

PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

*Cicogne in missione: l'attesa è
"dolce", ma con il tempo...in range*

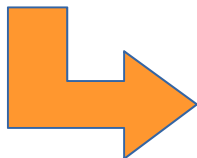
*Dott.ssa Elisa Marinazzo
Diabetologia ASL TO4*

PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

Gravidanza nelle donne affette da diabete mellito tipo 1 complicata da aumentato rischio di complicanze:

- ostetriche (preeclampsia, parto pretermine, parto operativo con TC)
- fetali (malformazioni, morte intrauterina)
- neonatali (LGA, ipoglicemia, ricovero in NICU, morte)



un buon controllo glicemico migliora gli outcome neonatali e materni

Jovanovic L, Druzin M, Peterson CM: Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin-dependent diabetic women as compared with normal control subjects. Am J Med 1981;71:921-927.

Persson M, Norman M, Hanson U: Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a large, populationbased study. Diabetes Care 2009;32:2005-2009.

Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, et al.: Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, populationbased study. Diabetes Care 2004;27:2819-2823.

Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, et al.: Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. BMJ 2006;333: 177.

PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

Quali obiettivi glicemici?

Gli obiettivi glicemici da raggiungere durante la gravidanza in donne con diabete gestazionale sono i seguenti se compatibili con un adeguato accrescimento fetale ed un rischio non aumentato di ipoglicemia:

- ≤ 90 mg/dl a digiuno;
- ≤ 130 mg/dl un'ora dopo i pasti;
- ≤ 120 mg/dl 2 ore dopo i pasti.

Il dosaggio dell'HbA1c, con una metodica standardizzata IFCC, deve essere prescritto alla prima visita in gravidanza e ripetuto ogni 1-2 mesi, con l'obiettivo di raggiungere valori <42 mmol/mol ($<6,0\%$) durante la gravidanza, limitando per quanto possibile le ipoglicemie. **VB**

STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO

2018

PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

Limiti della HbA1c in gravidanza

- alternato turn over dei GR
- variazioni nelle concentrazioni delle proteine
- deficit di ferro (ed eventuale supplementazione)
- non adatta a riflettere il compenso in rapido cambiamento (rispecchia ultimi 2-3 mesi)

Among pregnancies with type 1 diabetes, Murphy found an even larger decrease in HbA1c of 1% (11 mmol/mol) from the first trimester to the second trimester without a detectable improvement in selfmonitored glucose levels, which indicated that **HbA1c may inappropriately assess glycemic control during pregnancy**

Murphy HR. Intensive glycaemic treatment during type 1 diabetes pregnancy: a story of (mostly) sweet success! *Diabetes Care*. 2018;41(8):1563-1571.

PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

Quali obiettivi glicemici?

STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO

2018

Gli obiettivi glicemici da raggiungere durante la gravidanza in donne con diabete gestazionale sono i seguenti se compatibili con un adeguato accrescimento fetale ed un rischio non aumentato di ipoglicemia:

- ≤ 90 mg/dl a digiuno;
- ≤ 130 mg/dl un'ora dopo i pasti;
- ≤ 120 mg/dl 2 ore dopo i pasti.

Il dosaggio dell'HbA1c, con una metodica standardizzata IFCC, deve essere prescritto alla prima visita in gravidanza e ripetuto ogni 1-2 mesi, con l'obiettivo di raggiungere valori <42 mmol/mol ($<6,0\%$) durante la gravidanza, limitando per quanto possibile le ipoglicemie. **VI B**

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**

PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

Complessità nell'aggiustamento
della posologia insulinica

Assorbimento insulina
molto variabile di giorno
in giorno

**OBIETTIVI GLICEMICI
MOLTO DIFFICILI DA
OTTENERE**

Variazioni nella
sensibilità insulinica

Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study

Helen R. Murphy^{1,2} · Ruth Bell³ · Cher Cartwright⁴ · Paula Curnow⁴ ·
Michael Maresh⁵ · Margery Morgan⁶ · Catherine Sylvester⁴ · Bob Young⁴ ·
Nick Lewis-Barned⁷

Diabetologia (2017) 60:1668–1677

Nationwide UK data confirm that **only 15%** of pregnant women achieve target glycated haemoglobin (HbA1c) levels during early pregnancy and that despite intensive support (2-weekly antenatal clinics and frequent between clinic contacts), **only 40%** of women with type 1 diabetes achieve target HbA1c levels after **24 weeks'** gestation

Furthermore, as women strive for optimal glucose control, the rates of **severe hypoglycaemia**, particularly during early pregnancy, are **five times** higher than in non-pregnant women.

PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

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

Lancet 2017; 390: 2347–59

1° studio RCT multicentrico su uso del CGM in donne con DM tipo 1 (MDI o CSII)

- 1 braccio in programmazione gravidanza, 1 in gravidanza entro I trimestre
 - run-in con CGM retrospettivo
 - randomizzazione a rt-CGM (+SMBG) o solo SMBG
 - fornito algoritmo di titolazione con target glicemico range 63-140 mg/dl e HbA1c <6,5% (7% in fase di programmazione gravidanza)
 - outcome primario: differenza nella variazione di HbA1c dalla randomizzazione alla 34^a WW (o dalla randomizzazione alla 24^a WW o al concepimento nel trial in programmazione)
 - outcome secondari: TIR, TAR, TBR (range 63-140 mg/dl), episodi di ipoglicemia, variabilità glicemica; outcome materni; outcome fetali
-

PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

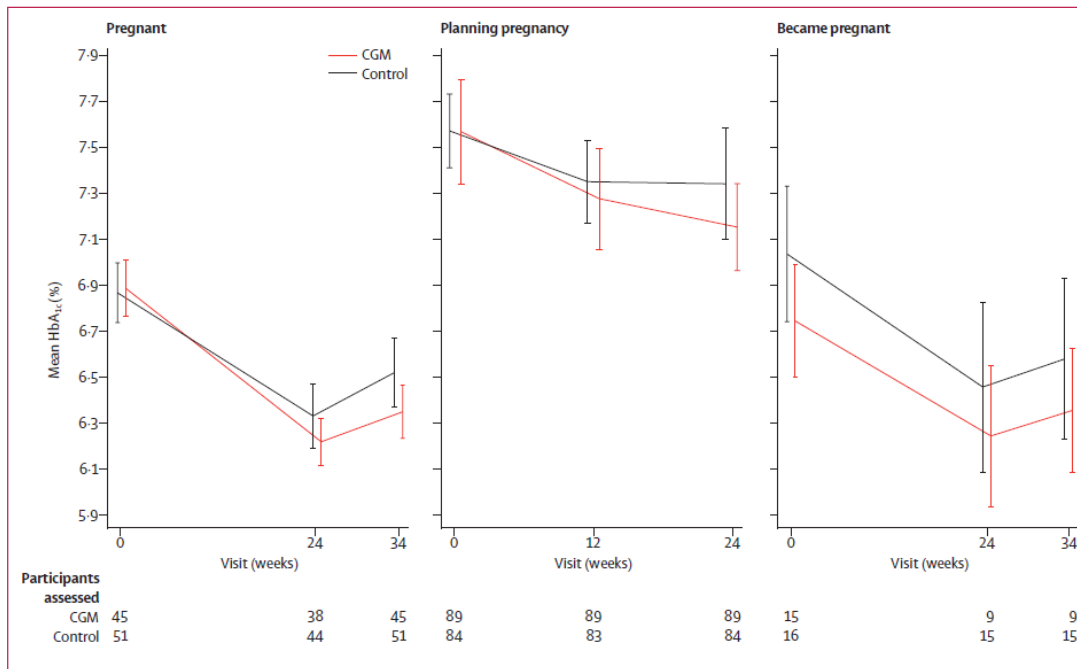


Figure 2: Primary glycaemic outcome showing participants' HbA_{1c} levels according to pregnancy status

Piccola ma significativa differenza nella variazione di glicata a 34 WW (-0,19%) a favore del gruppo CGM
 Nel trial di programmazione differenza simile ma IC ampio

	CGM	Control	p value
Baseline	6.83% (0.67)	6.95% (0.66)	..
24 weeks' gestation	6.23% (0.53)	6.40% (0.68)	..
Change from baseline to 24 weeks	-0.67 (0.58)	-0.52 (0.55)	0.0374
34 weeks' gestation	6.35% (0.57)	6.53% (0.70)	..
Change from baseline to 34 weeks	-0.54 (0.62)	-0.35 (0.65)	0.0372
Achieved HbA _{1c} ≤ 6.5% (48 mmol/mol) at 34 weeks	63/95 (66%)	48/92 (52%)	0.0601

PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

	Baseline		34 weeks' gestation		p value*
	CGM	Control	CGM	Control	
Direct CGM measures†					
Hours per week‡	158 (143–168)	150 (139–165)	159 (143–177)	156 (143–166)	..
Glucose	7.3 (1.2)	7.6 (1.1)	6.7 (0.9)	7.0 (1.1)	0.14
Time in target	52% (13)	52% (14)	68% (13)	61% (15)	0.0034
Time >7.8 mmol/L	39% (28–49)	40% (32–51)	27% (19–37)	32% (25–39)	0.0279
High blood glucose index	4.2 (2.3–6.2)	4.6 (2.8–6.7)	1.8 (1.1–2.8)	2.3 (1.5–3.4)	0.067
Time <3.5 mmol/L	8% (4–14)	6% (3–11)	3% (1–6)	4% (2–8)	0.10
Low blood glucose index	2.8 (1.6–4.6)	2.4 (1.5–3.6)	1.7 (1.1–2.8)	2.1 (1.4–2.8)	0.18
Hypoglycaemia§	0.8 (0.6–1.0)	0.7 (0.4–0.9)	0.5 (0.3–0.8)	0.5 (0.3–0.8)	0.73
Glucose variability measures					
Coefficient of variation	42% (38–47)	42% (36–47)	32% (28–37)	34% (29–39)	0.058
SD (mmol/L)	3.1 (2.6–3.6)	3.1 (2.6–3.8)	2.2 (1.8–2.5)	2.4 (2.0–2.8)	0.0359
Mean amplitude of glucose excursion (mmol/L)	6.0 (5.1–7.1)	6.4 (5.5–7.8)	4.2 (3.5–4.9)	4.6 (3.9–6.0)	0.0455
Rate of change mmol/L per h	2.15 (1.88–2.52)	2.17 (1.89–2.46)	2.02 (1.70–2.26)	1.63 (1.31–1.96)	<0.0001
Severe hypoglycaemia¶					
Number of women	7 (7%)	4 (4%)	11 (11%)	12 (12%)	1.0
Number of episodes‡	11	5	18	21	..
Diabetic ketoacidosis during study	2 (2%)	2 (2%)	1.0
Changed to insulin pump during study	1 (1%)	3 (3%)	0.62
Total insulin dose (U/kg per day)	0.69 (0.25)	0.76 (0.31)	0.99 (0.41)	1.07 (0.42)	0.14

PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

	CGM	Control	p value
Maternal outcomes			
Number assessed	100	102	..
Hypertensive disorders	18 (18%)	28 (27%)	0.13
Worsening chronic	2 (2%)	4 (4%)	0.68
Gestational	8 (8%)	9 (9%)	1.0
Pre-eclampsia	9 (9%)	18 (18%)	0.10
Caesarean section	63 (63%)	74 (73%)	0.18
Maternal weight gain (kg)*			
Entry to 34 weeks	13.1 (9.9-16.6)	13.7 (10.9-17.6)	0.22
From 16 to 34 weeks	8.9 (6.6-11.3)	9.7 (8.3-11.8)	0.09
Maternal length of stay (days)	3.5 (2.6-5.3)	4.2 (2.9-6.8)	0.10

Nessuna differenza significativa negli outcome materni

Nel gruppo CGM
 - riduzione neonati LGA
 - riduzione ipoglicemia grave
 - riduzione NICU

Neonatal outcomes			
Number assessed	105	106	..
Pregnancy loss <20 weeks	5 (5%)	4 (4%)	1.0
Stillbirth	0	1	..
Termination	0	1	..
Congenital anomaly†	2	3	..
Preterm births			
Number assessed	100	102	..
Preterm <37 weeks	38 (38%)	43 (42%)	0.57
Early preterm <34 weeks	5 (5%)	11 (11%)	0.19
Gestational age at delivery‡	37.4 (36.7-38.1)	37.3 (36.0-38.0)	0.50
Birthweight			
Number assessed	100	100	..
Birthweight (g)	3545.4 (649.0)	3582.7(777.0)	0.37
Median customised centile§	92 (68-99)	96 (84-100)	0.0489
Small for gestational age (<10th centile)	2 (2%)	2 (2%)	1.0
Large for gestational age (>90th centile)	53 (53%)	69 (69%)	0.0210
Extremely large for gestational age (>97.7th centile)	36 (36%)	44 (44%)	0.31
Macrosomia (≥4000 g)	23 (23%)	27 (27%)	0.62
Neonatal complications			
Number assessed	100	100	..
Birth injury	1 (1%)	0	1.0
Shoulder dystocia	1 (1%)	0	1.0
Neonatal hypoglycaemia requiring intravenous dextrose	15 (15%)	28 (28%)	0.0250
Hyperbilirubinaemia	25 (25%)	31 (31%)	0.43
Respiratory distress	0 (0%)	0 (0%)	1.0
High-level neonatal care (NICU) >24 h	27 (27%)	43 (43%)	0.0157
Infant length of hospital stay	3.1 (2.1-5.7)	4.0 (2.4-7.0)	0.0091
Composite neonatal outcome¶	45 (42.9%)	56 (52.8%)	0.17

PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range

Diabetes Care 2019;42:1593–1603 | <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>

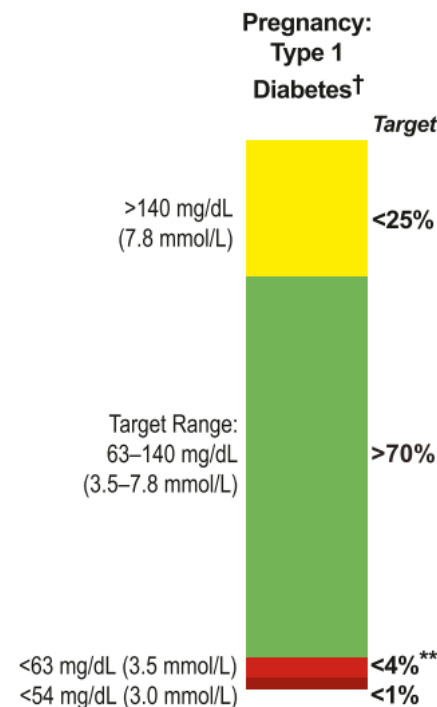


Table 4—Guidance on targets for assessment of glycemic control during pregnancy

Diabetes group	TIR		TBR		TAR	
	% of readings; time per day	Target range	% of readings; time per day	Below target level	% of readings; time per day	Above target level
Pregnancy, type 1§	>70%; >16 h, 48 min	63–140 mg/dL† (3.5–7.8 mmol/L†)	<4%; <1 h <1%; <15 min	<63 mg/dL† (<3.5 mmol/L†) <54 mg/dL (<3.0 mmol/L)	<25%; <6 h	>140 mg/dL (>7.8 mmol/L)

PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

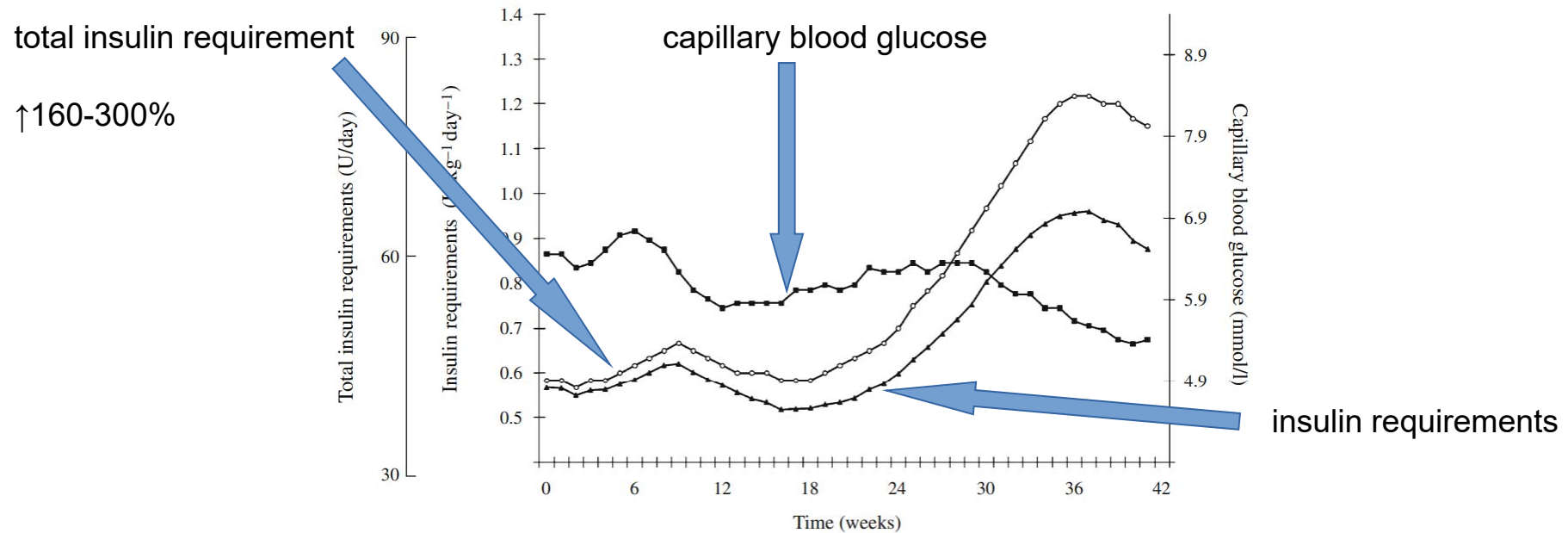
SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

Garcia-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R.

Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction.

Diabetologia 2010; 53: 446–51

Donne con HbA1c
preconcepimento <6%,
sia MDI sia CSII



PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

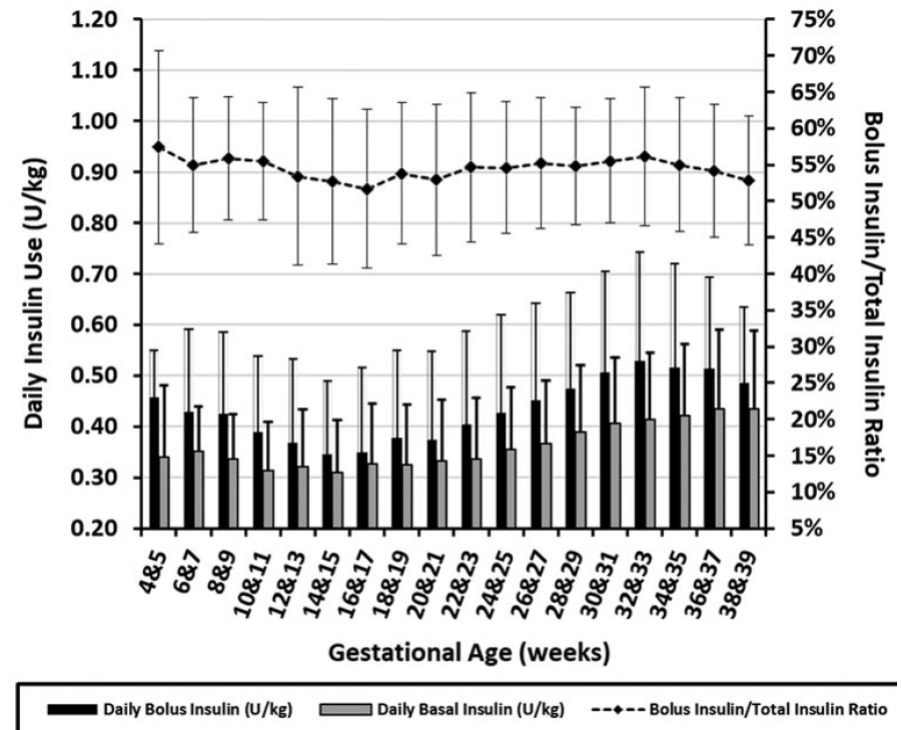
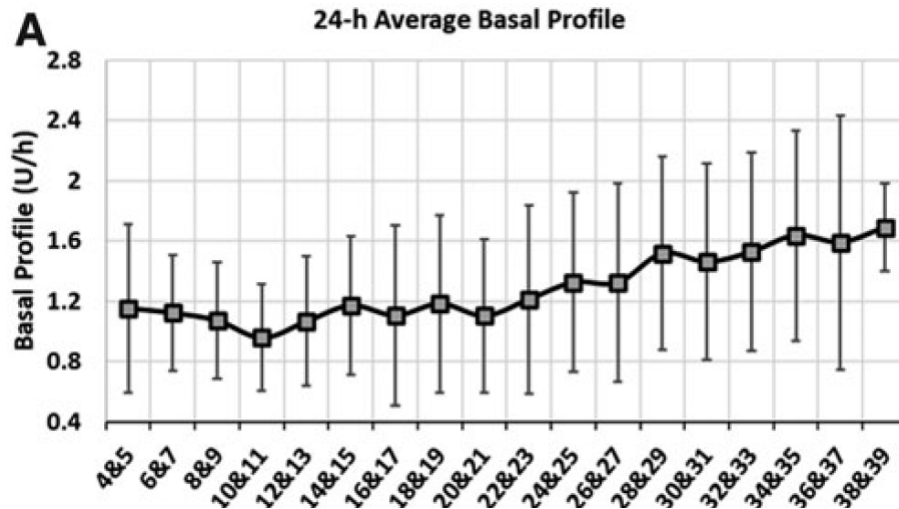
SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

Longitudinal Observation of Insulin Use and Glucose Sensor Metrics in Pregnant Women with Type 1 Diabetes Using Continuous Glucose Monitors and Insulin Pumps: The LOIS-P Study

CSII open loop

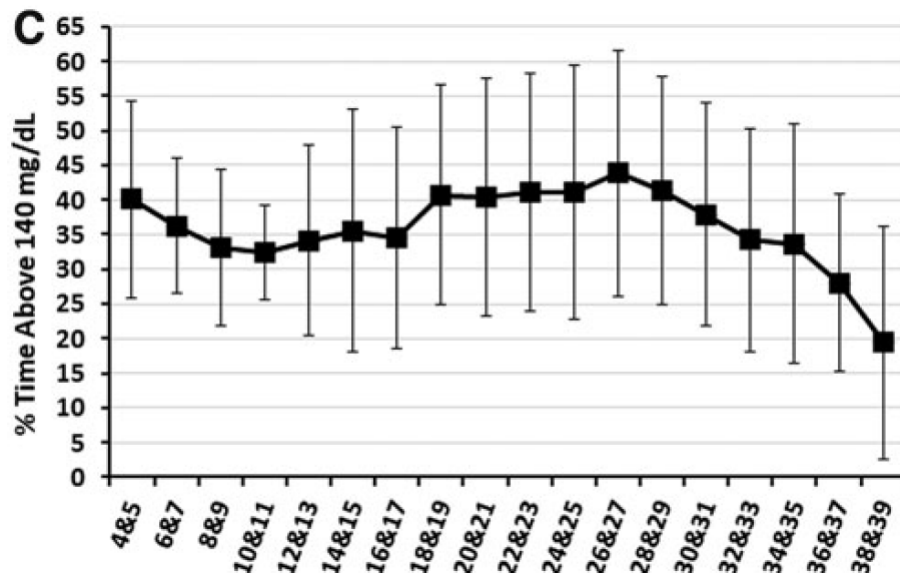
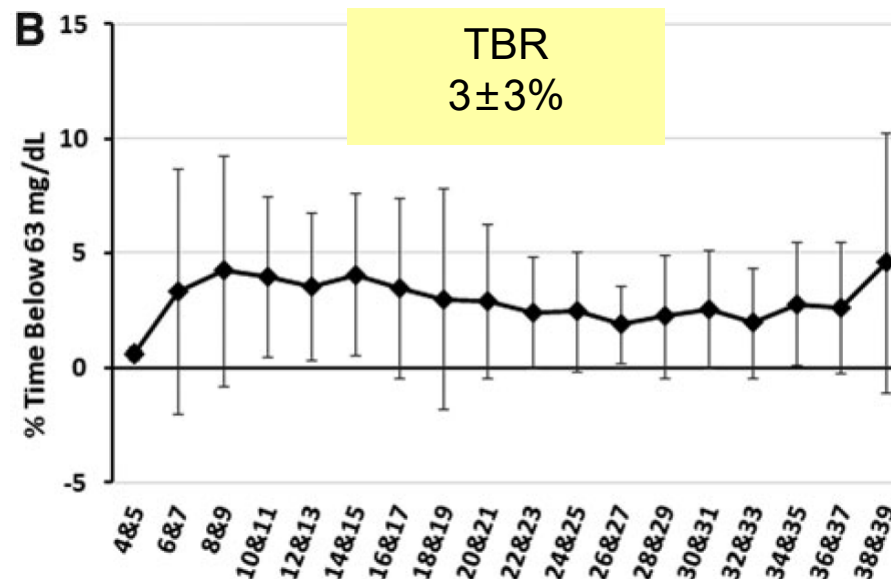
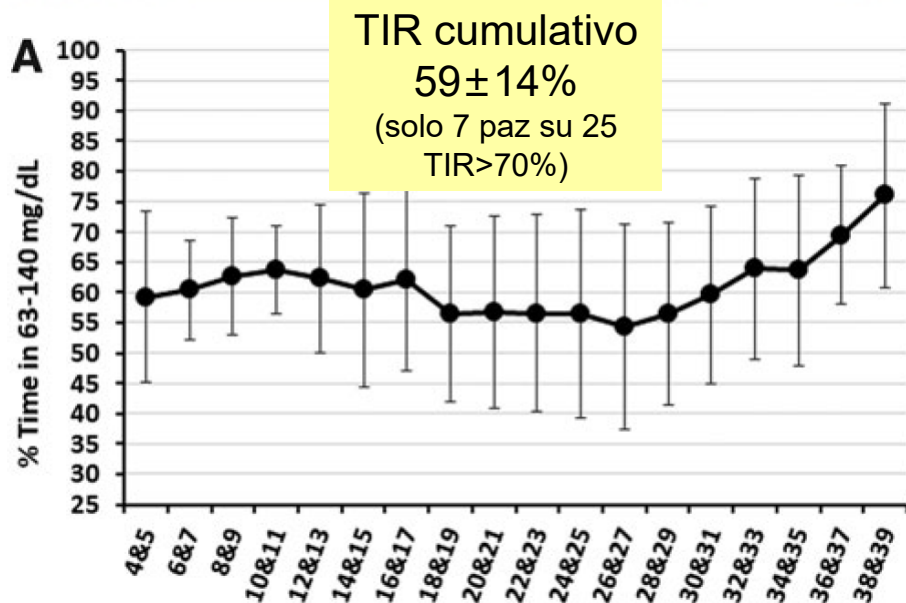
Grenye O'Malley, MD,1,*;i Basak Ozaslan, PhD,2,*;ii Carol J. Levy, MD,1,iii Kristin Castorino, DO,3,iv Donna Desjardins, NP,4 Camilla Levister, NP,1 Shelly McCrady-Spitzer, MS,4,v Mei Mei Church, NP,3,vi Ravinder Jeet Kaur, MBBS,4,vii Corey Reid, BS,4 Walter K. Kremers, PhD,4,viii Francis J. Doyle III, PhD,2,ix Mari Charisse Trinidad, MD,5 Barak Rosenn, MD,6 Jordan E. Pinsker, MD,3,x Yogish C. Kudva, MBBS,4,xi and Eyal Dassau, PhD,2,xii; for the LOIS-P Diabetes and Pregnancy Consortium

DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS Volume 23, Number 12, 2021



PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

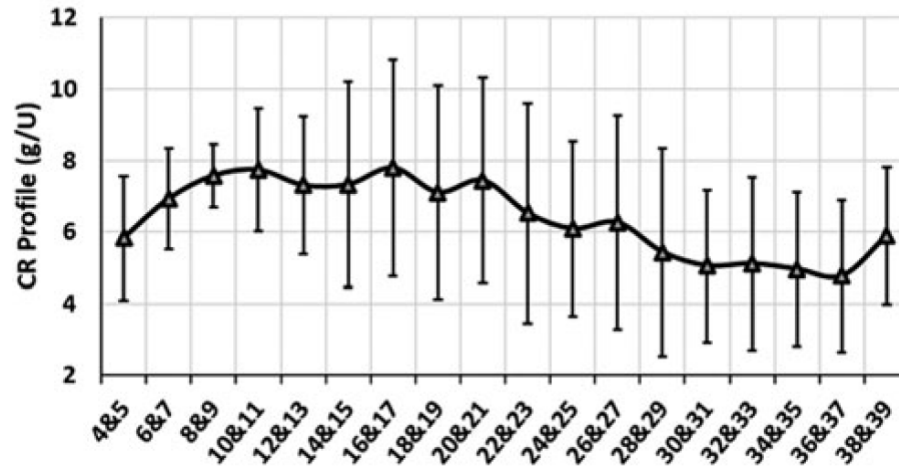


PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

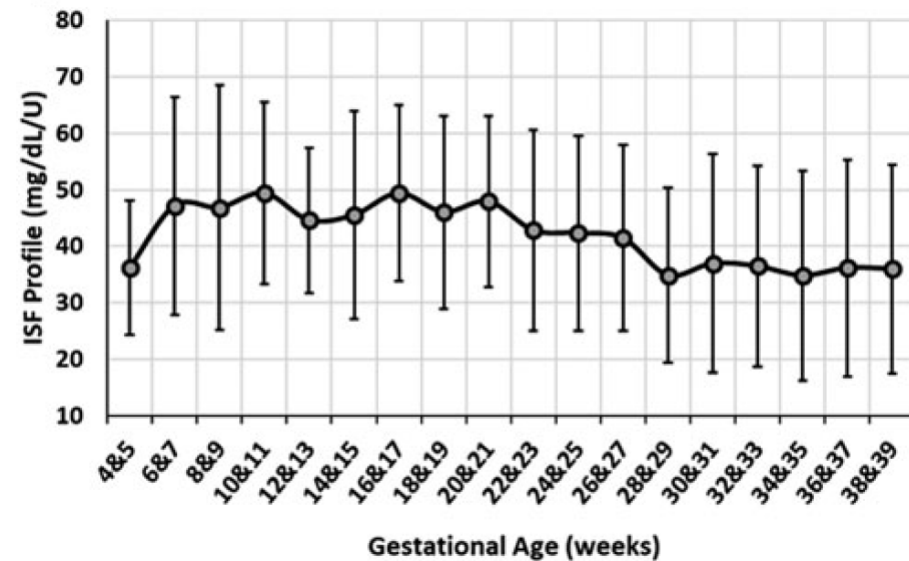
B

Daytime Average CR Profile



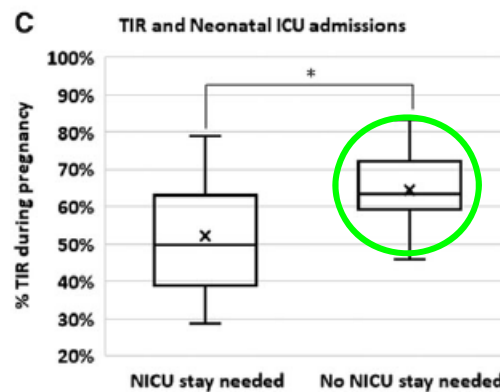
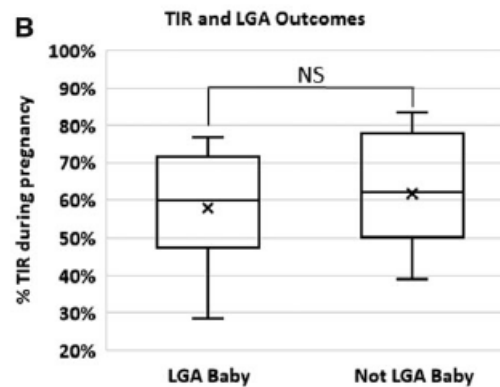
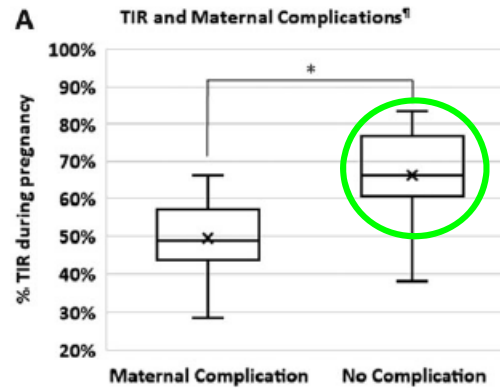
C

Daytime Average ISF Profile



PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo



PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

Cochrane 2016 su 5 piccoli RCT: no differenza tra MDI e CSII per TC, LGA, mortalità perinatale, ipo neonatale

Sottoanalisi CONCEPTT : donne in CSII raggiungevano più difficilmente gli obiettivi di HbA1c nel II e III trimestre ma presentavano più ipertensione gravidica, ipoglicemia neonatale, accesso in NICU rispetto MDI; nessuna differenza nel peso alla nascita

Associations of insulin pump and continuous glucose monitoring use with pregnancy-related outcomes in women with type 1 diabetes



Zifan Wang^a, Tamarra M. James-Todd^{a,b}, Elvira Isganaitis^{c,d}, Julianne O'Connell^c, Sarit Helman^d, Jennifer A. Wyckoff^e, Shanti Serdy^c, Elizabeth Halprin^c, Karen O'Brien^f, Munish Gupta^g, Florence M. Brown^{c,g}

^a Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA

Il più ampio studio retrospettivo osservazionale (2004-2017): uso di CSII associato a maggior peso alla nascita, LGA nonostante miglior HbA1c nel I e II trimestre

PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

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 Cyganek³ and Maciej T Malecki^{3,4}

*European Journal of
Endocrinology*
(2018) 178, 545-563

47 studi (solo 4 RCT), 18 paesi

HbA1c -0,5% in CSII

No differenza in ipoglicemie gravi

Minor fabbisogno insulinico in CSII

No differenza in ipertensione e preeclampsia

Maggior rischio di aborto spontaneo in CSII

No differenze in morte perinatale, anomalie congenite, parto pretermine

> LGA in CSII

> SGA in MDI

No differenze in ipo neonatale e NICU

PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

indicazioni di varie Società Scientifiche per la terapia con CSII in soggetti adulti.

NICE, 2008 (32)	ALFEDIAM, 2009 (33)	AACE, 2014 (34)	STANDARD ITALIANI 2018 (41)	Endocrine Society 2016 (71)
<p>Adulti > 12 anni: quando è impossibile raggiungere un buon controllo glicemico se non a costo di ipoglicemie invalidanti;</p> <p><u>Gravidanza.</u></p>	<p>HbA1c persistentemente elevata nonostante MDI ottimizzata; Ipoglicemia ricorrente; Marcata variabilità glicemica; Fabbisogno insulinico variabile; MDI incompatibile con lo stile di vita; Programmazione di gravidanza o <u>gravidanza già avviata.</u></p>	<p>Marcata variabilità glicemica, chetoacidosi ricorrente; Ipoglicemie gravi e/o frequenti; Importante fenomeno alba; Alta sensibilità insulinica (basso fabbisogno); Pazienti particolari: programmazione di <u>gravidanza, atleti, bambini, adolescenti;</u> In tutti quei casi in cui, dopo accurata selezione, si considera che CSII possa aiutare il paziente a raggiungere e mantenere il miglior</p>	<p>Ilivelli di emoglobina glicata persistentemente superiori al target desiderabile per il paziente, nonostante MDI intensiva e ottimizzata e la presenza di ipoglicemia ricorrente, ipoglicemia grave o notturna. il successo dipende dall'educazione che il paziente ha ricevuto, dalla sua motivazione ad usarla e dalla sua capacità di gestirla. <u>Gravidanza: al momento non vi è un'indicazione</u></p>	<p>DMT1 che non raggiungono HbA1c desiderabile con MDI; DMT1 con ipoglicemia severa o elevata variabilità; DMT1 che richiedono maggiore flessibilità o migliore qualità di vita (suggerimento); DMT2 con controllo glicemico non ottimale nonostante MDI intensiva (suggerimento).</p> <p>Per tutti i pazienti candidati è necessaria la disponibilità e capacità di utilizzare i dispositivi, una accurata selezione, un</p>
			<p>fase di programmazione.</p>	<p>pporto rte del</p>



Sulla base degli studi attualmente disponibili che confrontano CSII e MDI nelle donne con diabete di tipo 1 durante la gravidanza non è possibile trarre delle conclusioni definitive circa la possibile maggiore efficacia di CSII

PRIMO TEMPO: COGITO ERGO SUM Diabete e tecnologia: la conosco?

SECONDO TEMPO: INTELLEGO ERGO SUM Diabete, cibo e tecnologia: come la utilizzo

E CON I SISTEMI CLOSED-LOOP

