

Terapia del diabete gestazionale: gli attuali approcci

M. STRACQUADANIO, I. PAGANO, C. FORMUSO, S. DI LEO, F.A. GULINO, L. CIOTTA

RIASSUNTO: **Terapia del diabete gestazionale: gli attuali approcci.**

M. STRACQUADANIO, I. PAGANO, C. FORMUSO, S. DI LEO, F.A. GULINO, L. CIOTTA

Secondo il National Diabetes Data Group, per diabete gestazionale (DG) si intende un'intolleranza al glucosio che è diagnosticata in gravidanza.

Nonostante una significativa riduzione della mortalità perinatale osservata nell'ultima decade in gestanti affette da DG, la morbosità si mantiene sostanzialmente invariata (10-50%), e per tale motivo occorre effettuare un'adeguata terapia. La terapia di prima scelta è quella dietetica, che deve essere impostata da un nutrizionista, sulla base dei controlli glicemici e dell'eventuale perdita di peso.

Se tale regime terapeutico fallisce, bisogna impostare un'adeguata terapia insulinica. Lo schema maggiormente adottato consiste nel somministrare insulina ad azione pronta ai pasti (circa 50% delle unità totali), di cui il 20% prima di colazione, il 40% prima di pranzo e il 40% prima di cena; Il restante 50% di insulina basale servirebbe a garantire l'insulinizzazione notturna e delle ore preprandiali.

Nonostante l'ACOG e l'ADA non raccomandino l'uso degli ipoglicemizzanti orali in gravidanza, alcuni studi scientifici recenti hanno fornito buone basi di efficacia e sicurezza per poter vedere in questi farmaci dei futuri validi alleati per il controllo metabolico.

SUMMARY: **Treatment of gestational diabetes: current approaches.**

M. STRACQUADANIO, I. PAGANO, C. FORMUSO, S. DI LEO, F.A. GULINO, L. CIOTTA

According to the National Diabetes Data Group, Gestational Diabetes (GD) is a glucose intolerance diagnosed during pregnancy.

Despite a significant reduction in perinatal mortality observed in the last decade in pregnant women affected by GD, morbidity is essentially unchanged, and for this reason an adequate therapy must be carried out. The first-line therapy is a diet, which must be set by a nutritionist on the basis of blood glucose testing and weight loss. If this therapeutic regimen fails, an appropriate insulin therapy must be set.

It's preferable to administer rapid-insulin (about 50% of total units) before meals: particularly, 20% before breakfast, 40% before lunch and 40% before dinner. The remaining 50% of basal insulin is used to ensure the insulinization during the night and pre-prandial hours.

Although ACOG and ADA don't recommend the use of oral hypoglycemic agents in pregnancy, recent scientific studies have provided a good basis for the efficacy and safety of these drugs to obtain future allies for metabolic control.

KEY WORDS: Diabete gestazionale - Terapia dietetica - Terapia insulinica.
Gestational diabetes - Dietary treatment - Insulin therapy.

Introduzione

Secondo il *National Diabetes Data Group*, per diabete gestazionale si intende un'intolleranza al glucosio che è diagnosticata in gravidanza: non vi rientrano,

quindi, le pazienti già diabetiche che entrano in stato gravidico. Nella maggior parte dei casi, tali pazienti tornano ad una normale tolleranza al glucosio dopo il parto (diabete gestazionale propriamente detto), mentre in qualche caso il diabete persiste anche dopo la nascita del feto.

Nelle gestanti affette da diabete gestazionale, nonostante una significativa riduzione della mortalità perinatale osservata nell'ultima decade, la morbosità si mantiene sostanzialmente invariata (10-50%) e per tale motivo bisogna effettuare un'adeguata terapia (1).

Gli attuali approcci terapeutici

La terapia di prima scelta risulta essere quella dietetica; uno studio suggerisce di prolungare il solo trattamento dietetico per due settimane, salvo per i casi in cui i valori di glicemia pre-prandiale siano superiori a 95 mg/dl (2).

Il regime dietetico deve essere impostato da un nutrizionista, sulla base dei controlli glicemici e dell'eventuale perdita di peso (3); a questo si può associare anche attività fisica, che risulta avere dei benefici sul controllo metabolico (4).

Nell'impostazione del programma terapeutico riveste un ruolo fondamentale anche l'epoca gestazionale della paziente: se la diagnosi di diabete gestazionale (*Gestational Diabetes Mellitus*, GDM) è stata effettuata dopo le 28-30 settimane il compenso metabolico ottimale va raggiunto nel più breve tempo possibile (5). In tal caso, quindi, o nel momento in cui la dieta fallisce (glicemie maggiori di 130 mg/dl ad un'ora e di 120 mg/dl a due ore dal pasto e/o glicemie a digiuno maggiori di 95 mg/dl), è indicata la terapia insulinica (6), cui si ricorre nel 30% delle gestanti affette da GDM.

Inizialmente la terapia insulinica viene impostata con il regime più semplice possibile che prevede una somministrazione prima dei tre pasti principali, per poi proseguire con schemi terapeutici più complessi. Il dosaggio del farmaco viene cambiato di solito in base ai livelli glicemici misurati nell'arco della giornata dalla paziente stessa. È stato dimostrato un andamento bifasico del fabbisogno insulinico nelle gestanti affette da GDM: la prima fase, che caratterizza l'epoca gestazionale compresa tra 20 e 30 settimane, necessita di incrementi settimanali della terapia; a partire dalla 30ª settimana, invece, il fabbisogno si stabilizza su determinati valori senza dover effettuare frequenti variazioni (1).

Gli schemi di terapia insulinica dovrebbero mimare quanto più possibile la secrezione fisiologica: questo richiede sia la somministrazione di insulina basale esogena per regolare la gluconeogenesi, la glicogenolisi, la lipolisi e la chetogenesi, sia la somministrazione di insulina ai pasti in grado di mimare il picco post-prandiale, in dosi adeguate all'apporto dei carboidrati, in modo da promuovere la normale utilizzazione del glucosio.

Le attuali insuline in commercio sono prodotte mediante la tecnologia del DNA ricombinante e possono essere distinte in quattro tipi principali:

- analogo ultrarapido;
- insulina regolare;
- insulina intermedia;
- analogo prolungato.

Strutturalmente identica all'insulina umana, l'insulina regolare viene iniettata e forma aggregati esameri-

ci che precipitano nel sito di somministrazione, riducendone così la biodisponibilità. L'assorbimento è troppo lento per controllare il picco glicemico post-prandiale, con un rischio maggiore di ipoglicemie nelle ore a seguire; pertanto, deve essere somministrata 20-30 minuti prima dei pasti.

L'insulina intermedia isofano (NPH) ha una durata d'azione di circa 10 ore, essendo coniugata con protamina neutra che causa la precipitazione della soluzione al sito di iniezione, in modo da permettere un rilascio graduale. Nelle donne in gravidanza sono necessarie da due a tre somministrazioni nell'arco delle 24 ore. La NPH, però, ha un rischio maggiore di ipoglicemie notturne in quanto presenta un picco dopo 3-4 ore dalla somministrazione.

In commercio sono altresì presenti miscele di insuline che contengono il 70% di insulina intermedia (NPH) e il 30% di insulina regolare, o miscele equivalenti che contengono la stessa percentuale dei due tipi insulinici (50/50). Di recente, sono anche disponibili miscele di analoghi rapidi coniugati con protamina, il cui profilo farmacocinetico le rende preferibili alle miscele tradizionali, presentando un inizio d'azione più rapido e una durata più breve rispetto alle miscele con insulina umana (7).

Con la tecnica del DNA ricombinante sono stati ottenuti tre diversi analoghi dell'insulina ad azione rapida:

- lispro;
- aspart;
- glulisina.

Attraverso la sostituzione o la delezione di aminoacidi in regioni non coinvolte nel legame con il recettore insulinico, è stata ridotta la tendenza dell'insulina a formare esameri: quindi vengono iniettati monomeri o dimeri che vengono assorbiti più rapidamente, con un picco plasmatico maggiore e più precoce rispetto a quello osservato con l'insulina umana non modificata. Tale picco sembra mimare quello insulinico fisiologico post-prandiale e per questo motivo tali formulazioni vengono ampiamente utilizzate per le somministrazioni ai pasti, garantendo una maggiore stabilità glicemica e, contemporaneamente, riducendo il rischio di ipoglicemie. L'insulina lispro deriva dall'inversione dell'aminoacido lisina situato in posizione 29 della catena β dell'insulina con una molecola di prolina in posizione 28 della stessa catena. Studi su modelli animali hanno escluso la possibilità di effetti teratogeni sul feto, anche se l'importante omologia di questo analogo con il fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) ha sollevato preoccupazione per i possibili effetti sulla crescita del feto. Inoltre, è stata esclusa la possibilità che l'analogo lispro possa raggiungere il circolo fetale (8).

L'aspart deriva dalla sostituzione di un singolo residuo nella sequenza aminoacidica dell'ormone insulare:

all'aminoacido prolina in posizione 28 della catena β viene sostituito l'acido aspartico, ottenendo una variazione della cinetica del farmaco sovrapponibile a quella della lispro. Di recente è stato dimostrato che l'incidenza di ipoglicemie gravi è significativamente inferiore nelle donne trattate con insulina aspart rispetto alle donne trattate con insulina umana regolare (9).

La glulisina, invece, è ottenuta dalla sostituzione dell'acido aspartico in posizione 3 della catena β con lisina, e della lisina in posizione B29 con acido glutammico. È l'analogo di più recente introduzione, per cui ancora non sono presenti dati in letteratura sul suo uso in gravidanza.

Gli analoghi dell'insulina umana a rapido assorbimento, lispro ed aspart, vengono impiegati sempre più nel trattamento del diabete gestazionale, in quanto presentano alcuni vantaggi rispetto all'insulina regolare. Infatti, oltre ad ottenere una minore incidenza di ipoglicemie pre-prandiali, sono particolarmente efficaci nel ridurre il picco iperglicemico post-prandiale che si correla in maniera significativa con gli eventi avversi neonatali (10). È stato ampiamente dimostrato che in gravidanza, a parità di dosi di insulina lispro e di insulina regolare, con l'uso dell'analogo si riduce l'incidenza di episodi di iperglicemia ad un'ora dal pasto e di ipoglicemia (11-13). I risultati riportati in letteratura sull'*outcome* neonatale sono sovrapponibili (14), ma l'impiego dell'insulina lispro si associa ad una minore incidenza di feti con rapporto circonferenza cranica/circonferenza toracica aumentato o con un incremento relativo dell'adipe sottocutaneo (15). Non è stata dimostrata alcuna differenza tra l'uso di insulina regolare e lispro in termini di frequenza di taglio cesareo, epoca gestazionale al parto e preeclampsia (12,13). Lo stesso incremento di efficacia è stato dimostrato, in gravidanza, anche per l'insulina aspart (16).

Ultima ad essere introdotta nella terapia del diabete mellito è stata l'insulina glargina, il primo analogo dell'insulina umana a lunga durata che, a causa di una minore solubilità, precipita a livello del punto di iniezione depositandosi nel sottocute e venendo poi rilasciato poco per volta. Questo tipo di insulina si ottiene dall'aggiunta all'insulina umana di due molecole di arginina all'estremo C-terminale della catena β e dalla sostituzione con una glicina dell'acido aspartico in posizione 21 della catena α . L'inizio d'azione si ha dopo circa 1-3 ore e la durata d'azione raggiunge le 24 ore, consentendo quindi un'unica somministrazione giornaliera.

Diversi studi che hanno messo a confronto questo analogo con l'insulina basale NPH hanno mostrato una riduzione significativa della glicemia a digiuno e una inferiore incidenza di ipoglicemie, soprattutto notturne, nei pazienti che usavano glargina rispetto all'altro gruppo (17-19).

L'uso di glargina in gravidanza sembra essere particolarmente utile ad ottenere un eccellente controllo glicemico, riducendo nel contempo il rischio di ipoglicemie (20).

Il rischio di un'azione mitogena di glargina è dovuto al fatto che tale analogo sembra presentare un'affinità di legame per il recettore IGF-1 (fattore di crescita insulino-simile) circa 6 volte maggiore rispetto ad altri tipi di insulina. Ciò potrebbe stimolare la sintesi del DNA, favorendo la proliferazione cellulare, e quindi determinare un aumento della crescita fetale. Nonostante questa ipotesi, studi su ratti non hanno dimostrato, ad oggi, una significativa incidenza di tumore della mammella con la somministrazione di glargina ad alte dosi (21).

Dal momento che l'IGF-1 sarebbe implicato nella progressione della retinopatia, l'uso di questo analogo potrebbe favorire, teoricamente, lo sviluppo di retinopatia diabetica ed edema maculare: la letteratura, però, mostra che tali eventi avversi sono sovrapponibili a quelli riscontrati con l'uso di insulina NPH (22,23).

Da tenere in considerazione anche la possibilità da parte dell'insulina glargina di attraversare il filtro placentare raggiungendo la circolazione fetale. A tal proposito, uno studio condotto *ex-vivo* su placentate ottenute da parti cesarei (elettivi e senza complicanze) ha mostrato che non vi è riscontro di insulina nel circolo fetale a concentrazioni terapeutiche, mentre a concentrazioni doppie il tasso di trasferimento transplacentare è presente, anche se molto basso: ciò sarebbe dovuto alla capacità di *clearance* dell'insulina da parte della placenta (20).

Tali risultati, però, sono da riferire al trasporto transplacentare al termine della gravidanza, e non sono presenti informazioni sul trasferimento durante il primo trimestre; inoltre, lo studio è stato condotto su placentate di donne sane, mentre non è noto se vi siano alterazioni morfo-funzionali del filtro placentare in donne con diabete non ben compensato.

Attualmente gli unici dati sull'uso di glargina in gravidanza derivano da studi retrospettivi osservazionali limitati a qualche centinaio di casi (8,24-27).

Ciò che maggiormente frena i clinici dall'impiegare le nuove insuline resta il rischio teratogenico. Gli studi sperimentali sugli animali non hanno dimostrato teratogenicità dell'insulina lispro, aspart e glargina. Secondo una serie di studi clinici retrospettivi la frequenza di malformazioni è del 4.8% nelle gestanti in terapia con lispro e del 6.8% in quelle in terapia con insulina regolare: tale differenza non risulta statisticamente significativa. L'ultimo recente studio retrospettivo su un'ampia casistica di donne affette da diabete pre-gestazionale in terapia con lispro, prima e durante il primo mese di gravidanza, riporta una riduzione delle malformazioni minori e maggiori nonché dei

casi di aborto spontaneo con l'uso dell'analogo dell'insulina (28,29). Non esistono, al momento, pubblicazioni su valutazioni *in vivo* del potere teratogeno dell'insulina aspart. È in corso uno studio clinico randomizzato controllato volto alla valutazione dell'efficacia e della sicurezza di questo farmaco rispetto all'insulina regolare in donne gravide affette da diabete di tipo 1 (30).

In gravidanza, come dimostrato nelle donne gravide affette da diabete di tipo I, la somministrazione dell'insulina può essere effettuata sia in modo multi-iniettivo che con l'uso del microinfusore (terapia insulinica sottocutanea continua o CSII); a tal riguardo, la maggior parte degli Autori è concorde nel considerare sovrapponibili i risultati derivanti dalle due differenti modalità (31-34).

Una suddivisione indicativa del fabbisogno insulinico totale in gravidanza può prevedere (35):

- insulina ad azione pronta ai pasti (circa 50% delle unità totali), di cui il 20% prima di colazione, il 40% prima di pranzo e il 40% prima di cena;
- il restante 50% di insulina basale per garantire l'insulinizzazione notturna e delle ore preprandiali; nel caso in cui si utilizzino insulina umana protaminata, saranno necessarie due somministrazioni, mentre nel caso in cui si utilizzino un analogo dell'insulina a lunga durata d'azione sarà sufficiente un'unica somministrazione.

Nonostante l'ACOG e l'ADA non raccomandino l'uso degli ipoglicemizzanti orali in gravidanza (36,37), alcuni studi scientifici recenti hanno fornito buone basi di efficacia e sicurezza per poter vedere in questi farmaci dei futuri validi alleati per il controllo metabolico. In realtà le raccomandazioni dell'ACOG e dell'ADA non tengono conto del fatto che non sono state dimostrate anomalie da agenti farmacologici impiegati dopo

il primo trimestre e che il diabete gestazionale evolve nella maggior parte dei casi dopo le dodici settimane di gestazione.

In Europa e Sud Africa la glibenclamide e la metformina sono state usate in gravidanza per anni senza che fossero riportati effetti collaterali di alcun genere (38). La glibenclamide, al momento, è l'unico farmaco la cui efficacia e sicurezza siano state dimostrate tramite studi clinici randomizzati controllati. Questo farmaco non attraversa la placenta in maniera significativa: la concentrazione nel sangue fetale, infatti, non supera l'1-2% di quella del sangue materno (39). La sua efficacia, sovrapponibile a quella dell'insulina, è stata dimostrata in uno studio clinico randomizzato controllato condotto su 404 gestanti affette da diabete gestazionale e trattate con glibenclamide da 2.5 fino a 20 mg/die (40). Anche in corso di allattamento la glibenclamide risulta sicura: è risultata infatti indossabile nel latte materno di donne che ne facevano uso (41).

La riconosciuta efficacia della metformina nel contrastare l'insulino-resistenza nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, oltre alla sua sicurezza nei confronti dell'ipoglicemia, suggerisce che possa essere un farmaco ideale per l'ottimizzazione del compenso metabolico in gravidanza (42).

Studi su animali hanno dimostrato la non teratogenicità della metformina ad una dose approssimativamente doppia rispetto alla dose massima raccomandata nella specie umana (43).

Studi condotti su donne affette da sindrome dell'ovaio policistico e trattate in epoca periconcezionale, nonché in gravidanza, con metformina, hanno dimostrato la riduzione del numero di aborti spontanei e dell'incidenza del diabete gestazionale, l'assenza di teratogenicità e di effetti avversi sui dati morfometrici neonatali, oltre che l'assenza di alterazioni dello sviluppo motorio ed intellettuale a 3, 6 e 18 mesi di vita (44-46).

Bibliografia

1. Langer O. Management of gestational diabetes: pharmacologic treatment options and glycemic control. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35:53-78.
2. McFarland MB, Langer O, Conway DL, Berkus MD. Dietary therapy for gestational diabetes: how long is long enough? *Obstet Gynecol* 1999;93:978-82.
3. Serlin DC, Lash RW. Diagnosis and management of gestational Diabetes Mellitus. *American Family Physician*; July 1, 2009, Volume 80, Number 1.
4. N Wah Cheung. The management of gestational diabetes. *Vascular Health and Risk Management* 2009;5:153-164.
5. Langer O. When diet fails: insulin and oral hypoglycaemic agents as alternatives for the management of gestational diabetes mellitus. *J Maternal Fetal Neonat Med* 2002;11:218-25.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gestational Diabetes. Practice Bulletin* 30. Washington; September 2001.
7. Sheldon B, Russell-Jones D, Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11:5-19,2009.
8. Torlone E, Di Cianni G, Mannino D, Lapolla A. Insulin analogs and pregnancy: an update. *Acta Diabetol* 46:163-172;2009.
9. Heller S, Damm P, Mersebach H, Vang Skjoth T, Kaaja R. Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Pregnancy: Role of preconception insulin aspart treatment in a randomized study. *Diabetes Care*, 33:473-477,2010.
10. Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: are insulin analogs a new tool? *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:241-52.

11. Jovanovic I, Ilic S, Petitt DJ et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1422-27.
12. Ilic S, Jovanovic L, Petitt DJ, Ohanessian J, Bastyr EJ. Treatment satisfaction with insulin therapy contributes to glucose control in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1999;48 (Suppl.1):226.
13. Bhattacharya A, Brown S, Huges S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *Q J Med* 2001;94(5):255-60.
14. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, Pieber TR. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:1337-1344.
15. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, et al.: Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 2003;111:19-24.
16. Alawi H. Use of insulin lispro in pregnant women. *Diabetes* 2001;50(Suppl 2):A381.
17. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C: Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtimes: a three month comparison between administration of NPH insulin four time daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes care* 26:1490-1496;2003.
18. Rather RE, Hirsch IB, Neifing JL, et al.: Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23:639-643;2000.
19. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R et al.: A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23:1666-1671;2000.
20. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A et al.: Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes care* 33 (1): 29-33; Jan 2010.
21. Stamberger I, Bube A, Durchfeld-Meyer B et al.: Evaluation of the carcinogenic potential of insulin glargine (LANTUS) in rats and mice. *Int J Toxicol* 21:171-179,2002.
22. Zib I, Raskin P: Novel insulin analogues and its mitogenic potential. *Diabetes Obesity Metab*, 8:611-620,2006.
23. Chantelau E., Kimmerle R., Meyer-Schwicherat R.: Insulin, insulin analogues and diabetic retinopathy. *Arch Physiol Biochem* 114:54-62,2008.
24. Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C et al. For the Italia Diabetes and Pregnancy Study Group, Italian Society of Diabetology: Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. *Diabetic Medicine*, 25:993-996,2008.
25. Gallen IW, Jaap A, Roland JM, Chirayath HH: Survey of glargine use in 115 pregnant women with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 25:165-169,2008.
26. Lepercq J, Jacqueminet S, Hieronimus S, Timsit J, Grimaldi A: Use of insulin glargine throughout pregnancy in 102 women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab*, Feb 2010.
27. Egerman R.S., Ramsey R.D., Kao L.W. et al.: Perinatal outcomes in pregnancies managed with antenatal insulin glargine. *Am J Perinatol*. 26(8): 591-5; Sep 2009.
28. Masson EA, Patmore JE, Brash PD et al. Pregnancy outcome in type 1 diabetes mellitus treated with insulin lispro (Humalog). *DiabetMed* 2003;20:46-50.
29. Wyatt J, Frias J, Hoyme HE, Kerr L, Tan M. Congenital anomaly rate in offspring of women with diabetes treated with Humalog. *Diabetologia* 2003;6(Suppl. 2):A259.
30. Hod M, Amiel S, Damm P, et al. Insulin aspart in pregnancy: protocol for a randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of insulin aspart and human insulin in the treatment of pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes metab* 2003; 29: 4S213.
31. Gimenez M, Conget I, Nicolau J et al.: Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study. *Acta Diabetol* 44: 34-37, 2007.
32. Chen R, Ben Haroush A, Weissmann-Brenner A et al.: Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injection and continuous subcutaneous insulin infusion. *Am J Obstet Gynecol* 197:404.e1-404.e5, 2007.
33. Gonzalez-Romero S, Gonzalez-Molero I, Fernandez-Abellan M et al.: Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 12(4): 263-9; April 2010.
34. Volpe L, Pancani F, Aragona M et al.: Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple dose insulin injections in Type 1 diabetic pregnant women: a case-control study. *Gynecol Endocrinol* 31:1-4, Aug 2009.
35. Associazione Medici Diabetologi – Società Italiana di Diabetologia: Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010.
36. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational Diabetes. Practice Bulletin 30. Washington; September 2001.
37. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. American Diabetes Association: clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 1998;36:2320-8.
38. Lebovitz HE. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Ref* 1999;7:139-53.
39. Elliot B, Langer O, Schussling F. A model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:527-30.
40. Langer O, Conway DL, Berkus MD et al. Glyburide vs insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2000; 343: 16.
41. Feig DS, Briggs GG, Kmemer JM. Tsfer of glyburide and glipzide into breast milk. *Diabetes Care* 2005; 28: 1851-5.
42. Klepser TB, Kelly MW. Metformin hydrochloride: an anti hyperglycemic agent. *Am J Health Syst Pharmacol* 1997; 54: 893-903.
43. US Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and quality. Department of health and human service, 1996.
44. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes amongst women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002;17:2858-64.
45. Checa MA, Requena A, Salvador C, Tur R, Callejo J, Espinos JJ, Fabregues F, Herrero J. Insulin-sensitizing agents: use in pregnancy and as therapy in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005;5:375-90.
46. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod* 2004;19:1323-30.