

Quali vantaggi della Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) in gravidanza?



Donatella Bloise
Referente Polo Diabetologia
Ariccia, RM

La dr.ssa Donatella Bloise dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- Roche Diabetes Care
- ABBOTT

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.).

Donatella Bloise

Il diabete pregestazionale. DM T1 o T2 in gravidanza

Obiettivo: Ottimizzare i profili glicemici



Tabella VI.B2 Obiettivi glicemici in gravidanza
(sangue capillare intero).

A digiuno	≤ 90 mg/dl
1 ora dopo il pasto	≤ 130 mg/dl
2 ore dopo il pasto	≤ 120 mg/dl

Table 1. American Diabetes Association-Recommended Glycemic Targets in Pregnancy²⁰

Timing	Glycemic Target
Before Pregnancy	
HbA _{1c} , %	<6.5
During Pregnancy	
HbA _{1c} , %	<6.0
Glucose, mg/dL	
Fasting	≤95
1 h after eating	≤140
2 h after eating	≤120

Abbreviation: HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}.

SI conversion: To convert glucose to mmol/L, multiply by 0.0555.

Ridurre il rischio
delle complicanze materno fetali

Table 2. Impact of Diabetes Mellitus Subtypes on Obstetrical Interventions and Maternal and Neonatal Health Outcomes

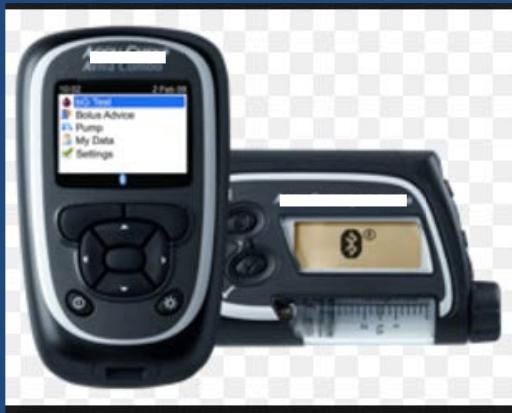
Characteristic	Women Without Diabetes Mellitus	Type 1 Diabetes Mellitus	Type 2 Diabetes Mellitus	Gestational Diabetes Mellitus
Labor induction				
Rate per 100 deliveries (%; 95% CI)	22.04 (21.99–22.09)	41.04 (39.92–42.16)	43.61 (42.68–44.53)	35.33 (35.09–35.57)
Crude RR (95% CI)		1.86 (1.81–1.91)	1.98 (1.94–2.02)	1.60 (1.59–1.61)
Adjusted RR ^a (95% CI)		1.81 (1.76–1.86)	1.91 (1.87–1.95)	1.58 (1.56–1.59)
Population attributable fraction (95% CI)		0.22 (0.21–0.24)	0.38 (0.36–0.39)	2.99 (2.93–3.05)
Caesarean section				
Rate per 100 deliveries (%; 95% CI)	26.59 (26.53–26.64)	60.55 (59.43–61.67)	51.72 (50.79–52.65)	38.25 (38.00–38.49)
Crude RR (95% CI)		2.28 (2.24–2.32)	1.95 (1.91–1.98)	1.44 (1.43–1.45)
Adjusted RR ^a (95% CI)		1.70 (1.64–1.78)	1.42 (1.39–1.45)	1.25 (1.24–1.26)
Population attributable fraction (95% CI)		0.25 (0.22–0.28)	0.23 (0.21–0.24)	1.47 (1.42–1.53)
Prolonged maternal length of stay				
Rate per 100 deliveries (%; 95% CI)	17.88 (17.83–17.93)	43.06 (41.93–44.19)	38.18 (37.27–39.09)	22.08 (21.89–22.29)
Crude RR (95% CI)		2.41 (2.35–2.47)	2.14 (2.08–2.19)	1.23 (1.22–1.25)
Adjusted RR ^a (95% CI)		2.16 (2.10–2.22)	1.87 (1.82–1.91)	1.16 (1.15–1.17)
Population attributable fraction (95% CI)		0.35 (0.33–0.37)	0.40 (0.38–0.42)	0.89 (0.83–0.95)
Prolonged neonatal length of stay				
Rate per 100 deliveries (%; 95% CI)	15.45 (15.40–15.49)	40.56 (39.44–41.69)	34.77 (33.88–35.66)	18.18 (17.98–18.37)
Crude RR (95% CI)		2.63 (2.55–2.70)	2.25 (2.19–2.31)	1.18 (1.16–1.19)
Adjusted RR ^a (95% CI)		2.29 (2.22–2.35)	1.90 (1.85–1.95)	1.09 (1.08–1.10)
Population attributable fraction (95% CI)		0.40 (0.38–0.42)	0.43 (0.41–0.46)	0.50 (0.44–0.57)
Maternal morbidity/mortality ^b				
Rate per 100 deliveries (%; 95% CI)	3.34 (3.32–3.36)	3.80 (3.39–4.27)	2.86 (2.56–3.18)	3.40 (3.31–3.49)
Crude RR (95% CI)		1.14 (1.01–1.28)	0.85 (0.77–0.95)	1.02 (0.99–1.04)
Adjusted RR ^a (95% CI)		1.21 (1.08–1.36)	0.93 (0.84–1.04)	1.06 (1.03–1.09)
Population attributable fraction (95% CI)		0.05 (0.02–0.09)	—	0.31 (0.16–0.46)
Preterm birth (<37 weeks)				
Rate per 100 deliveries (%; 95% CI)	6.73 (6.70–6.76)	32.42 (31.36–33.50)	23.70 (22.92–24.51)	10.51 (10.35–10.66)
Crude RR (95% CI)		4.82 (4.66–4.98)	3.52 (3.41–3.64)	1.56 (1.54–1.59)
Adjusted RR ^a (95% CI)		3.32 (3.10–3.56)	2.40 (2.31–2.49)	1.32 (1.30–1.34)
Population attributable fraction (95% CI)		0.90 (0.80–1.00)	0.82 (0.77–0.87)	1.91 (1.78–2.03)
Preterm birth (<34 weeks)				
Rate per 100 deliveries (%; 95% CI)	1.76 (1.75–1.78)	7.56 (6.97–8.18)	6.15 (5.71–6.61)	2.34 (2.27–2.42)
Crude RR (95% CI)		4.27 (3.94–4.63)	3.48 (3.23–3.74)	1.32 (1.28–1.37)
Adjusted RR ^a (95% CI)		2.60 (2.24–3.01)	2.17 (2.01–2.35)	1.08 (1.04–1.12)
Population attributable fraction (95% CI)		0.71 (0.52–0.88)	0.75 (0.64–0.86)	0.47 (0.23–0.72)
Neonatal morbidity ^c				
Rate per 100 deliveries (%; 95% CI)	8.66 (8.63–8.70)	24.11 (23.15–25.10)	17.42 (16.72–18.14)	11.02 (10.86–11.18)
Crude RR (95% CI)		2.78 (2.67–2.90)	2.01 (1.93–2.09)	1.27 (1.25–1.29)
Adjusted RR ^a (95% CI)		2.54 (2.44–2.64)	1.79 (1.72–1.87)	1.21 (1.19–1.23)
Population attributable fraction (95% CI)		0.46 (0.43–0.49)	0.36 (0.33–0.39)	1.13 (1.03–1.23)
Perinatal mortality ^d				
Rate per 100 deliveries (%; 95% CI)	0.32 (0.31–0.32)	1.30 (1.06–1.59)	1.74 (1.51–2.01)	0.44 (0.41–0.47)
Crude RR (95% CI)		4.12 (3.37–5.04)	5.53 (4.79–6.38)	1.39 (1.29–1.51)
Adjusted RR ^a (95% CI)		3.54 (2.89–4.34)	4.61 (3.98–5.33)	1.28 (1.18–1.39)
Population attributable fraction (95% CI)		0.79 (0.57–1.01)	1.71 (1.40–2.02)	1.55 (0.98–2.11)

Abbreviation: RR, relative risk.

A Metcalfe et al Trends in Obstetric Intervention and Pregnancy Outcomes of Canadian Women With Diabetes in Pregnancy From 2004 to 2015, Journal of the Endocrine Society 1540–1549, 2017

I microinfusori

1



3



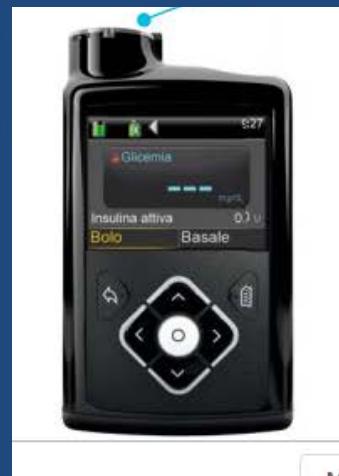
5



2



4



6



7



I microinfusori

- ✓ La pompa d'insulina è un piccolo apparecchio computerizzato che rilascia insulina nel sottocutaneo 24 ore al giorno usando un profilo prestabilito che può essere modificato di ora in ora. (solo insulina rapida/ultrarapida)
- ✓ La pompa è collegata a un ago posto nel sottocutaneo direttamente o tramite catetere.
- ✓ Tramite la funzione “bolo” la pompa eroga una dose immediata di insulina, per es. al momento del pasto. L’attivazione della funzione “suggeritore di bolo” permette, quando vengono inseriti i gr di CHO ingeriti, di ricevere l’indicazione di quante u di insulina somministrare.
- ✓ La sospensione di erogazione di insulina è gestita manualmente. Alcune pompe sospendono in automatico quando ricevono dal sensore un valore prestabilito (prev IPO)



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes (Review)

Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM

59 pagine

Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM.

Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 6. Art. No.: CD005542.

DOI: 10.1002/14651858.CD005542.pub3.

www.cochranelibrary.com

Review solo 5 trials (pubblicati tra il 1984-2005)

154 gravidanze

Nessuna differenza chiara negli outcomes primari riportati tra CSII e MDI:

Parto cesareo

LGA

Mortalità perinatale

Nessuna differenza chiara negli outcomes secondari riportati tra CSII e MDI:

aumento di peso della donna

media della glicemia trimestrale

HbA1c trimestrale

Episodi di ipoglicemia

Episodi di iperglicemia

Nessuna differenza negli outcomes secondari riportati tra CSII e MDI:

Epoca del parto

Parto pretermine (<37° sett)

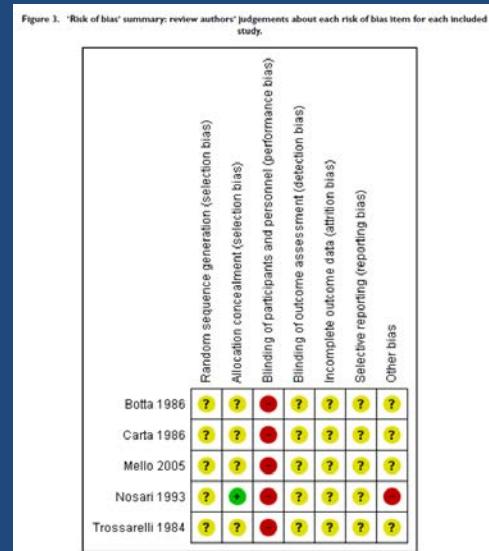
Parto pretermine (<32° sett)

Ipoglicemia neonatale

Sindrome del distress respiratorio del neonato

Iperbilirubinemia

Malformazione fetale



Le evidenze scientifiche I microinfusori vs MDI

Vantaggi della CSII in gravidanza

SE:

Inserimento del microinfusore in fase di programmazione della gravidanza

Adeguato (tempo/apprendimento) processo educativo avviato da un team competente:

- ✓ gestione tecnica della pompa
- ✓ calcolo dei CHO (proteine) ingeriti/adeguamento bolo prandiale
- ✓ capacità di scarico e analisi dei profili glicemici
- ✓ capacità di modificare l'erogazione del profilo basale (aumentare/diminuire)
- ✓ uso del PBT
- ✓ gestione corretta dei boli supplementari

Donne con diabete pregestazionale

DM T1



STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO
2018

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

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

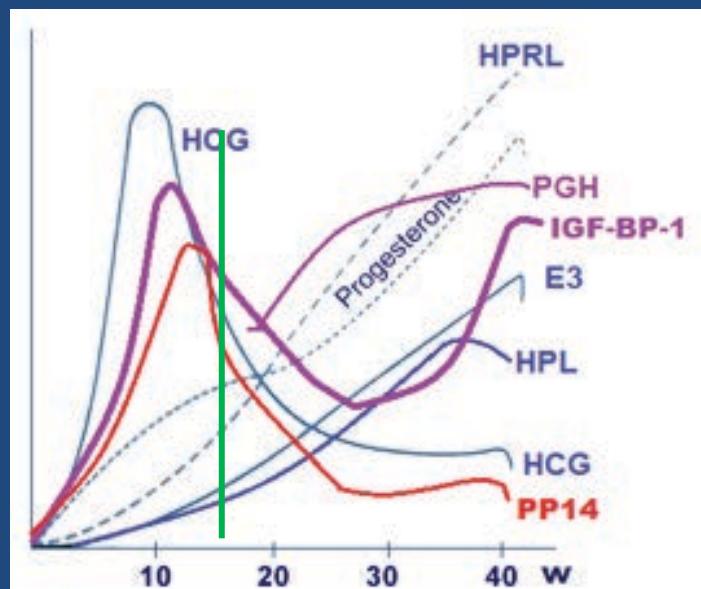
In donne con diabete di tipo 1 in programmazione di gravidanza, nel caso in cui non si riescano a raggiungere i target glicemici specifici nonostante la terapia insulinica multi-iniettiva ed un programma educativo intensivo, può essere indicato l'uso del microinfusore di insulina (CSII), isolatamente 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. VIA

Vantaggi della CSII in gravidanza: Fabbisogno di insulina in gravidanza. Variazioni ormonali legate alla fisiologia della gravidanza

1° trimestre

dalla 16a settimana



aumento sensibilità insulinica

riduzione sensibilità insulinica
aumento steroidi glicoattivi, PRL,
HPL
iperplasia beta cellule e aumento
della risposta beta cellulare

Table 2. Typical Pattern of Insulin Requirements During Pregnancy^a

Stages of Pregnancy, wk	Insulin Requirements
0-9	Increase
9-14	Decrease
14-16	Low
16-37	At least double
37-40	Can decrease
Immediately after pregnancy	Can drop to half of prepregnancy needs

^a Adapted from Skajaa et al.⁶¹

Vantaggi della CSII in gravidanza: Aumento del fabbisogno di insulina in gravidanza

dalla 16a settimana

- aumento resistenza insulinica



Terapia insulinica

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) (García-Patterson A, 2010). L'autocontrollo domiciliare della glicemia consente di variare le dosi di insulina in base alle necessità. Nelle donne insulino-trattate prima del concepimento è frequente riscontrare una diminuzione del fabbisogno insulinico nelle prime settimane di gestazione (10-20%), seguito da un incremento transitorio fra la 8-10 settimana; in questo periodo, il profilo glicemico risulta spesso instabile, con tendenza a frequenti ipoglicemie notturne. Successivamente, il fabbisogno insulinico aumenta progressivamente, raggiungendo un "plateau" intorno alla 36ma settimana (l'aumento complessivo del fabbisogno insulinico può essere del 100% o superiore); il profilo glicemico tende a stabilizzarsi con il progredire della gravidanza.

- raddoppio dei boli prandiali

MBongiovanni et al, A study of the carbohydrate-to-insulin ratio in pregnant women with type 1 diabetes on pump treatment DTT 18:6, 2016

Vantaggi della CSII in gravidanza: Ipoglicemia lievi e severe

Ipoglicemie severe sono 3 - 5 volte + frequenti
in gravidanza vs periodo precedente

45% donne con DM T1 sperimenta
l'ipoglicemia grave

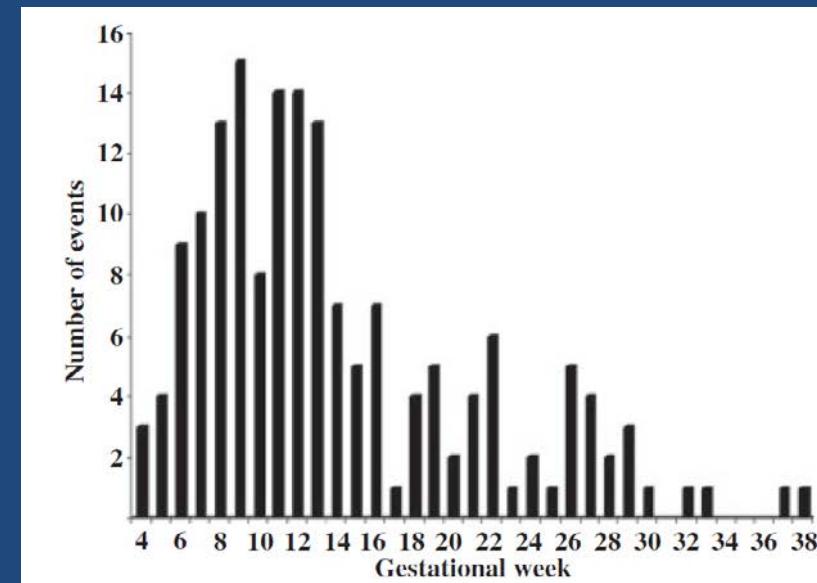
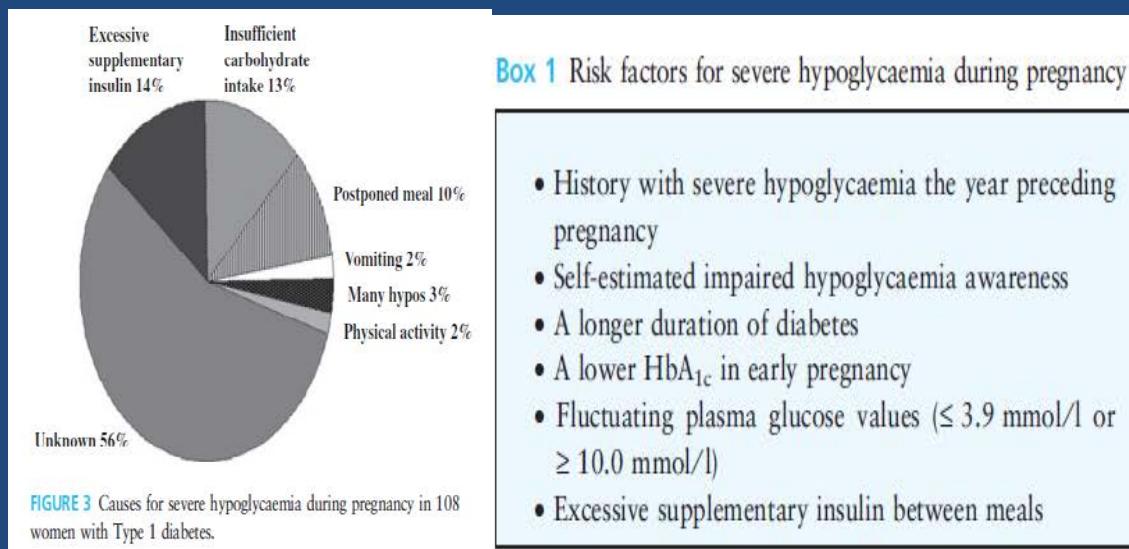


FIGURE 1 Number of severe hypoglycaemic events per week during pregnancy in 108 women with Type 1 diabetes. The first event usually occurs before 20 weeks and 80% of all events are recorded before 20 weeks [14].

Vantaggi della CSII in gravidanza: Variabilità glicemica

Fluttuazioni glicemiche

Assorbimento insulina

Fenomeno alba

Table-2: Selection of insulin in insulin pump.

*Insulin Aspart has least occlusion rates with greatest chemical and physical stability.¹⁸

Properties	Insulin Lispro	Insulin Glulisire	Insulin Aspart
Rate of Occlusion	15.7%	40.9%	9.2%
Rate of Absorption	Similar	Similar	Similar
Clinical Efficacy	Similar	Similar	Similar
Onset of Action	Faster	Faster#	Faster
Hypo Glycaemia	Less	Less	Less

#Onset of action is faster compared to insulin aspart but this advantage lasts only for 1 hour.

lipodistrofie

Vantaggi della CSII in gravidanza: Grado di flessibilità nell'erogazione di insulina

- ✓ Iperemesi gravidica
- ✓ Schemi e orari dei pasti variabili
- ✓ Viaggi
- ✓ Attività fisica
- ✓ Travaglio
- ✓ Parto

Vantaggi della CSII in gravidanza: Qualità di vita

Table 7. Correlation between the acceptance of illness (AIS) and quality of life (QoL) scores.

Domains	Statistical Analysis	
	R	p
General quality of life	0.39	0.00002
General health	0.39	0.00002
Physical health	0.54	<0.00001
Psychological	0.40	0.00001
Social relationships	0.20	0.03
Environment	0.42	<0.00001

Bien a et al

Factors Affecting the Quality of Life and the Illness Acceptance of Pregnant Women with Diabetes. Int J Env Res Public Health 22:12, 2016

Cambio dell'ago ogni 3 giorni

Maggiore libertà di azione per l'immediato adeguamento dell'insulina

Sicurezza , affidabilità del sistema

Svantaggi della CSII in gravidanza

Formazione del team dedicato. Organizzazione dei percorsi
Formazione della donna con DM al corretto uso del micro

Costi della pompa del materiale di consumo e sensori

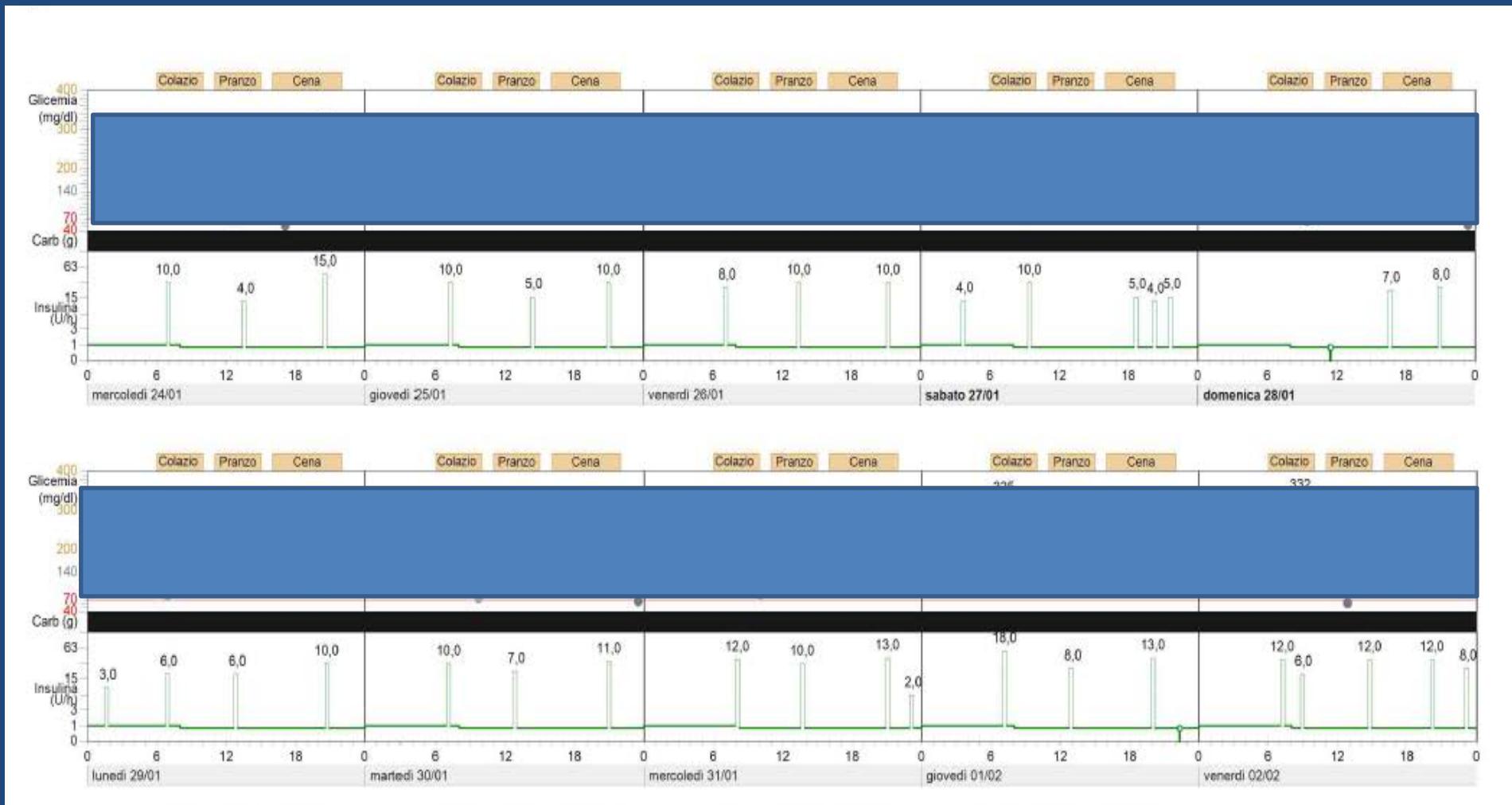
Facilitazione ad aumento di peso per frequenti boli per
maggiore introito di cibo

Rischio di chetoacidosi per interruzione imprevista della pompa
(a volte senza allarmi)

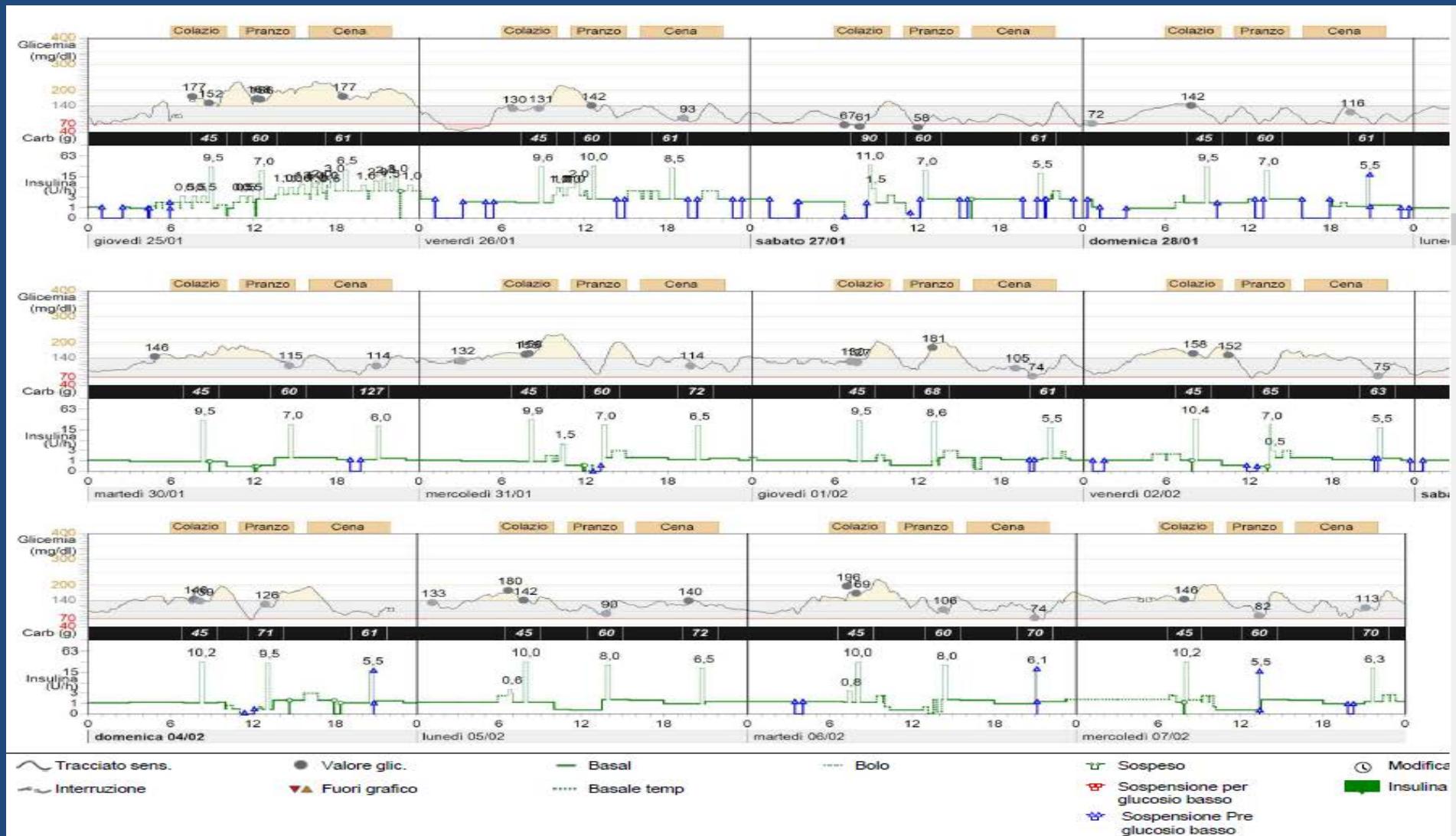
Rischio di infezione nel luogo dell'inserimento ago

Gestioni impropria dei boli supplementari, frequenti ipoglicemie

Microinfusore + SMBG



SAP



Le evidenze scientifiche Closed-Loop System vs SAP

Risultati sui profili glicemici materni (2016):

- aumento del t nel target glicemico ($p<0.002$)
- riduzione della media glicemica notturna ($p<0.009$)
- t sotto il min del target glicemico (NS)
- dose insulina e rate di eventi avversi (NS)

Stewart ZA et Al. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. NEJM 2016 18:644-54

Risultati sui profili glicemici materni (2018):

- t nel target glicemico (NS)
- t sopra il MAX del target glicemico (NS)
- n. episodi IPO <50 mg/dl (NS)

Stewart ZA et Al. Day-and-Night Closed-Loop Insulin Delivery in a Broad Population of Pregnant Women With Type 1 Diabetes:
A Randomized Controlled Crossover Trial. Diabete Care 2018 13:

Improving pregnancy outcomes for women with pregestational type 1 and type 2 diabetes

- Further develop and use national pregestational diabetes audit processes for benchmarking
 - Develop new strategies to engage more women with diabetes in structured preconception care
 - Increase evidence base for preconception care approaches
 - Learn how best to use new technologies (e.g. CGM and CSII) to optimise glycaemic control before, during and after pregnancy
- Pursue evidence-based approaches to reduce the impact of diabetes complications (particularly nephropathy and autonomic neuropathy) on pregnancy outcomes

The influence of obesity and GDM on pregnancy outcomes

- Develop and assess weight loss interventions, including bariatric surgery and other rapid weight loss therapies, before pregnancy, for women with obesity
- Develop risk models to better predict adverse pregnancy outcomes related to obesity and GDM, so as to improve health resource allocation
- Determine optimal glucose targets for management of GDM
- Continue research into optimal use of lifestyle measures, insulin and oral hypoglycaemic agents in GDM

Determinants and assessment of fetal growth and development

- Through basic research, improve our understanding of the molecular mechanisms involved in diabetes-induced teratogenesis in humans
- Develop novel targeted therapies for the prevention of diabetes-induced congenital anomalies
- Improve our understanding of how glucose interacts with other metabolic fuels in contributing to abnormal fetal growth and development
- Determine the effects of diabetes and obesity on early placental development
- Determine the mechanisms underlying the development of fetal hyperinsulinaemia in diabetic pregnancy
- Continue research into best practice fetal monitoring in diabetic pregnancy with solutions for low-resource settings

Public health issues including transgenerational consequences and economic burden

- Produce evidence-based guidelines on who and how to test for hyperglycaemic disorders in early pregnancy
- Develop public health approaches, as well as targeted interventions, to reduce the transgenerational effect of obesity and diabetes in pregnancy
- Research the impact of the early life environment of the offspring on future risk for both type 1 and type 2 diabetes, as well as obesity
- Expand research efforts into understanding the effects of diabetes in pregnancy on cognitive function

Genomics, epigenetics, metabolomics, proteomics, microbiomics

- Embrace 'omics' technologies to accelerate our understanding of diabetes in pregnancy pathophysiology, including transgenerational effects
- Use 'omics' to introduce more individualised medicine into the care of women and their offspring affected by diabetes in pregnancy
- Establish funded networks of investigators using integrated approaches with multiple 'omics' and high-level bioinformatics support

Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead

USchaefer-Graf, ANapoli, Christopher, Nolan the Diabetic Pregnancy Study Group

Diabetologia 61:1012-21, 2018

Educazione Terapeutica

E' un processo di *counselling* finalizzato ad aiutare le persone a scoprire efficaci strategie di *problem-solving* in modo che esse possano raggiungere il loro pieno potenziale di cura.

La responsabilità degli operatori sanitari è fornire alle persone le risorse necessarie a raggiungere i loro obiettivi di cura del DM.

E' un processo continuo nel tempo

L'Educazione Sanitaria coincide e si limita alla fase “informativa” e “addestrativa”

MANAGING COMPLEXITY





grazie