTENZIALE



Bari,  
7-10 novembre 2013





# GDM: PERCORSO ASSISTENZIALE



Bari,  
7-10 novembre 2013

STRUTTURA DI RIFERIMENTO

INDIVIDUAZIONE PARAMETRI

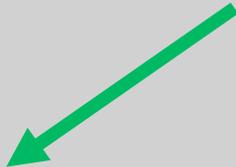
SCELTA DEI TARGET

**IMPOSTAZIONE INIZIALE**

TERAPIA FARMACOLOGICA

GESTIONE E MONITORAGGIO

**PUNTI IN  
DISCUSSIONE**





# IMPOSTARE LA TERAPIA



Bari,  
7-10 novembre 2013

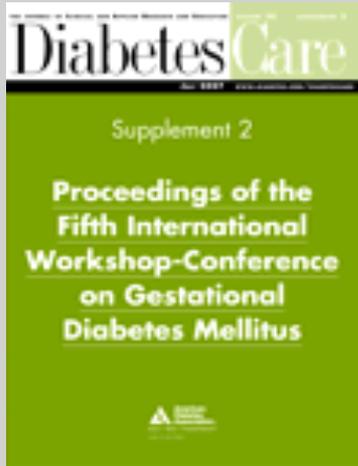
- **Educazione e motivazione «concentrate»**
  - Prospettiva ravvicinata
  - Rischi di sottovalutazione o di allarme eccessivo
- **Terapia nutrizionale**
- **Esercizio fisico**
- **Addestramento SMBG**
  - Generalizzato alla diagnosi
  - In seguito frequenza differenziata



# 5°WORKSHOP - TMN



Bari,  
7-10 novembre 2013



***MNT is the **cornerstone** of treatment for GDM. However, relatively little information is available to allow evidence-based recommendations regarding specific nutritional approaches such as total calories and nutrient distribution to the management of GDM.***



# FABBISOGNO ENERGETICO IN GRAVIDANZE CON GDM



Bari,  
7-10 novembre 2013



- Il fabbisogno energetico nelle gravide diabetiche non differisce da quello delle non diabetiche, e va personalizzato in un range compreso fra 1500 e 2800 Kcal/die
- Va prevista una quota calorica aggiuntiva a partire dal 2° trimestre

	Kcal/Kg/die	+ Kcal/die
sottopeso	36-40	365
normopeso	30	300
sovrappeso	24	200
obesità	12-18	?



# ALTRE FORME DI TERAPIA NUTRIZIONALE “INTENSIVA” NEL GDM



Bari,  
7-10 novembre 2013

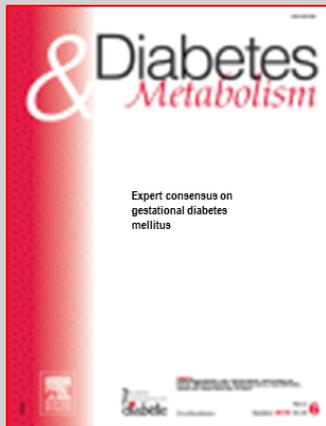
- **Restrizione totale dei CHO**
- **Frazionamento dell'introito calorico e di CHO**
- **Aumento di CHO complessi e fibre alimentari**
- **Scelta dei cibi in base all'Indice Glicemico**
- **Counting dei CHO**



# SMBG SI' O NO? CON QUALI SCHEMI?



Bari,  
7-10 novembre 2013



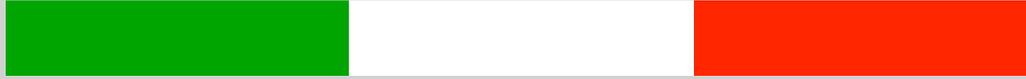
- L'autocontrollo domiciliare è **sempre raccomandato** sia da ADA che da SFD.
- Sulla **frequenza**, è indicato un numero di misurazioni giornaliere variabile fra 4 (al risveglio e dopo i pasti) e 6 (prima e dopo i 3 pasti principali), in funzione del tipo di trattamento (dieta o terapia insulinica), e del controllo metabolico.

# SMBG: QUALI EVIDENZE?



Bari,  
7-10 novembre 2013

- **Studi non randomizzati** (Goldberg, 1986 - Hawkins, 2009) hanno confrontato SMBG vs “standard” con glicemie solo alle visite ambulatoriali: migliori risultati con SMBG sulla macrosomia (ma nessuna differenziazione nel tipo di GDM).
- Pochissimi **studi randomizzati**, di modesta qualità, e su casistiche piccole, non hanno invece evidenziato un vantaggio del SMBG su macrosomia e complicazioni perinatali.
- I due **grandi trials** randomizzati degli ultimi anni non si sono posti il problema del SMBG, sempre praticato sia nel gruppo sperimentale, sia nei controlli.



## LA CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

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



# SMBG NEL GDM IN TERAPIA DIETETICA



Bari,  
7-10 novembre 2013

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

bt = bedtime



# SMBG NEL GDM INSULINO-TRATTATO



Bari,  
7-10 novembre 2013

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

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



# QUANDO MISURARE? PRE- O POST-PRANDIALE?



Bari,  
7-10 novembre 2013

## The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1995, by the Massachusetts Medical Society

Volume 333

NOVEMBER 9, 1995

Number 19

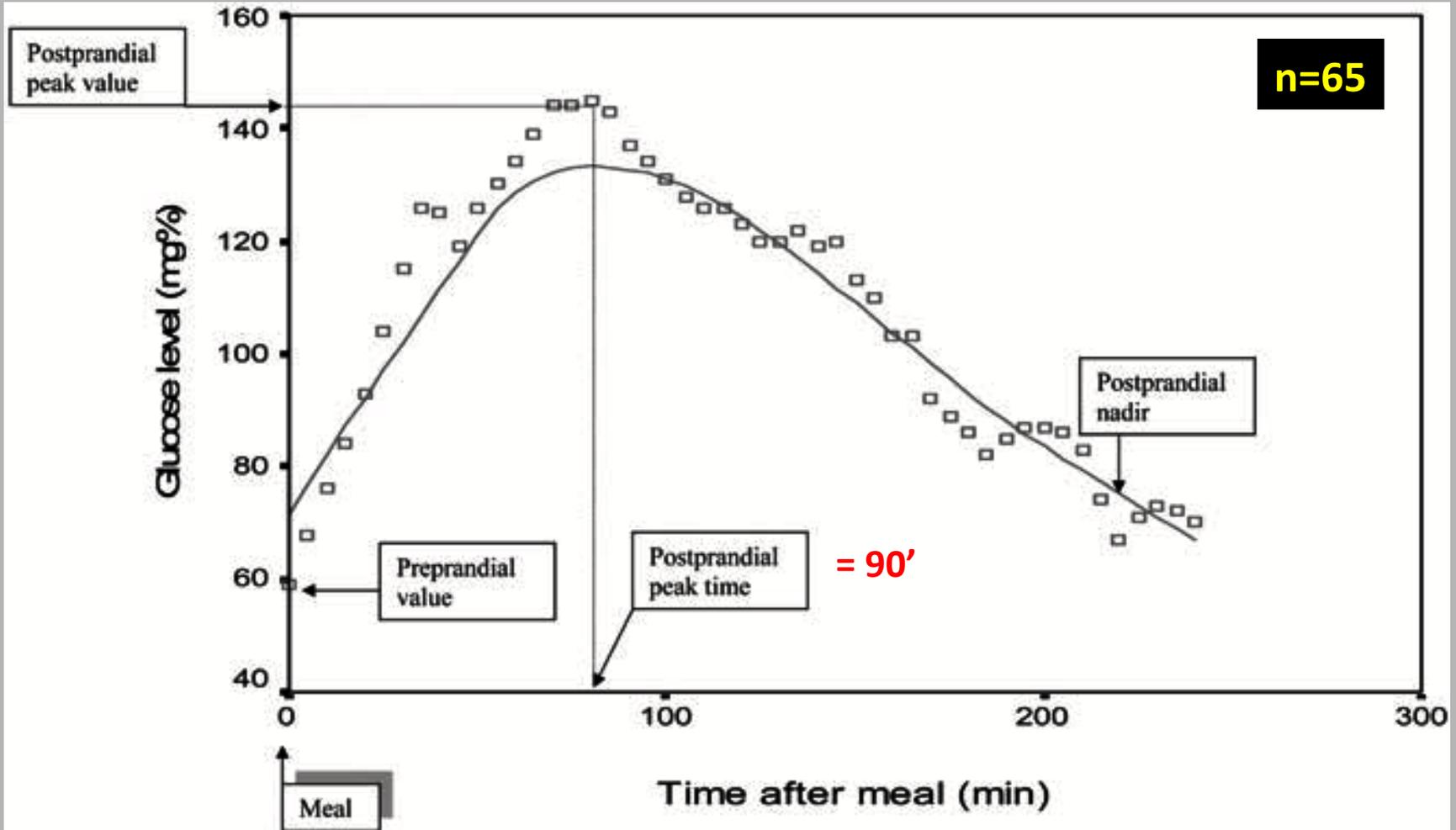
### POSTPRANDIAL VERSUS PREPRANDIAL BLOOD GLUCOSE MONITORING IN WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS REQUIRING INSULIN THERAPY

MARGARITA DE VECIANA, M.D., CAROL A. MAJOR, M.D., MARK A. MORGAN, M.D., TAMEROU ASRAT, M.D.,  
JULIANNE S. TOOHEY, M.D., JEAN M. LIEN, M.D., AND ARTHUR T. EVANS, M.D.

**L' adeguamento della terapia insulinica in funzione dei  
valori di glicemia POST-PR:**

- **Migliora il controllo glicemico (HbA1c – 3.0% vs -0.6%)**
- **Riduce il rischio di ipo neonatale (3% vs 21%), LGA (12% vs 42%), TC (12% vs 36%)**

# TIMING DEL PICCO POST-PRANDIALE IN GRAVIDANZE DIABETICHE





# SCelta DEL GLUCOMETRO



Bari,  
7-10 novembre 2013

## Caratteristiche da considerare

- **Semplicità di uso**
- **Autocodifica**
- **Software adeguato alle necessità**
  - **Memoria ampia**
  - **Elaborazione statistica di base su fasce orarie precise**
- **Accuratezza**



# GDM: PERCORSO ASSISTENZIALE



Bari,  
7-10 novembre 2013

STRUTTURA DI RIFERIMENTO

INDIVIDUAZIONE PARAMETRI

SCELTA DEI TARGET

IMPOSTAZIONE INIZIALE

**TERAPIA FARMACOLOGICA**

GESTIONE E MONITORAGGIO

**PUNTI IN  
DISCUSSIONE**





## LA CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

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

## Glibenclamide:

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

## Metformina:

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



# METFORMINA



Bari,  
7-10 novembre 2013

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

## Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes

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

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

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

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

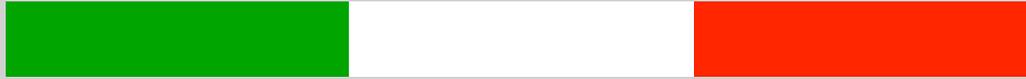


# ANTIDIABETICI ORALI POSIZIONI UFFICIALI



Bari,  
7-10 novembre 2013

- Le Raccomandazioni del **5° Workshop** contemplano la possibilità di utilizzare Glibenclamide, ma non Metformina. Prudente la posizione su Acarbose.
- Pur considerando rassicuranti i dati disponibili su Glibenclamide e Metformina, invece, la **S.F.D.** non raccomanda l'uso degli A.O. in gravidanza.
- Stessa posizione negli **Standard** di cura italiani.



Bari,  
7-10 novembre 2013



## LA CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

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



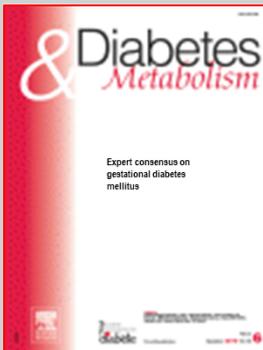
# ANALOGHI RAPIDI POSIZIONI UFFICIALI



Bari,  
7-10 novembre 2013

- Of the three rapid-acting insulin analogs, **lispro** and **aspart** have been investigated in pregnancy, demonstrating clinical effectiveness, minimal transfer across the placenta, and no evidence of teratogenesis. These two insulin analogs both improve postprandial glucose excursions compared with human regular insulin and may be associated with lower risk of delayed post-prandial hypoglycemia.

- The available data are reassuring with regard to the safety and efficacy of the rapid acting insulin analogues Lispro and Aspart during pregnancy (grade B). There are no available data for **glulisine**.





# INSULINA LISPRO - METANALISI



Bari,  
7-10 novembre 2013



Volume 13, Number 9, 2011

## Glycemic Control and Pregnancy Outcomes in Women with Type 1 Diabetes Mellitus Using Lispro Versus Regular Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis

Cintia González Blanco, M.D., Ph.D.,<sup>1,2</sup> Ana Chico Ballesteros, M.D., Ph.D.,<sup>1,2</sup>  
Ignasi Gich Saladich, M.D., Ph.D.,<sup>3,4</sup> and Rosa Corcoy Pla, M.D., Ph.D.<sup>1,2,4</sup>

- **Lispro vs Ins. Regolare;**  
**267 abstract, 4 articoli**
- **Tutti studi osservazionali**
- **Non differenze per outcome materno e perinatale**
- **Unica differenza: maggiore frequenza di LGA nelle donne trattate con Lispro**

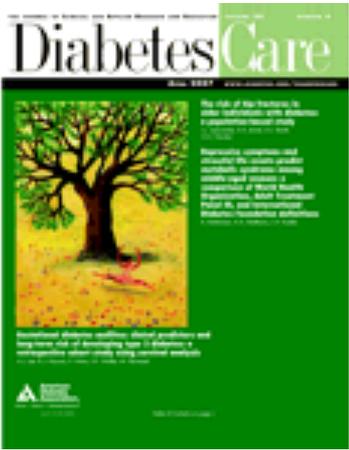
<i>Reference (years)</i>	<i>Country</i>	<i>Characteristics</i>
Evers et al. <sup>16</sup> (2002)	The Netherlands	RI <i>n</i> = 257, LP <i>n</i> = 32 Pump treatment 26% Retrospective design Multicenter study
Loukovaara et al. <sup>9</sup> (2003)	Finland	RI <i>n</i> = 33, LP <i>n</i> = 36 Pump treatment 0% Prospective design, open label
Cypryk et al. <sup>17</sup> (2004)	Poland	Single-center study RI <i>n</i> = 25, LP <i>n</i> = 46 Pump treatment 0% Prospective design
Lapolla et al. <sup>15</sup> (2008)	Italy	Single-center study RI <i>n</i> = 298, LP <i>n</i> = 59 <sup>a</sup> Pump treatment not described Retrospective design Multicenter study



# INSULIN ASPART PREGNANCY STUDY GROUP



Bari,  
7-10 novembre 2013



## Maternal Glycemic Control and Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Pregnancy

A randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women

ELISABETH R. MATHIESEN, MD, DMSC<sup>1</sup>  
BRENDAN KINSLEY, MD, FRCPI<sup>2</sup>  
STEPHANIE A. AMIEL, MD, FRCP<sup>3</sup>  
SIMON HELLER, MD, FRCP<sup>4</sup>  
DAVID McCANCE, MD<sup>5</sup>

SANTIAGO DURAN, MD<sup>6</sup>  
SHANNON BELLAIRE, MSc<sup>7</sup>  
ANNE RABEN, PhD<sup>7</sup>  
ON BEHALF OF THE INSULIN ASPART  
PREGNANCY STUDY GROUP

*Diabetes Care* 30:771-776, 2007

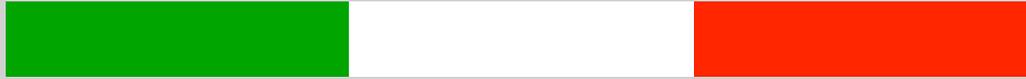
### OBSTETRICS

Am J Obstet Gynecol 2008;198:186.e1-186.e7.

## Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects

Moshe Hod, MD; Peter Damm, MD, DMSC; Risto Kaaja, MD, PhD; Gerard H. A. Visser, MD, PhD; Fidelma Dunne, MD, PhD; Irina Demidova, MD, DMSC; Anne-Sofie Pade Hansen; Henriette Mersebach, MD, PhD; for the Insulin Aspart Pregnancy Study Group





Bari,  
7-10 novembre 2013



## LA CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

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



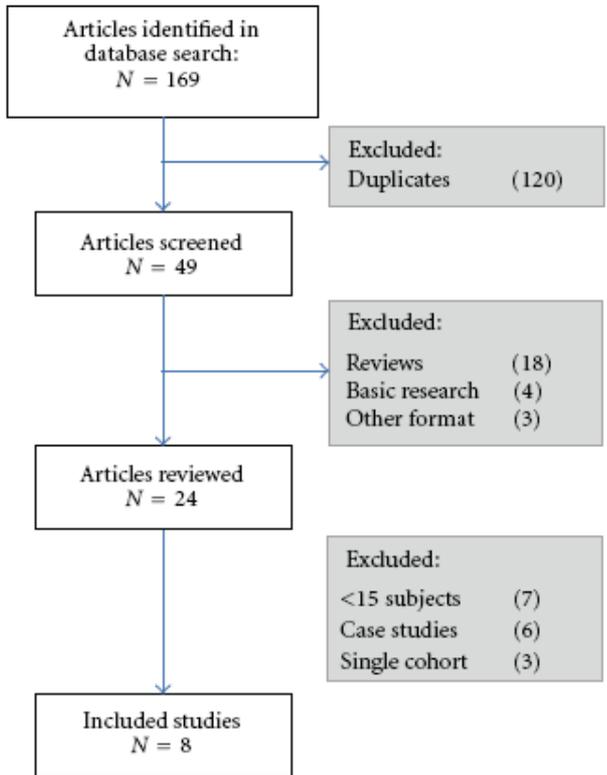
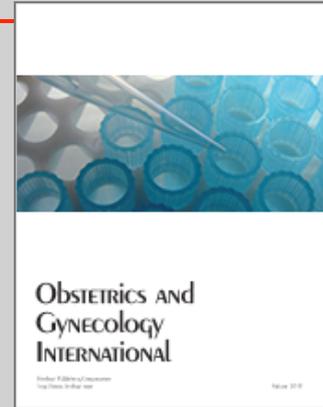
Research Article

Volume 2012, Article ID 649070

doi:10.1155/2012/649070

## Meta-Analysis of Maternal and Neonatal Outcomes Associated with the Use of Insulin Glargine versus NPH Insulin during Pregnancy

Jacques Lepercq,<sup>1</sup> Jay Lin,<sup>2</sup> Gillian C. Hall,<sup>3</sup> Edward Wang,<sup>4</sup> Marie-Paule Dain,<sup>4</sup> Matthew C. Riddle,<sup>5</sup> and Philip D. Home<sup>6</sup>



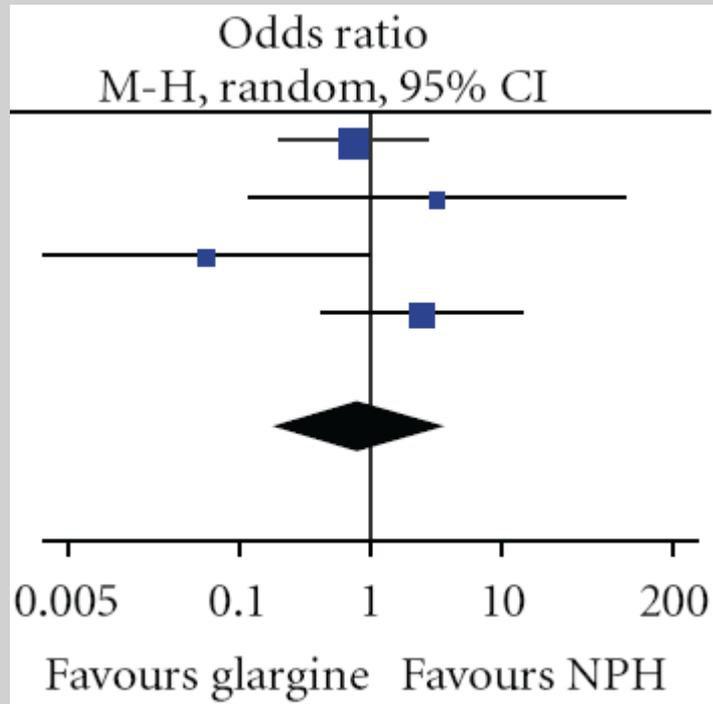
- 8 studi di coorte osservazionali
- in totale 702 donne
- 331 Glargine/371 NPH
- 3 studi solo pre-GDM
- 5 studi con pre-GDM e GDM



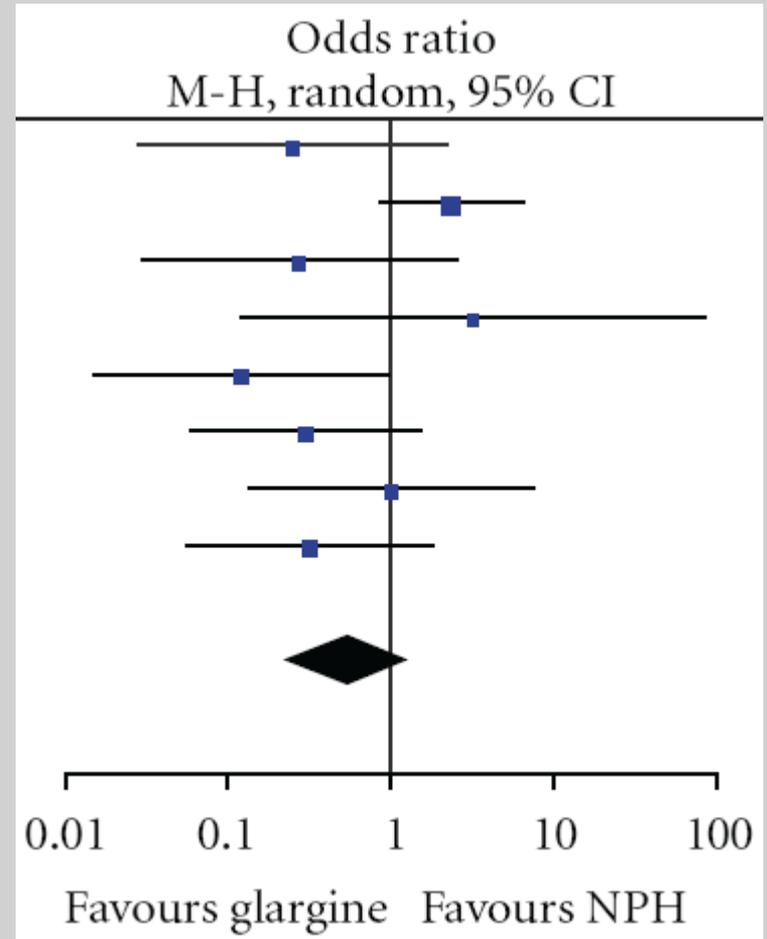
# LEPERCQ, 2012 METANALISI GLARGINE OUTCOMES MATERNI



Bari,  
7-10 novembre 2013



**IPOGLICEMIA GRAVE**



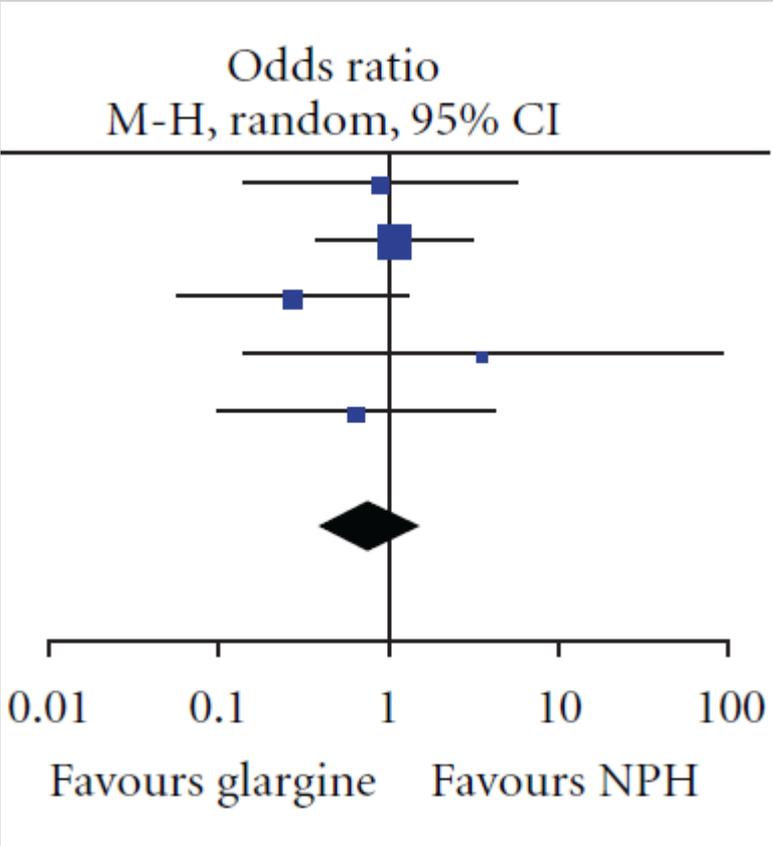
**GESTOSI**



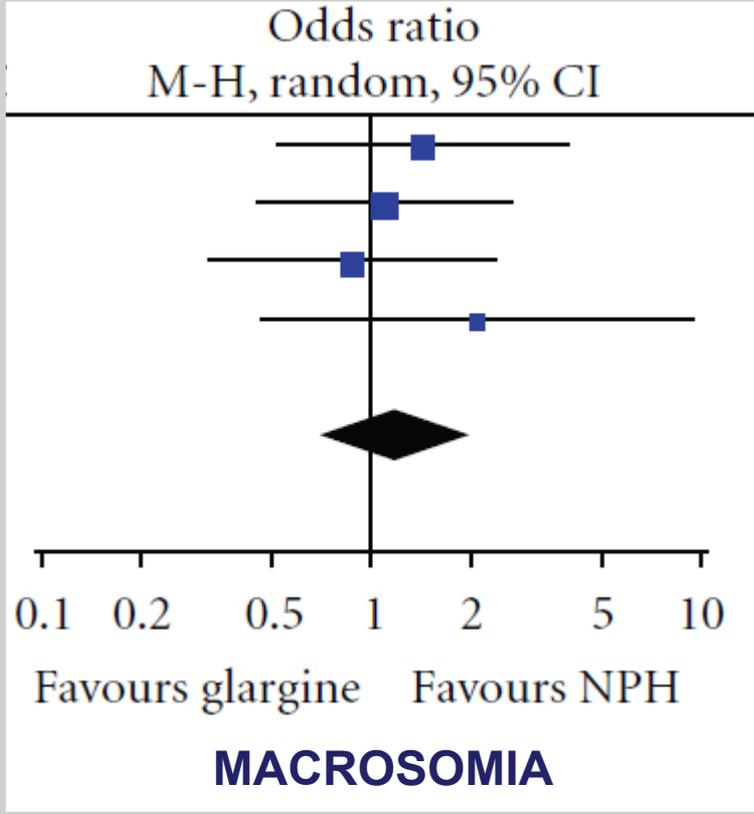
# LEPERCQ, 2012 METANALISI GLARGINE OUTCOMES NEONATALI



Bari,  
7-10 novembre 2013



**MALFORMAZIONI CONGENITE**



**Non differenze anche per:**

- **RICOVERO NICU**
- **IPOGLICEMIA NEONATALE**



# LEPERCQ, 2012 METANALISI GLARGINE RIASSUNTO



Bari,  
7-10 novembre 2013

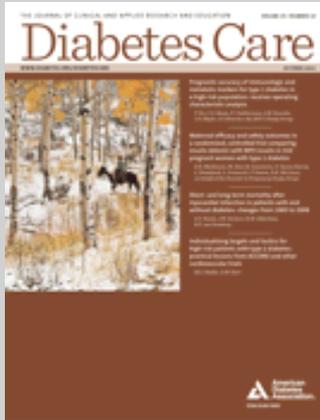
- **No significant increased risk** associated with the use of insulin glargine compared with NPH was discerned for any of the maternal or neonatal outcomes reported.
- With regard to the safety of insulin glargine use during pregnancy, in comparison to NPH insulin, there was no increased risk to the mother for weight gain, severe hypoglycemia, gestational/new-onset hypertension, preeclampsia, or cesarean section.
- While individual studies did inconsistently report differences, **many of the individual findings were favorable to insulin glargine**



# DETEMIR IN PREGNANCY STUDY GROUP



Bari,  
7-10 novembre 2013



## Maternal Efficacy and Safety Outcomes in a Randomized, Controlled Trial Comparing Insulin Detemir With NPH Insulin in 310 Pregnant Women With Type 1 Diabetes

ELISABETH R. MATHESSEN, MD, DMSC<sup>1,2,3</sup>  
MOSHE HOD, MD<sup>4</sup>  
MARINA IVANISEVIC, MD, PHD<sup>5</sup>  
SANTIAGO DURAN GARCIA, MD, PHD<sup>6</sup>  
LISE BRØNDSTED, PHD<sup>7</sup>

LOIS JOVANOVIČ, MD<sup>8</sup>  
PETER DAMM, MD, DMSC<sup>1,3,9</sup>  
DAVID R. MCCANCE, MD<sup>10</sup>  
ON BEHALF OF THE DETEMIR IN PREGNANCY  
STUDY GROUP

*Diabetes Care* 35:2012–2017, 2012

- RCT non-inferiorità su efficacia e sicurezza di **Detemir vs NPH**
  - Non differenze per HbA1c alla 36<sup>a</sup> settimana (6.27 vs 6.33%)
  - FPG più bassa con Detemir alla 24<sup>a</sup> e 36<sup>a</sup> settimana
  - Simile la frequenza di ipoglicemie maggiori e minori
- “... IDet is at least as effective as NPH when used as a basal insulin in a basal-bolus regimen with insulin aspart in pregnant women with type 1 diabetes, and has the potential to offer some clinical benefits in terms of FPG control”***



# DETEMIR IN PREGNANCY STUDY GROUP



Bari,  
7-10 novembre 2013



Accepted by *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*

## A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes

Moshe Hod, Elisabeth R. Mathiesen, Lois Jovanovič, David R. McCance, Marina Ivanisevic, Santiago Durán-Garcia, Lise Brøndsted, Avideh Nazeri, & Peter Damm

- **Esito gravidanza valutato con outcome composito (SGA o LGA, Pre-termine, Abortività, Mortalità Perinatale o Neonatale, Malformazioni maggiori)**
- **Risultati simili nei due gruppi**

***CONCLUSIONS: "IDet is as well tolerated as NPH as regards perinatal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes and no safety issues were identified."***



# GDM: PERCORSO ASSISTENZIALE



Bari,  
7-10 novembre 2013

STRUTTURA DI RIFERIMENTO

INDIVIDUAZIONE PARAMETRI

SCELTA DEI TARGET

IMPOSTAZIONE INIZIALE

TERAPIA FARMACOLOGICA

**PUNTI IN  
DISCUSSIONE**

**GESTIONE E MONITORAGGIO**





# PIANO RIASSUNTIVO DI MONITORAGGIO STANDARD ATTUALE



Bari,  
7-10 novembre 2013

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



# INTERVENTO TERAPEUTICO MODULATO SU PARAMETRI ECOGRAFICI – 4 RCT



Bari,  
7-10 novembre 2013



**Buchanan TA et al: Diabetes Care 17:275, 1994**

**Kjos SL et al: Diabetes Care 24:1904, 2001**

**Schaefer-Graf U et al: Diabetes Care 27:297, 2004**

**Bonomo M et al: Diabetes Metab 30:237, 2004**

	Terapia convenzionale	Terapia modificata	Odds ratio
Tassi LGA combinati	16.7%	8.1%	0.44 (P=0.0017)
Tassi SGA combinati	11.2%	6.9%	0.59 (P=0.087)



# NUOVI CRITERI E NUOVI PROBLEMI



Bari,  
7-10 novembre 2013

Editorials

EDITORIAL: THE TAPPETI CONSENSUS PANEL, P. 676

## New Consensus Criteria for GDM

Problem solved or a Pandora's box?

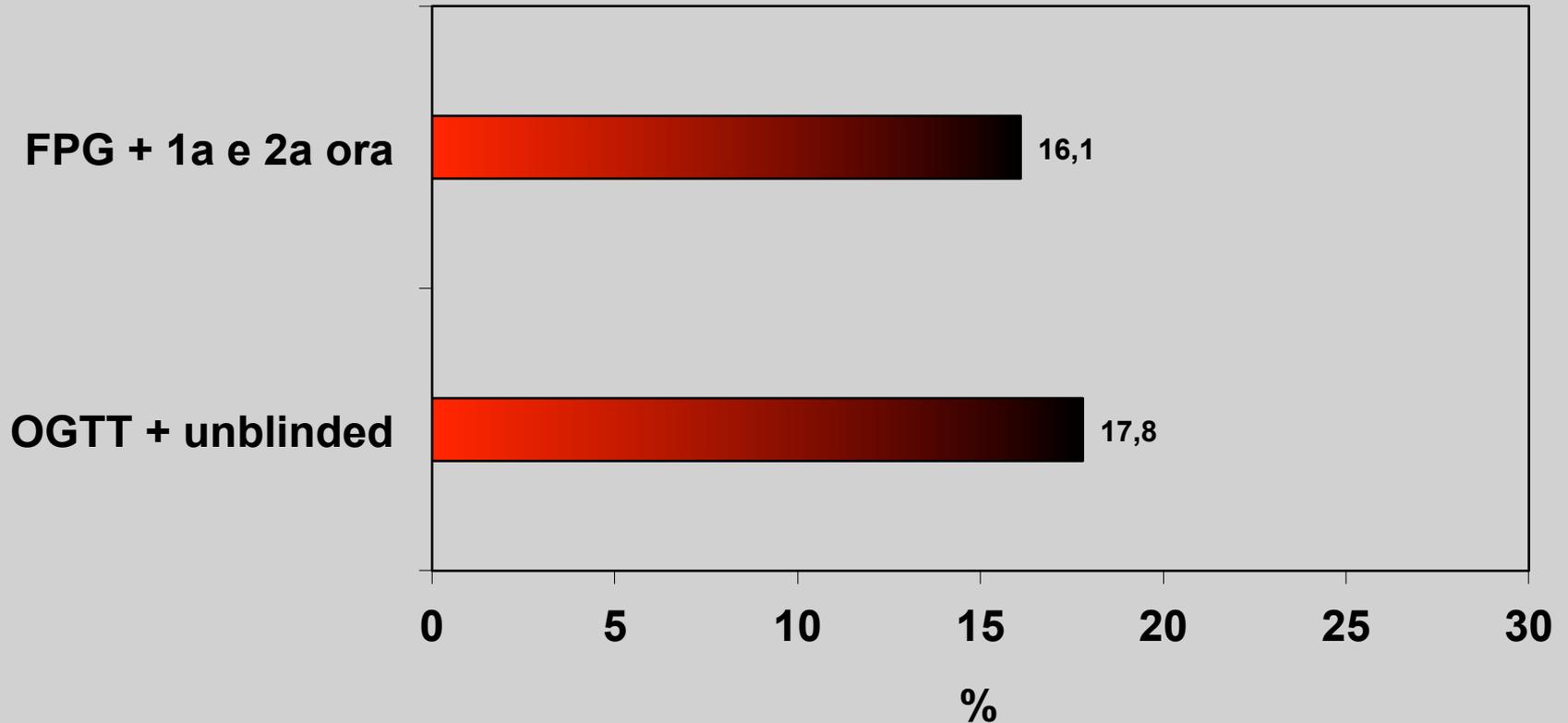
- **Aumento della prevalenza (teoricamente quasi raddoppiata)**
- **Consequente aumento dei costi**
- **Aumento dei carichi di lavoro**
- **Aumento della “medicalizzazione”**
- **Rischio di aumento di TC**



# PREVALENZA GDM CON CRITERI IADPSG



Bari,  
7-10 novembre 2013



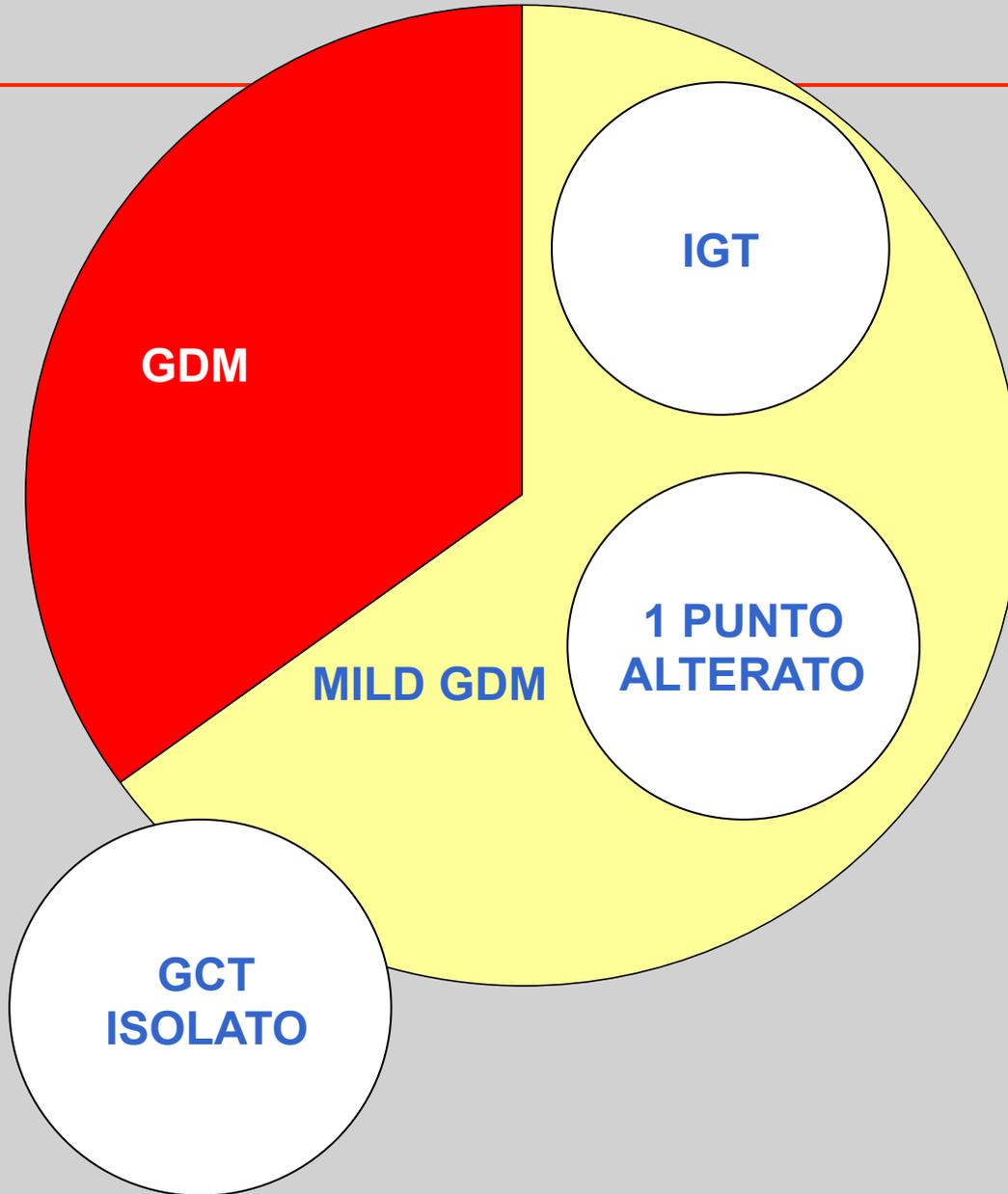
ODDS RATIO 1,50

■ ODDS RATIO 1.75

ODDS RATIO 2,00



Bari,  
7-10 novembre 2013





# GDM: PERCORSO ASSISTENZIALE



Bari,  
7-10 novembre 2013





# PERCORSO ASSISTENZIALE NEL GDM ESIGENZA DI NUOVI APPROCCI



Bari,  
7-10 novembre 2013

**Differenziare le forme di GDM diagnosticate, introducendo una **stratificazione del rischio** di outcome materno-fetale negativo:**

- **GDM a rischio basso**
- **GDM a rischio elevato**

# GDM «A BASSO RISCHIO» POSSIBILI CRITERI DI IDENTIFICAZIONE



Bari,  
7-10 novembre 2013

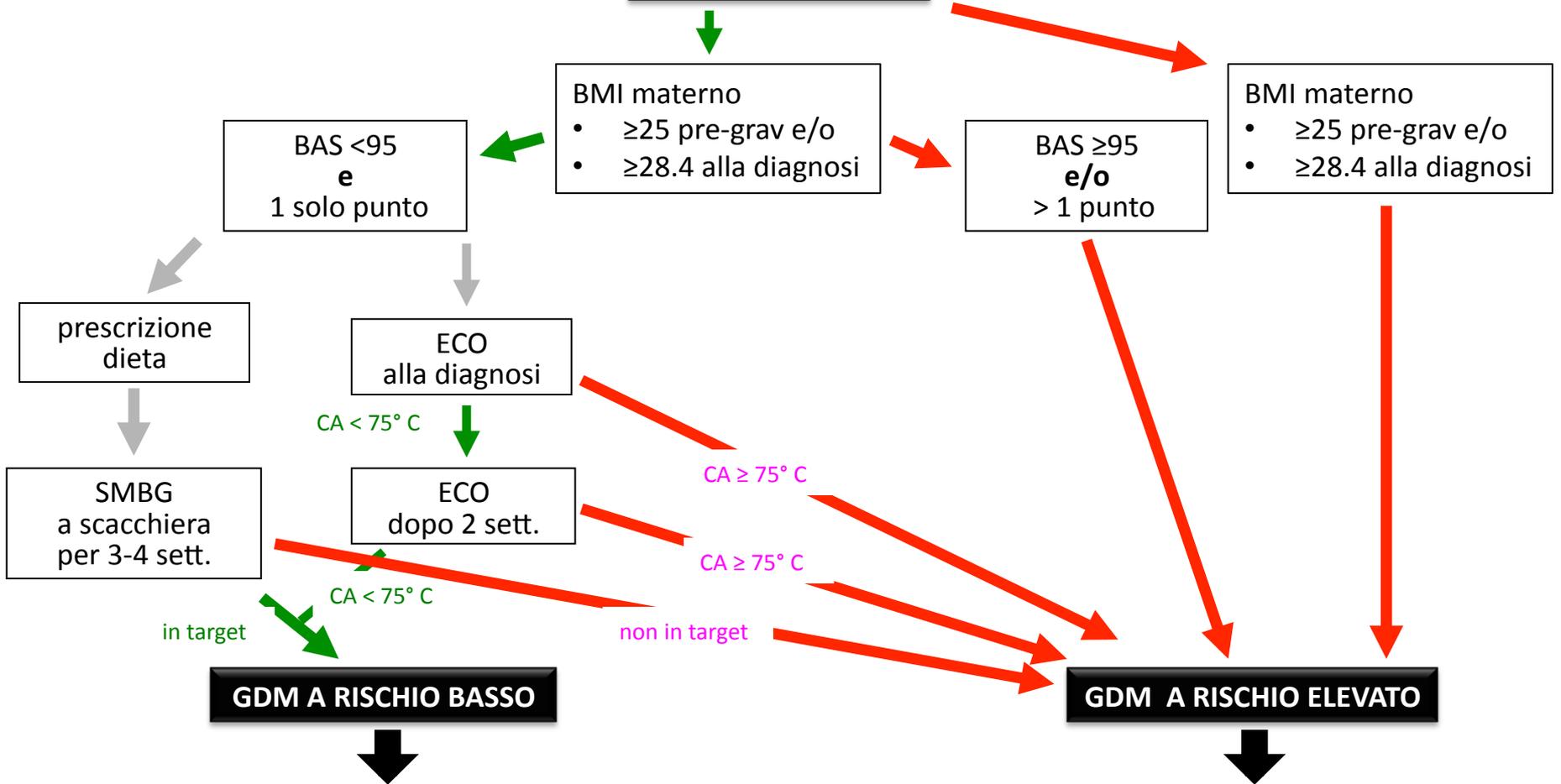
- **BMI materno**
- **Modalità di diagnosi**
  - donne con un solo punto alterato alla curva, e comunque con glicemia basale <95 mg/dL («mild» GDM di Landon)
- **Stabilità metabolica** (mantenimento del target senza insulina nelle prime 3-4 settimane dopo la diagnosi)
- Normale **crescita fetale**, definita da CA < 75° centile in 2 ECO consecutive dopo la diagnosi.

# CONCLUSIONE: POSSIBILE MODELLO ALTERNATIVO



- **Approccio differenziato in funzione di BMI materno, alterazione metabolica materna e insulinizzazione fetale**
- **Se parametri materni OK, in mancanza di evidenze ECO di accelerata crescita fetale, gestione analoga a quella precedentemente utilizzata con alterazioni minori della tolleranza glucidica:**
  - **SMBG «soft»**
  - **Visite più distanziate con glicemia capillare in ambulatorio (target più elevato)**
  - **Da valutare dosaggio HbA1c (POC?) ad ogni visita**
- **Potenziati vantaggi:**
  - **costi minori, minore medicalizzazione**

# OGTT DIAGNOSTICO PER GDM



- Gestione non necessariamente presso Centro dedicato
- Assistenza ostetrica "standard"
- Frequenza visite ogni 3 settimane, con glicemia capillare a digiuno in sede
- SMBG non intensificato (1-2 punti/die, a scacchiera), o assente nei casi più "leggeri"
- Non ecografie aggiuntive

- Gestione presso Centro dedicato
- Frequenza visite diabetologiche ogni 2 settimane, più ravvicinata vicino al termine
- Frequenza visite ostetriche ogni 2-4 settimane, più ravvicinata vicino al termine
- SMBG intensificato (4-6 punti/die),
- Ecografie ogni 2-4 settimane

grazie

