

SIMPOSIO

Applicazioni delle nuove tecnologie in gravidanza

Use of new technologies in pregnancy

I. Ragusa¹, A. Scatena¹

¹ S.C. Diabetologia Ospedale San Donato, Arezzo

Corresponding author: ivana.ragusa@uslsudest.toscana.it

Abstract

Diabetes in pregnancy is associated with an increased risk of maternal and neonatal complications. Several trials have showed that adequate pregnancy planning and optimal glucose control are essential to reduce the risk of fetal malformations and to improve maternal-fetal outcomes. In clinical practice it's hard to reach an optimal glucose control in pregnancy. Thus, the new technologies designed to assist patient with diabetes (Continuous subcutaneous insulin infusion and/or Continuous Glucose Monitoring) are widely used during pregnancy planning and management. This article discusses the use of new technologies in the management of diabetes during pregnancy and their effects on glicemic control and maternal-fetal outcomes

KEY WORDS diabetes in pregnancy; continuous subcutaneous insulin infusion; continuous glucose monitoring; efficacy; safety.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation I. Ragusa, A. Scatena (2019). Applicazioni delle nuove tecnologie in gravidanza. JAMD Vol. 22/3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received August, 2019

Accepted September, 2019

Published October, 2019

Copyright © 2019 Ragusa. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Riassunto

Le gravidanze complicate da diabete pre-gestazionale sono gravate da un maggiore tasso di malformazioni e di morbilità materno fetale. Numerosi trial clinici hanno dimostrato che una adeguata programmazione della gravidanza e un controllo glicemico ottimale sono fondamentali per ridurre il rischio di malformazioni fetali e per migliorare gli outcome materno-fetali. Nella pratica clinica, è spesso difficile raggiungere un compenso glicemico ottimale in gravidanza. Per questo, le nuove tecnologie per la cura del diabete (microinfusore per la somministrazione continua di insulina e/o monitoraggio in continuo della glicemia) trovano sempre più diffusione durante la pianificazione e gestione della gravidanza. In questo articolo valuteremo l'uso delle nuove tecnologie in gravidanza e i loro effetti sul compenso glicemico e sugli outcome materno-fetali.

PAROLE CHIAVE diabete in gravidanza; microinfusore per la somministrazione continua di insulina; monitoraggio in continuo della glicemia; efficacia; sicurezza.

I dati in letteratura indicano che il diabete complica circa l'8-25 % delle gravidanze (nel 97% dei casi si tratta di diabete gestazionale; nel 3% dei casi, di diabete pre-gestazionale)⁽¹⁾. Nonostante i notevoli progressi nella cura del diabete, le gravidanze complicate da diabete pre-gestazionale sono gravate da un maggiore tasso di malformazioni e di morbilità materno fetale rispetto alla popolazione generale. Numerosi studi hanno dimostrato che un cattivo controllo glicemico nel periodo dell'organogenesi (cioè nelle prime otto settimane di gestazione) incrementa il rischio di malformazioni fetali e di abortività precoce⁽²⁾. Un'altra conseguenza del cattivo controllo glicemico in gravidanza è la macrosomia fetale (Large for Gestational Age, LGA) che a sua volta aumenta il tasso di complicanze ostetriche (parto pre-termine, parto cesareo) e complicanze perinatali (distocia di spalla, distress respiratorio, ipoglicemia neonatale)⁽³⁾. Le conseguenze dell'iperglicemia materna non sono limitate al parto. Infatti i neonati LGA hanno un aumentato rischio di sviluppare obesità, diabete e malattie cardiovascolari in età adulta⁽³⁾. Gli studi in letteratura hanno dimostrato che una attenta programmazione della gravidanza e un controllo glicemico ottimale (fin dal concepimento e per tutta la durata della gravidanza) sono fondamentali per ridurre il rischio di malformazioni fetali e per migliorare gli outcome materno-fetali nelle donne con diabete pre-gestazionale⁽⁴⁾. Per questo motivo le linee guida nazionali (SID-AMD 2018) ed internazionali (NICE ed ADA, 2017) raccomandano valori di emoglobina glicata pre-concepimento inferiori a 48 mmol/mol (<6,5%) e una ottimizzazione del controllo metabolico durante la gravidanza, con l'obiettivo di raggiungere valori di emoglobina glicata prossimi alla normalità (purché vengano raggiunti senza incorrere nell'ipoglicemia) (Tabella 1). Nella pratica clinica, è spesso complesso raggiungere gli obiettivi indicati dalle linee guida. Un recente studio condotto in UK⁽⁵⁾ ha dimostrato che solo il 16% delle donne con DM1 iniziava la gravidanza con una HbA1c <6,5% e che solo il 40% raggiungeva tale obiettivo a fine gravidanza. Inoltre è stato osservato che nelle gravidanze complicate da diabete pre-gestazionale, un neonato su due presenta LGA alla nascita (con conseguente incremento del rischio di morbilità materno-fetale)⁽⁵⁾.

Tabella 1 | Target glicemici in gravidanza.

Digiuno < 90 mg/dl
1 ora dopo pasto < 130 mg/dl
2 ore dopo pasto < 120 mg/dl

Negli ultimi anni sempre più pazienti (prevalentemente con diabete mellito tipo 1) utilizzano uno strumento tecnologico per la cura del diabete: microinfusore per la somministrazione continua di insulina (CSII) e/o monitoraggio in continuo della glicemia (CGM). In questo articolo vaglieremo l'uso delle nuove tecnologie in gravidanza nonché gli effetti sul compenso glicemico e sugli outcome materno-fetali.

Infusione sottocutanea continua di insulina (CSII)

L'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII) si basa sulla erogazione di insulina sottocute mediante un dispositivo computerizzato, chiamato microinfusore. Il microinfusore rilascia insulina in modo continuo nelle 24 ore secondo una quantità che viene programmata dal medico in base al fabbisogno del paziente. Questo tipo di erogazione, chiamata "velocità basale", può essere differente nelle 24 ore ed ha la funzione di normalizzare le glicemie interprandiali e notturne. Per controllare le glicemie post prandiali, il paziente, può programmare una erogazione di insulina, chiamata "bolo". Con il microinfusore, grazie alla funzione di "calcolatore di bolo", la quantità di insulina somministrata prima del pasto può essere calcolata sulla base delle glicemie, dell'apporto di carboidrati e dell'insulina residua attiva. Inoltre il bolo può essere erogato immediatamente (bolo normale) oppure può essere rilasciato in un tempo più prolungato. Questo tipo di bolo si rende particolarmente utile se vengono consumati pasti a maggior contenuto di grassi.

Per le sue caratteristiche, la terapia insulinica con microinfusore ha numerosi vantaggi nella gestione del diabete in gravidanza (Tabella 2). La CSII per-

Tabella 2 | Vantaggi e svantaggi della infusione sottocutanea continua di insulina (CSII).

Vantaggi CSII	Svantaggi CSII
mima la secrezione pancreaticata fisiologica con un più facile controllo della glicemia	Complessità training costo
riduce il rischio di ipoglicemia (specie notturna) e di iperglicemia al risveglio	
minore variabilità di assorbimento dell'insulina	
boli "prolungati" permettono di gestire le iperglicemie tardive da rallentato svuotamento gastrico	

mette con maggiore facilità di adeguare la somministrazione di insulina al fabbisogno della paziente. Infatti, durante la gravidanza il fabbisogno insulinico cambia: diminuisce nel primo trimestre per poi aumentare progressivamente dopo la 14 settimana di gestazione.

Nel primo trimestre di gestazione il compenso glicemico risulta spesso instabile, con tendenza alle ipoglicemie notturne. La terapia con microinfusore facilita la prevenzione degli episodi ipoglicemici e la gestione della nausea e della iperemesi gravidica⁽⁶⁾. Dopo la 14 settimana di gestazione il fabbisogno di insulina aumenta ed è necessario incrementare progressivamente la quantità di insulina somministrata sotto forma di velocità basale (a fine gravidanza la velocità basale può raddoppiare rispetto al pre-concepimento). La possibilità di programmare l'infusione di insulina, diversificandola nelle 24 ore, facilita il trattamento delle iperglicemie, specie del risveglio (il "fenomeno alba" è ulteriormente accentuato in gravidanza) e determina una minore variabilità glicemica.

Anche il rapporto insulina/carboidrati diminuisce progressivamente in gravidanza con conseguente necessità di aumentare progressivamente i boli ai pasti (a fine gravidanza la paziente può arrivare a somministrare una quantità di insulina ai pasti doppia o tripla rispetto al pre-concepimento)⁽⁶⁾. Con il microinfusore, la possibilità di usare la funzione "calcolatore di bolo" (che suggerisce la quantità di insulina da somministrare in base all'apporto di carboidrati, glicemia e insulina residua ancora attiva) facilita il controllo delle glicemie post prandiali. Allo stesso modo, la possibilità di somministrare boli "speciali" (in cui il rilascio di insulina avviene in un tempo stabilito dal paziente) possono facilitare il controllo delle glicemie post prandiali legate a rallentato svuotamento gastrico (talora presente in gravidanza) o alla composizione del pasto.

La CSII riduce la variabilità di assorbimento dell'insulina grazie al fatto che la somministrazione di insulina avviene attraverso un piccolo tubicino in teflon inserito nel sottocute che viene cambiato ogni 2-3 giorni. Ciò è ancora più importante in gravidanza, dove si può osservare un progressivo rallentamento nell'assorbimento dell'insulina.

La possibilità di scaricare via computer i dati memorizzati dal microinfusore, permette di controllare le capacità di gestione della paziente e il suo grado di compliance.

Nonostante i potenziali vantaggi derivanti dalla terapia con microinfusore, gli studi di confronto tra CSII e MDI in gravidanza, non hanno dimostrato una

chiara superiorità della terapia con microinfusore (Tabella 3).

Gli studi di confronto tra CSII vs MDI in gravidanza, condotti negli anni 80-90, non hanno evidenziato significative differenze tra le due terapie né in termini di controllo glicemico né di outcome materno-fetali⁽⁷⁾.

Anche gli studi più recenti, in cui sono stati utilizzati analoghi rapidi dell'insulina e dispositivi sempre più sofisticati, non hanno portato a conclusioni univoche⁽⁸⁻⁹⁾.

Nel 2011 lo studio multicentrico di Bruttomesso D. et al⁽¹⁰⁾ ha confrontato retrospettivamente l'uso di CSII vs. MDI in 144 donne con Diabete tipo 1 in gravidanza. Gli autori non hanno rilevato nessuna differenza statisticamente significativa nel compenso glicemico e negli outcome materno/fetali tra le due terapie. Tuttavia questo studio ha dimostrato che le donne in CSII hanno ottenuto un miglioramento del compenso glicemico in tempi più brevi e con minore fabbisogno insulinico.

Nel 2014, lo studio multicentrico di Kallas Koeman et al⁽¹¹⁾, ha confrontato retrospettivamente l'uso di CSII ed MDI in 387 donne con DM1 in gravidanza. La terapia con microinfusore è risultata significativamente più efficace della MDI nel migliorare il compenso glicemico durante tutta la gravidanza (HbA1c 7,6% vs 6,9% p <0,001 nel primo trimestre; 6,83% vs 6,34% p <0,001 nel secondo trimestre; 6,8% vs 6,49% p 0,002 nel terzo trimestre) ed è risultata sicura. Infatti le donne in CSII non hanno presentato un incremento degli episodi ipoglicemici o di chetoacidosi. Tuttavia, nonostante il migliore compenso glicemico, le donne in CSII hanno presentato un maggior tasso di macrosomia fetale ed LGA.

Nello studio retrospettivo di Neff,⁽¹²⁾ sono state studiate 464 donne con DM1 in gravidanza in terapia con CSII vs. MDI. Anche in questo caso, a fronte di un miglioramento del compenso glicemico, le donne trattate con CSII presentavano un maggior tasso di LGA e di taglio cesareo.

In base alle evidenze disponibili e alla mancanza di dati che confermino la netta superiorità della terapia con microinfusore, al momento non vi è un'indicazione generalizzata all'uso della CSII in gravidanza⁽¹³⁾; Tuttavia la CSII può rappresentare una valida opzione in pazienti particolarmente complicate e con compenso glicemico instabile o comunque ogni qual volta non venga raggiunta la normoglicemia con la terapia multi-iniettiva⁽¹³⁾. La terapia con microinfusore andrebbe iniziata prima del concepimento sia per ridurre il rischio di malformazioni sia per dare il tempo alla paziente di imparare a gestire

Tabella 3 | Criteri diagnostici del GDM: la storia.

Autore bibliografia	Anno	Caratteristiche dello studio	Risultati
Bruttomesso D. (10)	2011 Studio retrospettivo multicentrico	Scopo dello studio: confronto tra CSII ed MDI in 144 donne con dm1 in gravidanza	Nessuna differenza nel compenso glicemico e negli outcome materno/fetali. Tuttavia le donne in CSII hanno ottenuto un migliore outcome del compenso glicemico in tempi più brevi e con minore fabbisogno insulinico.
Kallas Koeman MM (11)	2014 Studio retrospettivo multicentrico	Scopo dello studio: confronto tra CSII ed MDI in 387 donne con dm1 in gravidanza	Le donne in CSII hanno presentato una riduzione della HbA1c senza incremento ipoglicemici Maggiore macrosomia nelle donne in CSII.
Neff KJ (12)	2014 Studio retrospettivo	Scopo dello studio: confronto tra CSII ed MDI in 464 donne con dm1	Le donne che usano CSII hanno presentato una riduzione della HbA1c rispetto alle donne in MDI. Maggiore incidenza LGA e parti cesarei nelle donne in CSII
Fresa R (14)	2013 Studio retrospettivo	Scopo dello studio: valutare sicurezza ed efficacia della terapia con CSII durante il parto in 65 donne con DM1 trattate con CSII o CSII + RTCGM	CSII è efficace e sicura durante il parto, soprattutto se abbinata a RT- CGM
Drever E (15)	2016 Studio retrospettivo	Scopo dello studio: valutare sicurezza ed efficacia della terapia con CSII durante il parto in 161 donne DM1	CSII è efficace e sicura durante il parto,

la terapia con microinfusore. La terapia con microinfusore non dovrebbe essere avviata per la prima volta nelle prime settimane di gestazione, perché l'inizio di una nuova terapia e l'inesperienza della paziente potrebbero peggiorare il controllo glicemico proprio durante il periodo dell'organogenesi.

Un controllo metabolico ottimale è fondamentale anche durante il parto per prevenire ipo/iperglicemie materne e conseguenti complicanze neonatali. A tal fine, in special modo per prevenire l'ipoglicemia neonatale, i valori glicemici devono essere mantenuti entro valori molto ristretti (tra 70 e 126 mg/dl per AACE e tra 70 e 90 mg/dl secondo ADA). La revisione della letteratura più recente ha evidenziato la sicurezza e l'efficacia della terapia con microinfusore durante il travaglio ed il parto⁽¹³⁻¹⁴⁾. Nello studio multicentrico osservazionale di Fresa et al⁽¹⁴⁾ sono state studiate 65 donne con diabete tipo 1 trattate durante la gravidanza con CSII o CSII + RT CGM (monitoraggio continuo della glicemia real time). Le donne hanno continuato ad usare la terapia con microinfusore (eventualmente associato ad RT CGM) anche durante il parto (la velocità basale veniva modulata in base ai valori glicemici, secondo un protocollo pre-stabilito). Gli autori hanno concluso che durante il parto la CSII permette di ottenere uno stretto compenso glicemico (soprattutto se abbinata

all'uso del RT-CGM) ed è sicura (nessuna donna ha avuto problemi con il set sottocutaneo di infusione, né ha mostrato ipoglicemia o chetosi). Nello studio retrospettivo di Dever et al⁽¹⁵⁾ sono state studiate 161 donne con DM1 in gravidanza trattate con CSII o MDI. Le donne che durante il parto continuavano ad usare CSII presentavano glicemie medie significativamente più basse ed un maggiore tempo in "time range" rispetto alle donne che avevano sospeso CSII ed erano passate a terapia insulinica e.v. Questi studi suggeriscono che la CSII può essere usata in maniera efficace e sicura in donne che hanno utilizzato il microinfusore in gravidanza⁽¹³⁻¹⁵⁾. Secondo gli standard di cura SID/AMD 2018, l'utilizzo del microinfusore durante il travaglio e il parto può essere utile a mantenere un buon compenso metabolico se l'équipe che segue la paziente durante il parto è stata formata alla gestione del microinfusore.

Continuous Glucose Monitoring (CGM)

Il monitoraggio in continuo della glicemia si basa sull'utilizzo di un sensore che misura il glucosio nel liquido interstiziale. I dati possono essere memorizzati e scaricati retrospettivamente (monitoraggio "holter type")

oppure possono essere visualizzati direttamente dalla paziente mediante un ricevitore. In questo caso di parla di monitoraggio “real time” (RT-CMG).

Rispetto al controllo glicemico domiciliare, il monitoraggio in continuo della glicemia real time, permette di acquisire numerose informazioni.

Le glicemie capillari, per quanto frequenti, sono comunque poche nell’arco della giornata e sono dei valori “statici”, rilevati in relazione ai pasti e/o bedtime. Il RT-CGM, invece, permette alla paziente di visualizzare la glicemia e di capire, attraverso i grafici e le “frecche di tendenza”, come cambia la glicemia e con quale velocità. Inoltre, il RT-CGM è dotato di allarmi che avvisano se si è raggiunta la soglia dell’ipo/iperglicemia o se si sta per raggiungerla (allarme predittivo).

Le informazioni fornite dal RT-CGM sono fondamentali per ottenere uno stretto controllo glicemico in gravidanza ma necessitano di una adeguata educazione della paziente che deve essere in grado di comprendere ed agire correttamente in relazione alle informazioni fornite dal sensore (per es. aumentare il bolo al pasto se le frecce di tendenza indicano un incremento della glicemia, ridurre temporaneamente la velocità basale in caso di allarme predittivo di ipoglicemia). I dati ottenuti con il RT-CMG possono essere visualizzati anche su computer mediante applicazioni dedicate e consentono al medico di valutare l’andamento glicemico della paziente, il tempo trascorso in target, la variabilità glicemica e l’adesione/compressione della paziente alle indicazioni date (Figura 1 e 2).

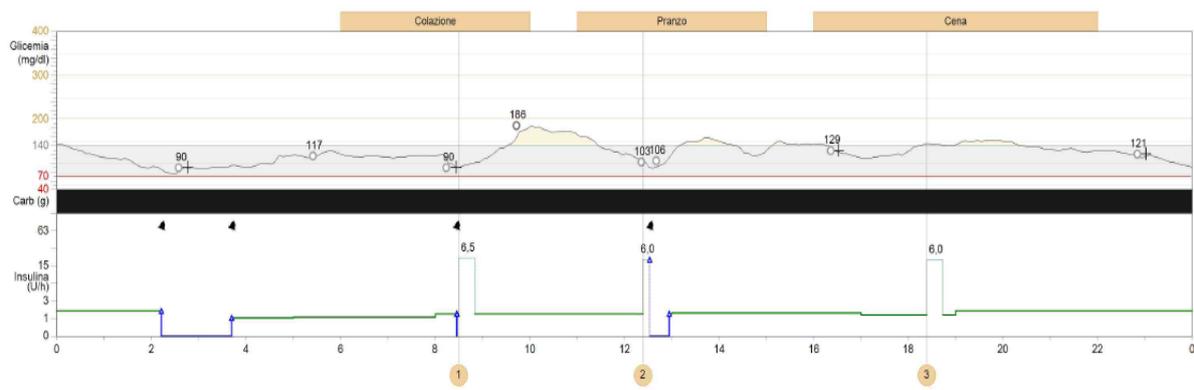


Figura 1 | Monitoraggio in continuo della glicemia integrato con l’uso del microinfusore in donna con DM1 alla 30 settimana di gestazione.

Statistiche	13/11	11/11 - 24/11
Glicemia media (mg/dl)	118	129 ± 50
Valori glicemia	8	145 10,4/giorn
Valori superiori al target	1 12%	52 36%
Valori inferiori al target	-- 0%	16 10%
Glic. sens. media (mg/dl)	125 ± 23	128 ± 42
AUC media > 140 (mg/dl)	3,5 1d 0h	12,6 13d 21h
AUC media < 70 (mg/dl)	0,0 1d 0h	0,2 13d 21h
Carboidrati giornalieri (g)	--	28 ± 23
Carb/Bolo insulina (g/U)	--	0,4
Insulina giornaliera totale (U)	50,40	50,38 ± 4,8
Basale giornaliera (U)	31,90 63%	29,23 58%
Bolo giornaliero (U)	18,50 37%	21,16 42%
Riempimenti	--	2 0,042U

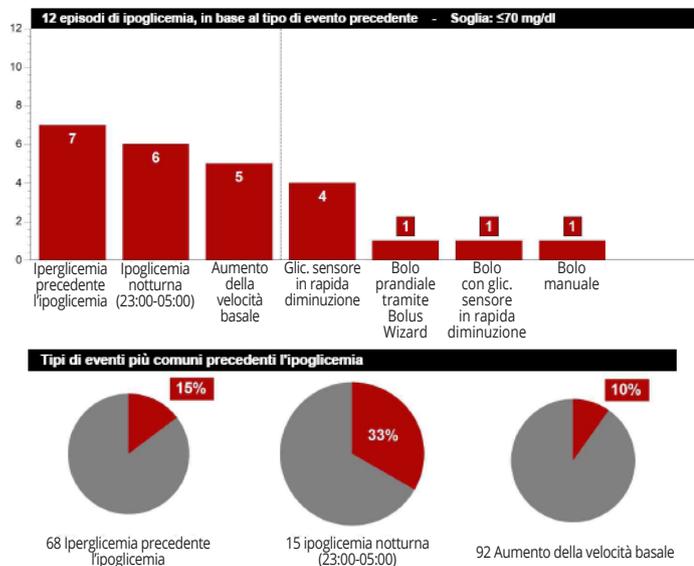


Figura 2 | Interpretazione dei trend glicemici in donna con DM1 in SAP alla 35 settimana di gestazione.

Mentre gli studi basati sull'uso del CMG holter type (usato spesso in modo discontinuo in gravidanza), avevano fornito conclusioni non univoche, studi più recenti hanno dimostrato la superiorità del RT-CGM rispetto al monitoraggio glicemico tradizionale⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. In particolare, nel trial randomizzato "CONCEPTT"⁽¹⁸⁾, sono stati valutati gli effetti dell'uso continuativo del CGM real time in 325 donne con diabete di tipo 1, (sia in fase di programmazione di gravidanza che durante la gestazione) in terapia con microinfusore o MDI. Le donne che hanno utilizzato il RT-CGM hanno presentato una riduzione dei livelli di emoglobina glicata ed hanno trascorso più tempo "in time in range" con minore "tempo sopra-target". Il miglioramento del compenso glicemico con RT-CGM si è associato ad un significativo miglioramento degli outcome neonatali: minore incidenza di LGA e di ipoglicemia neonatale; riduzione dei ricoveri in terapia intensiva neonatale e minore durata della degenza⁽¹⁸⁾. Questi dati suggeriscono l'uso del RT-GCM nelle donne con diabete pre-gestazionale in terapia insulinica intensiva. Il CGM-RT andrebbe iniziato precocemente, già dal primo trimestre di gravidanza⁽¹⁸⁾.

Sensor-Integrated Insulin Delivery

Il monitoraggio in continuo della glicemia può essere integrato con l'uso del microinfusore (Sensor Augmented Pump therapy, SAP). In questo caso il microinfusore, sulla base dei dati forniti dal sensore e grazie a specifici algoritmi, può sospendere la somministrazione di insulina (velocità basale) in caso di ipoglicemia (low-glucose suspension, LGS) o per prevenire l'ipoglicemia (pre low-glucose suspension PLGS). La diffusione di questi nuovi "device" in gravidanza è già notevole. Gli studi condotti in gravidanza, seppure poco numerosi, mostrano risultati promettenti. Petrovski et al⁽¹⁹⁾ hanno studiato 25 donne con DM1 in gravidanza trattate con CSII+ RT-CGM. Le donne sono state suddivise in 2 gruppi. In un gruppo il RT-CGM veniva usato in modo continuo; nell'altro solo 14 giorni al mese. L'uso continuativo della RT-CGM in gravidanza si è associato ad una riduzione significativa dei valori di emoglobina glicata ed una riduzione degli episodi ipoglicemici. Nessuna differenza in termini di esiti fetali. Nello studio osservazionale di Gomez AM⁽²⁰⁾ sono state studiate 34 donne in gravidanza con DM1 in terapia con SAP o SAP + funzione LGS (low-glucose suspension). Gli autori hanno osservato che l'uso di SAP e della funzione LGS sono ef-

ficaci e sicuri nel migliorare il compenso glicemico in gravidanza. Recentemente sono stati condotti degli studi su nuovi dispositivi chiamati "closed loop insulin delivery" in cui il microinfusore è capace di modulare autonomamente il rilascio di insulina sulla base dei dati forniti dal sensore. I risultati sembrano essere molto promettenti. Nello studio randomizzato di Stewart et al⁽²¹⁾, sono state studiate 16 donne affette da diabete mellito tipo 1 in gravidanza. Le donne sono state trattate per 4 settimane con microinfusore + RT-CGM (SAP) e successivamente con sistema integrato "closed loop insulin delivery". Quattordici donne hanno proseguito l'uso del sistema closed loop per tutta la gravidanza. Durante il periodo di utilizzo del sistema closed loop, le donne hanno presentato glicemie medie significativamente minori con maggior tempo in "time range" rispetto al periodo di utilizzo di SAP. Nessuna differenza in termini eventi avversi e fabbisogno insulinico. Nessun episodio di ipoglicemie severe. Nello studio osservazionale di Zoe A Stewart et al⁽²²⁾ 32 donne con DM1 in gravidanza, sono state sottoposte a 4 settimane di closed loop e, dopo un periodo di wash-out, a 4 settimane di SAP. Dopo avere effettuato entrambi i trattamenti, le donne potevano scegliere con quale terapia proseguire (closed loop/SAP o combinazione di CSII/RTCGM/MDI). 27 donne hanno scelto di proseguire la terapia con closed loop per tutta la gravidanza e hanno continuato tale terapia anche durante il parto. Il sistema "closed loop" ha consentito il raggiungimento e mantenimento dei targets glicemici per un tempo maggiore con glicemie inferiori e senza incremento delle ipoglicemie, in tutte le fasi della gravidanza compreso il travaglio ed il parto. In conclusione, la terapia con microinfusore permette più facilmente di far fronte ai cambiamenti del fabbisogno insulinico in gravidanza ma i dati in letteratura non hanno evidenziato una netta superiorità dell'uso del microinfusore rispetto alla MDI. Pertanto l'uso della CSII non può essere raccomandato in modo generalizzato in gravidanza ma rappresenta una valida opzione quando non viene raggiunto un compenso glicemico adeguato con la terapia multi-iniettiva. Le pazienti dovrebbero iniziare la CSII in fase di programmazione della gravidanza per permettere di ottenere uno stringente compenso glicemico e per potere educare adeguatamente la donna all'uso del microinfusore. Riguardo al monitoraggio in continuo della glicemia real-time, gli studi più recenti hanno dimostrato che il RT-CGM si associa a risultati estremamente positivi in termini di compenso glicemico e di

outcome materno/fetali. Pertanto ne viene raccomandato l'uso in donne in terapia insulinica intensiva. Il monitoraggio RT-CGM andrebbe iniziato precocemente, già nel primo trimestre di gravidanza. I dati a disposizione sull'uso dei sistemi integrati (SAP e closed loop) in gravidanza sono ancora pochi ma sembrano essere molto promettenti, aprendo nuove prospettive sul trattamento insulinico in gravidanza.

Bibliografia

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period, 2015.
2. Temple R. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ* 325:1275-1276, 2002.
3. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N. Engl J Med* 358:1991-2002, 2008.
4. Alexopoulos AS. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. *JAMA* 321:1811-1819, 2019.
5. Murphy HR. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospectivenationwide study. *Diabetologia* 60:1668-77, 2017.
6. Mathiesen J. Changes in basal rates and bolus calculator setting settings in insulin pumps during pregnancy in women with type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 27:724-8, 2014.
7. Farrar D. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007.
8. Chen R. Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol* 197: 404 e1-5, 2007.
9. Murphy HR. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ*. 337:a1680, 2008.
10. Bruttomesso D. Type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or with insulin glargine and multiple daily injections of rapid-acting insulin analogues (glargine-MDI). *Diabetes Metab* 37:426-31, 2011.
11. Kallas-Koeman MM. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 57:681-9, 2014.
12. Neff KJ. Prepregnancy care and pregnancy outcomes in type 1 diabetes mellitus: a comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy. *Ir J Med Sci* 183:397-403, 2014.
13. Yamamoto JM. Emerging Technologies for the Management of Type 1 Diabetes in Pregnancy. *Current Diabetes Reports* 18:4, 2018.
14. Fresa R, Visalli N, Di Blasi V, Cavallaro V, Ansaldi E et al. Experiences of continuous subcutaneous insulin infusion in pregnant women with type 1 diabetes during delivery from four Italian centers: a retrospective observational study. *Diabetes Technol Ther* 15:328-34, 2013.
15. Drever E, Tomlinson G, Bai AD, Feig DS. Insulin pump use compared with intravenous insulin during labour and delivery: the INSPIRED observational cohort study. *Diabet Med* 33:1253-9, 2016.
16. Murphy HL. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 337, 2008.
17. Secher AL. The Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women With Diabetes. *Diabetes Care* 36:1877-1883, 2013.
18. Feig DS. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 390:2347-2359, 2017.
19. Petrovski G. Is there a difference in pregnancy and glycemic outcome in patients with type 1 diabetes and insulin pump with constant and intermittent glucose monitoring? A pilot study. *Diabetes Technol Ther* 13:1109-13, 2011.
20. Gomez AM. Maternal-Fetal Outcomes in 34 Pregnant Women with Type 1 Diabetes in Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy. *Diabet Technol Ther* 19:417-422, 2017.
21. Stewart ZA. Closed-loop insulin delivery during pregnancy in women with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 375:644-54, 2016.
22. Zoe A. Stewart. Adaptability of Closed Loop During Labor, Delivery, and Postpartum: A Secondary Analysis of Data from Two Randomized Crossover Trials in Type 1 Diabetes Pregnancy. *Diabetes Technol Ther* 20: 501-505, 2018.