



A.S.O. "S. Croce e Carle"
Cuneo

S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo
S.S. Malattie Metaboliche e Diabetologia
S.C. Ostetricia e Ginecologia



DIABETE IN GRAVIDANZA



**Terapia insulinica multiniettiva tradizionale e
stato dell'arte su terapia non insulinica**

Relatore: G. Magro (Cuneo)

Cuneo Sabato, 30 Gennaio 2016

SEDE DI SVOLGIMENTO

Centro Incontri della Provincia

Corso Dante, 41



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA PROGRAMMAZIONE E
DELL'ORDINAMENTO DEL SISTEMA SANITARIO NAZIONALE

DIREZIONE GENERALE PER LA PROGRAMMAZIONE SANITARIA

Commissione Nazionale Diabete

Piano sulla malattia diabetica

OBIETTIVO 5

(diabete gestazionale; diabete e gravidanza)

“Nelle donne diabetiche in gravidanza raggiungere outcome materni e del bambino equivalenti a quelli delle donne non diabetiche; promuovere iniziative finalizzate alla diagnosi precoce nelle donne a rischio; assicurare la diagnosi e l’assistenza alle donne con diabete gestazionale”.



POSSIBILI COMPLICAZIONI DI UNA GRAVIDANZA CON PRE-GDM

FETALI – NEONATALI



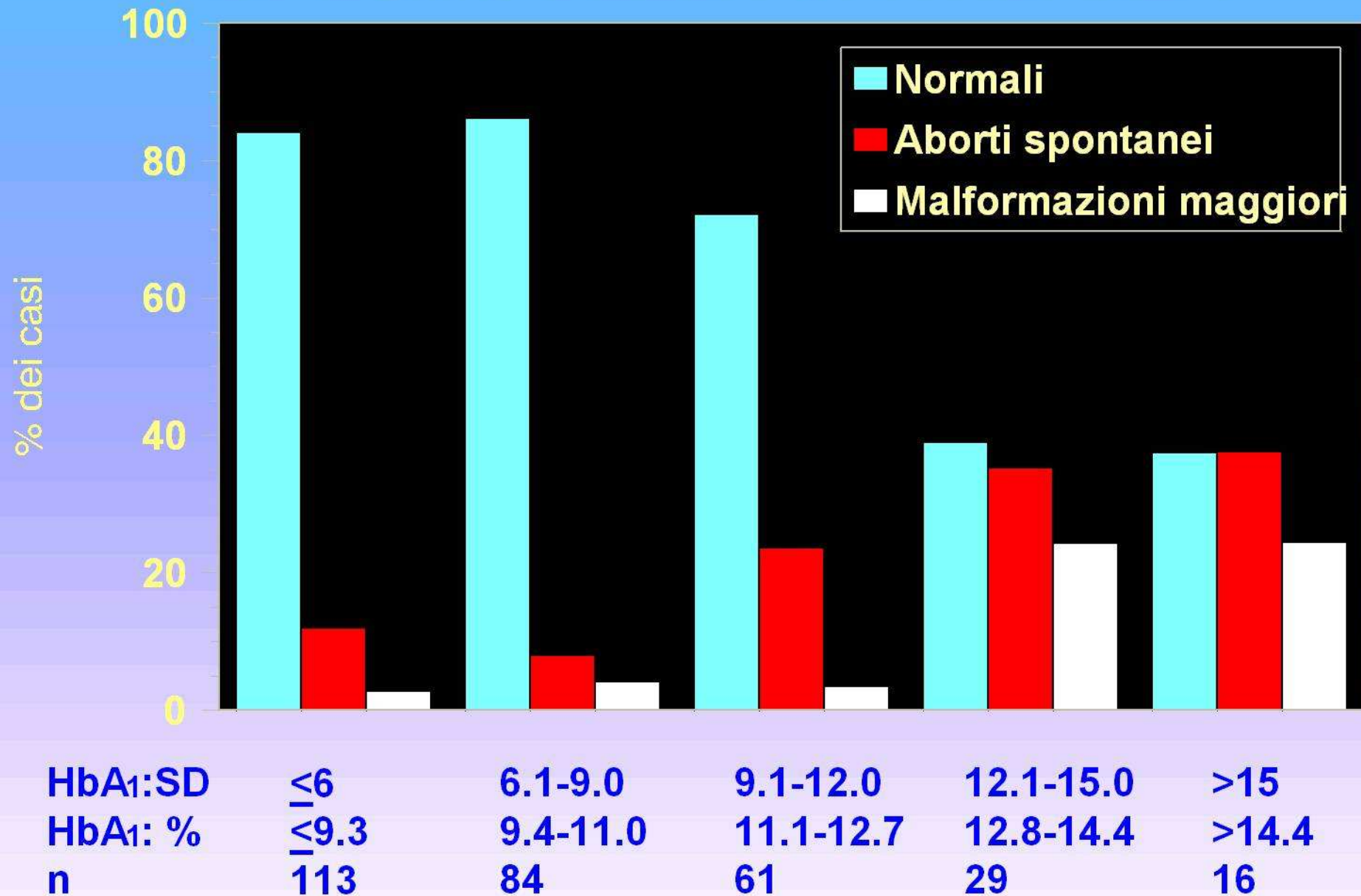
- **Malformazioni Congenite**
- **Macrosomia**
- **Ritardo di Crescita (IUGR)**
- **Ipoglicemia Neonatale**
- **ittero**
- **Policitemia**
- **Distress Respiratorio**
- **Ipocalcemia**
- **Morte endouterina**

MATERNE- OSTETRICHE



- **Aborto Spontaneo**
- **Preeclampsia-eclampsia**
(differenziare da ipertensione cronica in gravidanza)
- **Polidramnios**
- **Parto pre-termine**
- **Taglio Cesareo**

CONTROLLO METABOLICO PRECOCE ED ESITO DELLA GRAVIDANZA

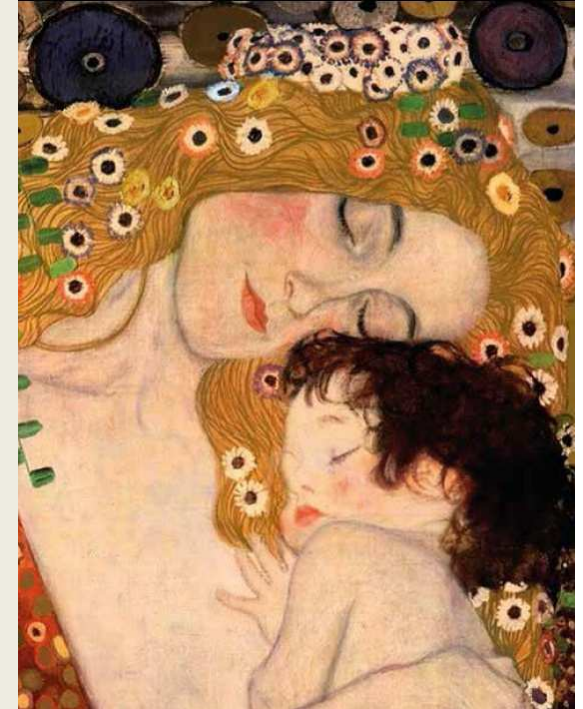




Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014



Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014



L'ottimizzazione del controllo metabolico, con il perseguimento di valori di HbA_{1c} prossimi al range di normalità, richiede solitamente l'impostazione della terapia insulinica intensiva tipo basal-bolus (sempre nel diabete pre-gestazionale tipo 1, molto spesso nel diabete pre-gestazionale tipo 2) con plurisomministrazioni sottocutanee o mediante l'utilizzo del microinfusore (CSII).

Tabella 32. Obiettivi glicemici in gravidanza (sangue capillare intero)

A digiuno	<95 mg/dl
1 ora dopo il pasto	<140 mg/dl
2 ore dopo il pasto	<120 mg/dl

130mg/dl ?

12. Management of Diabetes in Pregnancy

Diabetes Care 2015;38(Suppl. 1):S77–S79 | DOI: 10.2337/dc15-S015

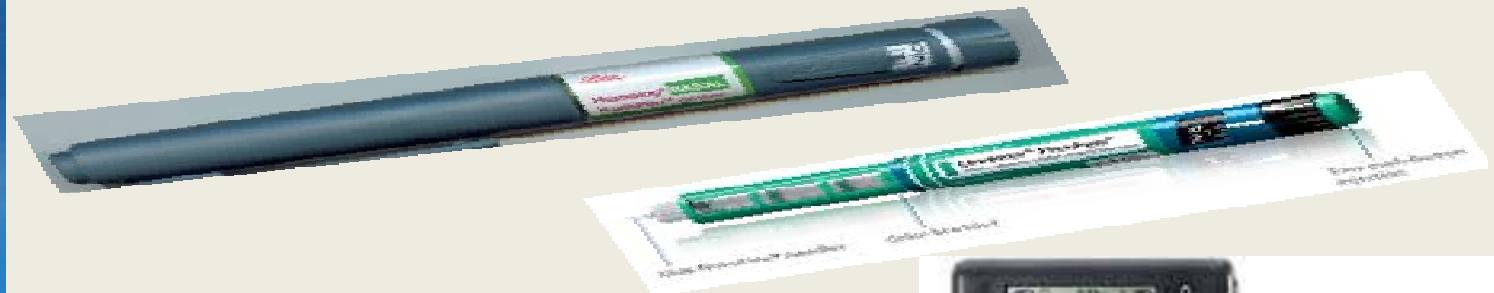
control. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommends the following targets: fasting <90 mg/dL, preprandial <105 mg/dL, 1-h postprandial <130 – 140 mg/dL, and 2-h postprandial <120 mg/dL. If women cannot achieve these targets without significant hypoglycemia, the American Diabetes Association (ADA) suggests consideration of slightly higher targets: fasting <105 mg/dL, 1-h postprandial <155 mg/dL, and 2-h postprandial <130 mg/dL. Until harmonization of these guidelines is achieved, the ADA recommends setting targets based on clinical experience, individualizing care, as needed.

- Preprandial ≤ 95 mg/dL (5.3 mmol/L) and either
- One-hour postmeal ≤ 140 mg/dL (7.8 mmol/L) or
- Two-hour postmeal ≤ 120 mg/dL (6.7 mmol/L)

For women with preexisting type 1 diabetes or type 2 diabetes who become pregnant, the following are recommended as optimal glycemic goals if they can be achieved without excessive hypoglycemia (7):

- Premeal, bedtime, and overnight glucose 60–99 mg/dL (3.3–5.4 mmol/L)
- Peak postprandial glucose 100–129 mg/dL (5.4–7.1 mmol/L)
- A1C $< 6.0\%$

TERAPIA INSULINICA





Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014



In tutte le donne con GDM o diabete tipo 2 nelle quali l'obiettivo glicemico non è raggiungibile con la sola dieta deve essere prontamente instaurata la terapia insulinica. Gli antidiabetici orali non sono attualmente raccomandati in gravidanza, in quanto non sono disponibili dati sufficienti sulla loro sicurezza sul feto.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Le donne con diabete pre-gestazionale tipo 1 devono essere trattate con plurime somministrazioni secondo schemi di terapia insulinica (basal-bolus), o con l'utilizzo del microinfusore (CSII). Anche nel diabete pre-gestazionale tipo 2 l'ottimizzazione del compenso rende generalmente necessaria l'adozione di una terapia insulinica intensiva.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Terapia ipoglicemizzante in gravidanza

- Nelle **donne con diabete gestazionale (GDM)**, dopo un iniziale periodo di sola terapia dietetica per circa 2 settimane, in caso di non raggiungimento degli obiettivi glicemici, si dovrà iniziare terapia insulinica sulla base dei profili glicemici utilizzando schemi sino a 4 iniezioni/die (circa il 70% delle donne con GDM tuttavia è trattato con sola dieta).



Quando iniziare la terapia insulinica

- Glicemia capillare a digiuno $\geq$ **90** mg/dl
(glicemia plasmatica $\geq$ 105 mg/dl)
- Glicemia capillare 1 h. post prandiale $\geq$ **120** mg/dl
(glicemia plasmatica $\geq$ 155 mg/dl)
- Glicemia capillare 2 h. post prandiale $\geq$ 120 mg/dl
(glicemia plasmatica $\geq$ 130 mg/dl)

Clinical Practice Recommendations, ADA, 2004



Terapia ipoglicemizzante in gravidanza

- **Le diabetiche di tipo 2**, sia in terapia dietetica che con ipoglicemizzanti orali, in presenza di glicemie superiori ai valori di riferimento, devono passare alla **terapia insulinica**: il passaggio andrebbe idealmente fatto in fase pre-concezionale se la gravidanza fosse, come auspicabile, programmata.
- **Le diabetiche di tipo 1** devono eventualmente passare a **terapia insulinica intensiva** (normalmente con 4 iniezioni/die o con microinfusore insulinico sc), cioè mirata al raggiungimento della normoglicemia con gli obiettivi prima ricordati.





Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014



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

Il trattamento con gli analoghi ad azione ritardata può essere preso in considerazione per l'insulinizzazione della donna in gravidanza sia per quanto riguarda detemir (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**), che glargine (**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B**), che insulina lispro protamina (**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B**).

TERAPIA INSULINICA IN GRAVIDANZA: CRITICITA'

- Accentuazione ed anticipazione dei picchi iperglicemici post-prandiali
- **Frequenza dell'ipoglicemia notturna, spesso iposintomatica.**
 - Modificazioni dietetiche
 - Adozione di schemi insulinici complessi e flessibili



TERAPIA INSULINICA IN GRAVIDANZA: CRITICITA'

Fabbisogno insulinico

Il fabbisogno insulinico giornaliero in gravidanza varia notevolmente nell'arco della gestazione (0,7 U/kg nel 1 trimestre, 0,8 U/kg nel secondo e 0,9 U/kg nel 3 trimestre).

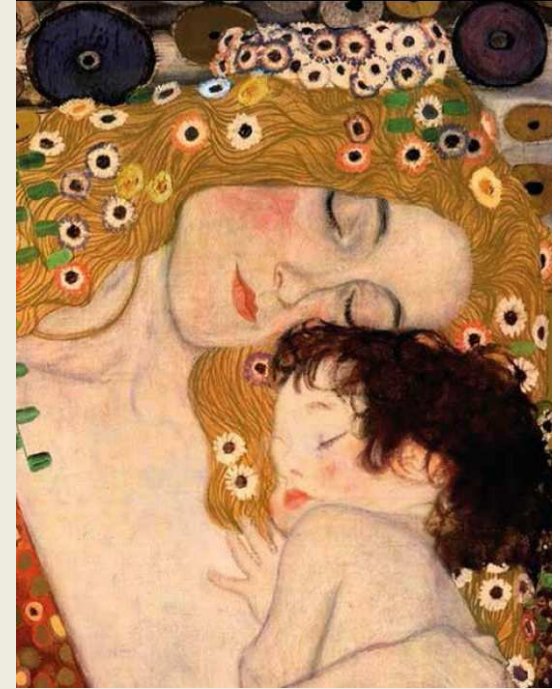
L'autocontrollo domiciliare consente di mettere in atto rapidamente le opportune variazioni della dose insulinica

Nelle donne insulino-trattate prima del concepimento è frequente riscontrare una diminuzione del fabbisogno insulinico nel primo trimestre di gestazione (10-20%); in questo periodo, il profilo glicemico risulta spesso instabile, con tendenza a frequenti ipoglicemie notturne. Successivamente, il fabbisogno aumenta progressivamente, raggiungendo un "plateau" intorno alla 36^a settimana (l'aumento complessivo può essere del 100% o maggiore); il profilo glicemico tende a stabilizzarsi con il progredire della gravidanza.





Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014



Schemi di terapia insulinica

E' necessaria l'impostazione di piani terapeutici individuali, tenendo conto dello schema in corso prima della gravidanza; una suddivisione indicativa del fabbisogno insulinico totale in gravidanza può comunque prevedere:

- insulina ad azione rapida preferenzialmente un analogo rapido 50% della dose giornaliera suddiviso in 3 boli preprandiali ($1/3 + 1/3 + 1/3$);
- insulina ad azione ritardata per l'insulinizzazione basale 50% della dose giornaliera in 1 o più somministrazioni/die in relazione alla durata d'azione e ai profili glicemici.

Monitoraggio glicemico in gravidanza

- Le donne con diabete di tipo 1 e 2 in gravidanza devono eseguire controlli glicemici capillari (**SMBG**: Self Monitoring Blood Glucose) sia pre che postprandiali (anche più di 4 determinazioni/die).
- Questi profili glicemici possono essere eseguiti sia dal personale infermieristico che dalla paziente stessa (il che è preferibile, se la donna è già in grado di eseguirlo al domicilio ed è in condizioni di poterlo fare anche durante il ricovero).
- Gli Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito consigliano inoltre il **controllo quotidiano della chetonuria** a digiuno o in caso di glicemia > 200 mg/dl.



Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

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

Il trattamento con gli analoghi ad azione ritardata può essere preso in considerazione per l'insulinizzazione della donna in gravidanza sia per quanto riguarda **detemir** (*Livello della prova II, Forza della raccomandazione B*), che **glargine** (*Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B*), che insulina lispro protamina (*Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B*).

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

L'insulina lispro protamina ottenuta dalla protaminazione dell'analogo rapido lispro presenta un profilo d'azione simile all'NPH. Al momento un solo lavoro (66) e un abstract sono stati pubblicati (67) relativi all'uso della lisproprotamina in gravide con diabete tipo 2 e GDM evidenziando una non inferiorità della molecola rispetto a NPH.



FDA: analoghi rapidi dell'insulina

- Insulin aspart-insulin aspart protamine has been assigned to pregnancy category B by the FDA.
- Insulin lispro has been assigned to pregnancy category B by the FDA



FDA: analoghi lenti dell'insulina

- FDA has approved insulin detemir (Levemir, Novo Nordisk) Pregnancy Category B classification.
- Insulin lispro-insulin lispro protamine has been assigned to pregnancy category B by the FDA. It is the drug of choice for the treatment of diabetes during pregnancy.
- Insulin glargine has been assigned to pregnancy Category C (risk cannot be ruled out) by the FDA.

Treatment With Insulin and Its Analogs in Pregnancies Complicated by Diabetes

LOIS JOVANOVIC, MD
DAVID J. PETTITT, MD

DIABETES CARE, VOLUME 30, SUPPLEMENT 2, JULY 2007

	Insulin receptor affinity	Metabolic potency	IGF-I receptor affinity	Insulin receptor off-rate (%)	Mitogenic potency (Saos/B10 cells)
Human insulin	100	100	100	100	100
B10 Asp	205 ± 20	207 ± 14	587 ± 50	14 ± 1	975 ± 173
Insulin lispro	84 ± 6	82 ± 3	156 ± 16	100 ± 11	66 ± 10
Insulin aspart	92 ± 6	101 ± 2	81 ± 9	81 ± 8	58 ± 22
Insulin glargine	86	60 ± 3	641 ± 51	152 ± 13	783 ± 13
Insulin detemir	~18–46	~27	16 ± 1	204 ± 9	~11

Data are means ± SD. Adapted from Kurtzhals et al. (43).

This review reports the literature on the safety and efficacy of insulin analogs in pregnancy and thereby enables the clinician to choose the optimal insulin treatment protocol to achieve and maintain normoglycemia throughout pregnancies complicated by diabetes.



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

Moshe Hod¹, Elisabeth R. Mathiesen^{2,3,4}, Lois Jovanović⁵, David R. McCance⁶, Marina Ivanisevic⁷, Santiago Durán-García⁸, Lise Brøndsted⁹, Avidah Nazeri⁹, and Peter Damm^{2,4,10}

Table 3. Summary of congenital malformations by randomized treatment and treatment during organogenesis for children delivered during the trial.

Group	Expert 1 classification				Expert 2 (blinded <i>post hoc</i>) classification			
	IDet (<i>n</i> = 142)		NPH (<i>n</i> = 145)		IDet (<i>n</i> = 142)		NPH (<i>n</i> = 145)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Randomized treatment								
Children with congenital malformations	8	5.6	8*	5.5	5	3.5	4*	2.8
Minor	3	2.1	7	4.8	0	0.0	1	0.7
Major	5	3.5	1	0.7	5	3.5	3	2.1
Treatment during organogenesis [†]								
Children with congenital malformations	4	4.8	11	7.1	2	2.4	6	3.9
Minor	1	1.2	8	5.2	0	0.0	0	0.0
Major	3	3.6	3	1.9	2	2.4	6	3.9

In conclusion, this randomized controlled trial has shown that IDet is well tolerated without any specific safety concerns in pregnant women with type 1 diabetes. These data should help reassure clinicians in their choice of basal insulin during pregnancy.

J Matern Fetal Neonatal Med, Early Online: 1–7 2013 Informa UK Ltd



Research Article

Comparison of Insulin Lispro Protamine Suspension with NPH Insulin in Pregnant Women with Type 2 and Gestational Diabetes Mellitus: Maternal and Perinatal Outcomes

Antonietta Colatrella,¹ Natalia Visalli,² Santina Abbruzzese,² Sergio Leotta,²
Marzia Bongiovanni,¹ and Angela Napoli¹

In conclusion, this retrospective multicenter study demonstrates that pregnancy outcome in women with type 2 and gestational diabetes mellitus treated with insulin lispro protamine suspension was similar to those of those treated with NPH insulin, except for a lower insulin requirement.

The use of insulin analogues in pregnancy

K. Lambert & R. I. G. Holt

Human Development and Health Academic Unit, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK

Excellent glycaemic control is essential in pregnancy to optimise maternal and foetal outcomes. **Insulin lispro and insulin aspart are safe** in pregnancy and may improve post-prandial glycaemic control in women with type 1 diabetes. However, a lack of data indicating improved foetal outcomes would suggest that there **is no imperative** to switch to a short-acting analogue where the woman's diabetes is well controlled with human insulin. **There are no reports of the use of insulin glulisine in pregnancy.** Most studies of insulin **glargine** in pregnancy are small, retrospective and include women with pre-existing diabetes and gestational diabetes. **It seems reasonable to continue insulin glargine if required to achieve excellent glycaemic control.** A head-to-head comparison between **insulin detemir** and **NPH insulin** in women with type 1 diabetes showed that **while foetal outcomes did not differ**, fasting plasma glucose improved with insulin detemir without an increased incidence of hypoglycaemia. **The greater evidence base supports the use of insulin detemir as the first line long-acting analogue in pregnancy but the lack of definitive foetal benefits means that there is no strong need to switch a woman who is well controlled on NPH insulin.**



Tresiba® Insulin degludec.



- **Fertility, pregnancy and lactation:** There is no clinical experience with use of TresibaR in pregnant women and during breast feeding.



Tresiba® FlexTouch® 100 E/ml © DLI A/S

Toujeo RCP



Fertilità, gravidanza e allattamento

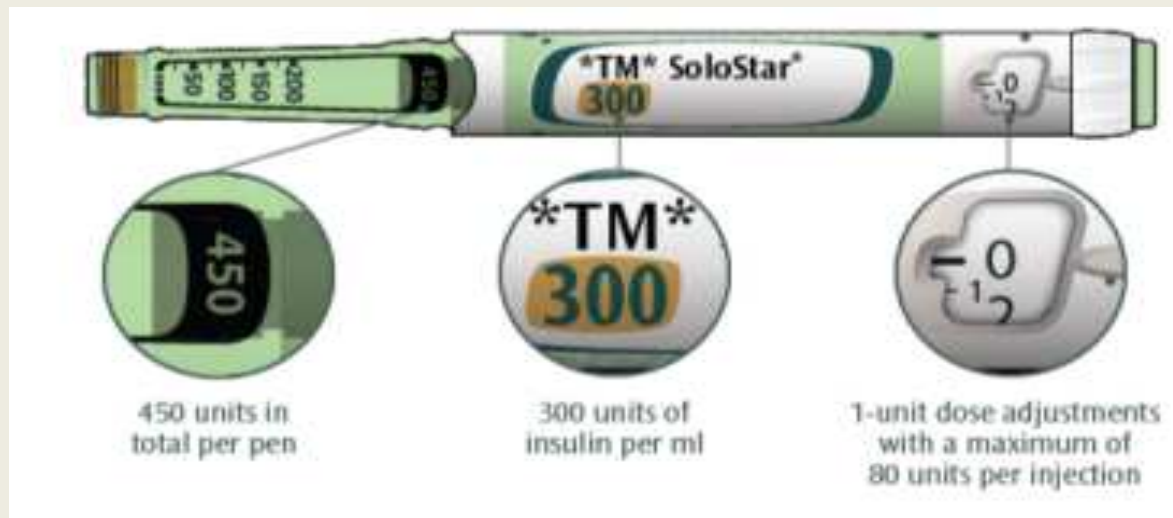
Gravidanza

Non esiste esperienza clinica sull'uso di Toujeo in donne in gravidanza.

Per l'insulina glargine non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte nel corso di studi clinici controllati. Un ampio numero di dati in donne in gravidanza (più di 1.000 gravidanze esposte con un medicinale contenente insulina glargine 100 unità/ml) indica che l'insulina glargine non causa effetti avversi specifici sulla gravidanza né specifiche malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

I dati sugli animali non mostrano una tossicità riproduttiva.

L'uso di Toujeo durante la gravidanza può essere considerato, se necessario.



Standard italiani
per la cura del diabete mellito
2014

*Esistono ormai numerosi dati in letteratura sulla sicurezza ed efficacia di alcuni ipoglicemizzanti orali nella cura del GDM, in particolare **della glibenclamide e della metformina, al punto che il loro uso viene raccomandato, pur con qualche distinguo, da diverse linee-guida** (canadese, inglese, scozzese e IDF) o da società medico-scientifiche, come l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).*

La metformina è il farmaco che mostra le prospettive migliori di impiego in gravidanza, e un trial clinico randomizzato australiano ne ha confermato la sicurezza fetale nel follow-up a 2 anni dal parto.

Obesita' gioca un ruolo importante sulla macrosomia fetale

Il 21% dei neonati LGA lo sono per sovrappeso/obesita' materna

La combinazione di obesita' e GDM comporta il 23.3% dei neonati LGA

Il 76% delle donne con GDM sono sovrappeso o obese.





METFORMINA

farmaco ideale?

- Sopprime la gluconeogenesi epatica e aumenta l'uptake di glucosio periferico.
- Migliora la sensibilità insulinica
- Non è associata ad incremento ponderale
- Non dà ipoglicemia
- *Attraversa la placenta e potrebbe interferire sulla fisiologia fetale*

METFORMINA IN UTERO PUO' MIGLIORARE
LA SENSIBILITA' INSULINICA DEL FETO
CON UN PATTERN DI CRESCITA PIU' SANO,
PIU' GRASSO SOTTOCUTANEO E MENO
GRASSO ECTOPICO?



MIG-TRIAL: CONCLUSIONI

In women with gestational diabetes mellitus, metformin (alone or with supplemental insulin) is not associated with increased perinatal complications as compared with insulin. The women preferred metformin to insulin treatment.

OPEN ACCESS Freely available online



Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis

Juan Gui, Qing Liu, Ling Feng*

Department of Obstetrics and Gynecology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China

RISULTATI SU 1270 casi

Con metformina:

- 1) incremento ponderale inferiore $p=0.003$
- 2) epoca del parto inferiore $p=0.02$ (incidenza di parto pretermine ($<37a$) maggiore: OR 1.74)
- 3) ipertensione indotta da gravidanza inferiore $p=0.02$

La metformina e' paragonabile all'insulina nel controllo glicemico e outcome neonatale.

2013 May 27;8(5):e64585 Print 2013.

Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs

Genxia Li · Shujun Zhao · Shihong Cui ·
Lei Li · Yajuan Xu · Yuanyuan Li

Accepted: 2
December 2014

RESULTS 11 Studies (su 2108) → 2712 pts di cui 1354 Metformina e 1358 insulina
NO significant difference in HbA1c levels ($P = 0.37$), FPG ($P = 0.66$), preeclampsia ($P = 0.26$)

Reduced results in the metformin group PIH rate ($RR = 0.53$, 95 % CI 0.31–0.90, $P = 0.02$), average weight gains ($MD = -1.28$, 95 % CI -1.54 to -1.01, $P = 0.0001$), and average gestational ages at delivery ($MD = 0.94$, 95 % CI -0.21 to -0.01, $P = 0.03$). Neonatal outcomes metformin presented significantly lower average birth weights ($MD = -44.35$, 95 % CI -85.79 to -2.90, $P = 0.04$), hypoglycemia ($RR = 0.69$, 95 % CI 0.55–0.87, $P = 0.001$) and neonatal intensive care unit (NICU) ($RR = 0.82$, 95 % CI 0.67–0.99, $P = 0.04$).

Conclusion Metformin can significantly reduce several adverse maternal and neonatal outcomes including PIH rate, incidence of hypoglycemia and NICU, thus it may be an effective and safe alternative or additional treatment to insulin for GDM women. However, potential risk of metformin in the management of GDM is worthy further investigations



Contents available at ScienceDirect

Diabetes Research and Clinical Practice

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres



International
Diabetes
Federation



Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country. A randomized control trial



Table 2 – Maternal outcomes.

Parameters	Metformin alone n = 43 (%)/mean ± SD	Metformin + Insulin n = 32 (%)/mean ± SD	Insulin alone n = 75 (%)/mean ± SD	P-value
Maternal Hypertensive complications in Pregnancy (%)				
Pregnancy induced hypertension	8 (18.6)	3 (9.4)	18 (24)	0.435
	8 (18.6)	3 (9.4)	18 (24)	0.696
				0.081
Preeclampsia	0 (0)	1 (3.1)	6 (8)	=
	0 (0)	1 (3.1)	6 (8)	=
				0.666
Obstetric outcomes (Mean ± SD)				
Gestational age at enrolment weeks	29.9 ± 1.1	29.7 ± 1.6	29.2 ± 1.5	0.493
	29.9 ± 1.1	29.7 ± 1.6	29.2 ± 1.5	0.357
				0.154
Gestational age at delivery weeks	37.4 ± 1.6	37.2 ± 1.2	37.8 ± 1	0.491
	37.4 ± 1.6	37.2 ± 1.2	37.8 ± 1	0.518
				0.092
Labor outcomes				
Normal vaginal delivery	25 (58.1)	13 (40.6)	37 (49.3)	0.134
	25 (58.1)	13 (40.6)	37 (49.3)	0.357
				0.408
Induced labor	10 (23.3)	10 (31.3)	14 (18.7)	0.439
	10 (23.3)	10 (31.3)	14 (18.7)	0.551
				0.153
LSCS	18 (41.9)	18 (56.3)	38 (50.7)	0.218
	18 (41.9)	18 (56.3)	38 (50.7)	0.357
				0.597

Jahanara Ainuddin^{a,*}, Nasim Karim^b, Anjum Ara Hasan^c,
Sanower Ali Naqvi^d

In summary metformin treatment in gestational diabetes had advantages of less maternal weight gain, no risk of maternal hypoglycemia, cost effective oral therapy with good compliance and acceptability of treatment. There were fewer neonatal complications with less hypoglycemia and NICU admissions. These findings are important for designing future multicenter studies with bigger sample size as metformin is not yet licensed for use in pregnancy.

Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis *BMJ* 2015

(Published 21 January 2015) *BMJ* 2015;350:h102 Montserrat Balsells, Apolonia García-Patterson et al.

- Our meta-analysis confirms the results of Gui et al (MIGTRIAL) and adds a **lower total maternal weight gain and a lower occurrence of severe neonatal hypoglycaemia in the metformin group.**
- **Conclusions** At short term, in women with gestational diabetes requiring drug treatment, glibenclamide is clearly inferior to both insulin and metformin, while metformin (plus insulin when required) performs slightly better than insulin. According to these results, glibenclamide should not be used for the treatment of women with gestational diabetes if insulin or metformin is available.



Use of antidiabetic agents in the treatment of gestational diabetes mellitus in Germany, 2008–2012

1

Christina Heilmaier, Christian Thielscher, May Ziller, Verena Altmann and Karel Kostev

J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 40, No. 6: 1592–1597, June 2

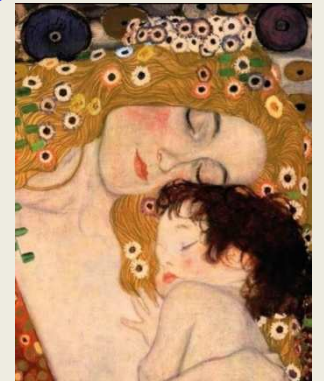
6516 donne da 32 centri dal 2008 al 2012

The proportion of women **receiving metformin prescriptions** increased from **1.6%** in 2008 to **5.3%** in 2012 ($P < 0.001$).

At the same time, the proportion of insulin-treated women grew from 20.4% in 2008 to 26.4% in 2012 ($P < 0.001$)

The prescription of sulfonylurea remained stable 0.2% of the sample.

Within the metformin treatment arm, it was noted that 48.7% of patients required additional insulin in 2008 while in 2012 only 27.2% of women needed supplemental agents for metformin ($P < 0.001$)



Use of antidiabetic agents in the treatment of gestational diabetes mellitus in Germany, 2008–2012

2

Christina Heilmaier, Christian Thielscher, May Ziller, Verena Altmann and Karel Kostev

J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 40, No. 6: 1592–1597, June 2014

In summary, our study was the first that confirmed in a large study cohort that GDM is increasingly treated with antidiabetic agents and that metformin is increasingly seen as an effective and safe agent for this purpose.

Although the initial long-term results are encouraging regarding the use of metformin in pregnancy, it will be the task of future follow-up studies to assess the possible differences in childhood between children exposed to metformin and those exposed to insulin in utero, which might lead to further changes in prescription manner in GDM.



Pharm Pract (Granada). 2014 Oct-Dec; 12(4): 528.

Review of metformin and glyburide in the management of gestational diabetes

Dana G. Carroll (United States).

Objective: to assess the efficacy and safety of oral agents for treatment of gestational diabetes.

Results **NO significant differences in preterm deliveries**, delivery modes, macrosomia, and birth weights and LGA with glyburide vs insulin.

HIGHER NICU admissions, hypoglycemia and respiratory distress in babies whose mothers were treated with **glyburide** versus insulin.



For the studies comparing metformin to insulin, NO significant differences for birth weight, gestational age, delivery mode, prematurity and perinatal deaths. Women taking metformin may require supplemental insulin more frequently than those taking glyburide.

Conclusion: Glyburide and metformin appear to be safe and effective to manage patients with gestational diabetes who prefer to not utilize insulin or who cannot afford insulin therapy.



TRIAL IN CORSO (United Kingdom)

Metformin in Obese nondiabetic Pregnant

Women (MOP) trial *When all deaths in women during pregnancy are analysed, obesity comes out as the most common risk factor. Babies of obese mothers are more than 3 times as likely to need admission to the Neonatal Intensive Care Unit.*

Metformina in gravidanza in donne obese
NON diabetiche

2178 donne obese

OUTCOME: birth weight centile

This study is ongoing, but not recruiting participants.

OTTOBRE 2015

TRIAL IN CORSO (Canada)

Metformin in women with Type 2 Diabetes in Pregnancy (MiTy) trial

Insulin is the standard treatment for the management of type 2 diabetes in pregnancy, however despite treatment with insulin, these women continue to face increased rates of adverse maternal and fetal outcomes. **The investigators hypothesize that metformin use, in addition to treatment with insulin, will help with blood sugar control, lower the dose of insulin needed, lower weight gain, and improve baby outcomes**

The investigators believe that neither metformin alone nor insulin alone will effectively treat this population, and therefore our design, which includes **the addition of metformin to insulin**, will be the most relevant to our patients.

500 donne con diabete di tipo 2 in gravidanza: metformina + terapia insulinica usuale OUTCOME composito

DICEMBRE 2016

Metformina in gravidanza

I DATI DELLA LETTERATURA al 2015 SONO FAVOREVOLI SU EFFICACIA E SICUREZZA: SIMILE IL COMPENSO GLICEMICO, MINORE INCREMENTO PONDERALE, meno LGA

NON EMERGONO DATI DI TERATOGENICITA'

Gli studi che inizialmente avevano riportato aumentata incidenza di PARTO PRE-TERMINE non paiono confermati

POSIZIONI UFFICIALI Internazionali

FDA Teratogenic Effects: Pregnancy Category B

ACOG (2013) *glyburide or metformin “can be considered” to lower blood glucose levels.*

IDF (2014) Insulin has been, and is likely to remain, the treatment of choice but there is now adequate evidence to consider the use of metformin and glibenclamide (glyburide) as treatment options for women who have been informed of the possible risks.

CDA (2014) *For women who are nonadherent to or who refuse insulin, glyburide [Grade B, Level 2] or metformin [Grade B, Level 2] may be used as alternative agents for glycemic control. Use of oral agents in pregnancy is off-label and should be discussed with the patient [Grade D, Consensus]*

Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period

NICE guideline

Published: 25 February 2015

nice.org.uk/guidance/ng3



A tale riguardo, le linee guida NICE suggeriscono di iniziare la terapia con metformina dopo 1 o 2 settimane di terapia nutrizionale, se questa non si è rivelata efficace. Consigliano, inoltre, di tenere in considerazione anche la terapia con glibenclamide, se gli obiettivi glicemici non vengono raggiunti e di passare alla terapia insulinica se la glicemia a digiuno è superiore a 126 mg/dl.





Si puo' iniziare ad usare la metformina di propria iniziativa in casi particolari?

Quali criteri adottare/ condividere?

Utile un protocollo condiviso a livello Regionale? A livello Nazionale?





DIPARTIMENTO DELLA PROGRAMMAZIONE E
DELL'ORDINAMENTO DEL SISTEMA SANITARIO NAZIONALE
DIREZIONE GENERALE PER LA PROGRAMMAZIONE SANITARIA

Commissione Nazionale Diabete

Piano sulla malattia diabetica

Indirizzi strategici

- promozione di counselling pre-gravidanza e ottimizzazione del controllo del diabete per tutte le donne con diabete prima, durante e dopo la gravidanza;

Linee di indirizzo prioritarie

- assicurare che la donna diabetica in giovane età abbia accesso al counselling prima della gravidanza e ottimizzare il controllo del diabete prima e durante la gravidanza;
- promuovere la programmazione della gravidanza nelle donne diabetiche;





**Formazione degli operatori sanitari
per la realizzazione
di programmi educativi individuali o residenziali di gruppo
che aiutino la donna con diabete in tutto il percorso,
dalla educazione ad una sessualità consapevole e sicura,
alla costruzione di un buon progetto di maternità
fino alla nascita del figlio**



Scuola Permanente di Formazione Continua AMD





Grazie!!!





Neonati



I bambini esposti al diabete *in utero* hanno un'aumentata incidenza di obesita' infantile e diabete

I bambini nati LGA da donne con diabete, hanno un'aumentata insulino-resistenza se paragonati a bambini nati di peso appropriato per l'epoca gestazionale.

Insulino-resistenza  **cambiamenti epigenetici**  **alterazioni a lungo termine sulla distribuzione del tessuto adiposo e stato metabolico (?)**