

USO DE LOS ANÁLOGOS DE LA INSULINA DURANTE EL EMBARAZO.

Aleida M. Rivas Blasco

Unidad de Diabetes y Embarazo. Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera"-Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(3): 135-141

RESUMEN

Los análogos de la insulina se han usado en el tratamiento de la diabetes asociada al embarazo, aún sin la aprobación de instancias reguladoras. Con el fin de conocer su eficacia y seguridad materno-fetal, se realizó la revisión bibliográfica sobre el tema. En cuanto a la Glulisina, no hay reporte de su uso en la gestación. Con Lispro, hay pocos estudios aleatorios donde se compare su uso con insulina humana regular, pero hay variados estudios observacionales en su mayoría retrospectivos, que no revelan aumento de riesgo. Referente a Aspart, se ha investigado en mujeres con diabetes tipo 1 durante el embarazo mediante un ensayo clínico aleatorio controlado, donde se compara con insulina humana regular, cuyos resultados sirvieron de base para la aprobación de su uso en gestantes. Con Glargina, se han llevado a cabo estudios observacionales, pero no aleatorios controlados y con Detemir, se finalizó el año 2011 un estudio aleatorio controlado, comparando con insulina humana NPH, cuyos resultados sustentaron la reciente aprobación por la Federal Drug Administration para su uso en embarazadas. En conclusión, Lispro y Aspart constituyen las opciones de análogos de acción rápida a usar durante el embarazo cuando no sea posible controlar las elevaciones postprandiales de la glucemia o prevenir hipoglucemias nocturnas y severas con insulina humana. El análogo de acción larga Detemir podrá ser usado durante el embarazo, una vez aprobado por los organismos nacionales correspondientes. Se requieren estudios aleatorios controlados en embarazadas para Glargina y de costo-efectividad para todos los análogos de la insulina.

Palabras clave: diabetes, Embarazo, Análogos de la insulina

ABSTRACT

Insulin analogues have been used in the treatment of diabetes in pregnancy and some of them off-label. To know the efficacy and safety of insulin analogues concerning mother and fetus, a literature review on the subject was carried out. Regarding Glulisine, there are no reports on its use on gestation. On Lispro, there are few randomized studies comparing its use to regular human insulin, however, there are several observational studies, mostly retrospective, that do not reveal an increased risk. On Aspart, research has been done on women with type 1 diabetes during pregnancy with a randomized controlled clinical trial comparing it to regular human insulin; its results were used as a basis for its approval in pregnant women. On Glargine, observational studies have been carried out, but none were randomized controlled. On Detemir, a randomized controlled trial that ended in 2011 was carried out, comparing it to NPH human insulin; its results supported the recent approval by the Federal Drug Administration (FDA) to be used in pregnant women. In conclusion, Lispro and Aspart are the options of fast-action analogues for use during pregnancy when the control of glucose postprandial elevations or the prevention of nocturnal and severe hypoglycemia with human insulin is not possible. The long-lasting analogue Detemir may be used during pregnancy, once it has been approved by national drug regulations. Randomized controlled studies during pregnancy are required for Glargine and cost-efficacy studies for all insulin analogues.

Key Words: diabetes, Pregnancy, Insulin analogues

El embarazo es probablemente la etapa de la vida de una mujer con Diabetes Mellitus donde se requiere el más adecuado control metabólico, con el fin de reducir las complicaciones maternas y perinatales a corto y largo plazo. El reto consiste en obtener perfiles glucémicos similares a los de las gestantes no diabéticas, manteniendo un delicado equilibrio para evitar

Artículo recibido en: Junio 2012. **Aceptado para publicación en:** Agosto 2012.

Dirigir correspondencia a: Dra. Aleida M. Rivas Blasco; e-mail: rivasaaleida@yahoo.com

tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia, mediante el uso de medicamentos con un perfil de seguridad materno-fetal bien establecido, además de las medidas no-farmacológicas.

La insulina ha sido considerada el estándar de oro del tratamiento durante el embarazo, tanto en el caso de la Diabetes Pre-gestacional como la Gestacional porque no cruza la barrera placentaria y se ha demostrado su eficacia para alcanzar y mantener un buen control glucémico¹. Su administración debe satisfacer las demandas generadas durante el día por las cargas exógenas de glucosa provenientes de la ingestión de alimentos y las necesidades basales debidas a la producción nocturna de glucosa endógena y la resistencia a la insulina que ocurre en la madrugada.

Sin embargo, el régimen de insulina generalmente requiere dosis, horarios y combinaciones diferentes al que pudo ser óptimo previo a la gestación, ya que en algunas embarazadas, los requerimientos bajan en el primer trimestre, llevando a hipoglucemia si no se ajustan las dosis, mientras que a partir de la

vigésima semana, aumenta la resistencia a la insulina, y por tanto, los requerimientos de la misma².

La insulina humana de acción intermedia y acción rápida se usa desde hace varias décadas en esquemas basal-bolus de tres o más inyecciones al día, o de acción rápida mediante bombas de infusión continua subcutánea, habiéndose demostrado su eficacia, seguridad y costo-efectividad durante el embarazo. No obstante, no siempre se logra suficiente control de las excursiones glucémicas post-comidas y además, cuando se optimiza el control, pueden ocurrir episodios de hipoglucemia de severidad variable, que pueden poner en peligro la vida³. Por tanto, el desarrollo más reciente de los análogos de la insulina, ha generado grandes expectativas, en el sentido de mayores ventajas y menos desventajas que las que se tienen con la insulina humana.

Algunas características a tomar en cuenta para la utilización de los análogos de insulina en las embarazadas diabéticas, en comparación con la insulina humana, se muestran en la **Tabla I**.

Tabla I. Características seleccionadas de la insulina humana y análogos de la insulina.

	Estudios en embarazadas	Categoría en embarazo*	Costo	Afinidad por IGF-1**	Potencia Mitogénica**
Insulina Humana	Múltiples observacionales y Aleatorios controlados	B	Bajos	100	100
Análogos de acción rápida					
Lispro	Observacionales Pocos aleatorios controlados	B	Altos	156±16	66±10
Aspart	Observacionales Uno largo aleatorio controlado	B	Altos	81 ± 09	55 ± 22
Glulisina	No reportes en embarazadas	C	Altos		
Análogos de acción larga					
Glargina	Observacionales No aleatorios controlados	C	Altos	641 ± 51	783 ± 132
Detemir	Uno largo aleatorio controlado	B	Altos	16 ± 01	~11

*Categoría que le asigna la FDA a su uso en el embarazo de acuerdo al riesgo **Media ± desviación estándar Fuente de referencia: (11)

ANÁLOGOS DE LA INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA

Se conocen tres análogos de acción rápida: Lispro fue el primero en ser utilizado en embarazadas, Aspart, cuenta con aprobación internacional para su uso durante el embarazo y Glulisina, cuyo uso no ha sido reportado durante el embarazo.

Lispro

Se han realizado pocas investigaciones aleatorias en embarazadas, donde se compare el uso del análogo Lispro con el de la insulina humana regular, asociado en ambos casos a insulina humana NPH, siendo la primera, en mujeres con Diabetes Gestaciona⁴. Existen variados estudios observacionales, en su mayoría retrospectivos, donde se muestra con Lispro mejor control de las glucemias post-prandiales, particularmente después del desayuno, con control glucémico similar el resto del día con ambas insulinas^{5,6}. En cuanto al descenso de la HbA_{1c}, los resultados son contradictorios, en algunos trabajos no se obtuvieron diferencias^{5,7} mientras que en otro, se observó mejor control con Lispro⁸. La información con respecto a la diferencia de incidencia de hipoglucemias severas y nocturnas es escasa.

Al aplicar un cuestionario a 22 usuarias de insulina regular y Lispro en embarazos sucesivos, se obtuvo mayor grado de satisfacción con esta última⁷. Aún cuando ha habido reportes de malformaciones congénitas en mujeres usando Lispro, otro trabajo no obtuvo diferencia, entre los dos tratamientos⁹. Al usar Lispro se ha encontrado una tasa más alta de recién nacidos grandes para la edad gestacional¹⁰. Es importante tomar en cuenta que Lispro posee una mayor afinidad con el receptor del factor de crecimiento similar a insulina - 1 (IGF-1) que la insulina regular, lo cual ha generado preocupación sobre posibles efectos promotores de crecimiento en el feto.

Sin embargo, los niveles detectados en sangre de cordón umbilical después de la administración materna de Lispro son muy bajos y se conoce que presenta una baja potencia mitogénica¹¹. Si bien al inicio del uso con Lispro se publicaron varios casos donde se había desarrollado o

agravado la retinopatía proliferativa en la madre¹², posteriormente, esto fue atribuido al brusco descenso de las cifras glucémicas. Lispro se ubica en la categoría B de las Guías de la Food Drug Administration (FDA) para su uso en el embarazo, ya que estudios clínicos adecuados no revelan aumento de riesgo para el feto¹¹, el Nivel de Evidencia (sustanciación científica en Medicina Basada en Evidencia) es I, el grado de recomendación es A y se considera seguro durante la lactancia¹³. Los costos del tratamiento con Lispro son mucho más altos que con insulina humana regular, constituyendo una limitante para su uso masivo.

Aspart

Además de algunos trabajos observacionales, se realizó un largo ensayo clínico aleatorio controlado en mujeres embarazadas con diabetes tipo 1, comparando Aspart con insulina humana regular, asociado a insulina humana NPH en ambos casos, observándose que las excursiones hiperglucémicas postprandiales fueron más bajas con Aspart, especialmente después del desayuno, mientras que las glucemias preprandiales y la HbA_{1c} fueron similares en los dos grupos. La incidencia de hipoglucemias nocturnas fue menor con Aspart, pero esta diferencia no fue significativa. El score de satisfacción fue mayor con Aspart y puede reflejar la mayor flexibilidad del horario de inyección en relación a la comida¹⁴.

El inicio de Aspart desde la etapa preconcepcional tiende a reducir el riesgo de hipoglucemias severas¹⁵. Los costos de Aspart son muy superiores a los de la insulina humana regular, lo cual dificulta su uso generalizado. No obstante, un estudio de costo-efectividad realizado en el Reino Unido muestra mayor frecuencia de nacimientos vivos a término cuando se administró Aspart que con insulina humana regular, sin un incremento de los costos totales de tratamiento, planteándose que se requiere un estudio prospectivo dirigido a confirmar estos hallazgos¹⁶.

En relación a los resultados fetales y perinatales, no se encontraron diferencias entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a abortos, mortalidad perinatal, malformaciones congénitas, peso al nacer e hipoglucemia

neonatal. Solo se observó una tendencia a menor frecuencia de parto pre-término cuando se usó Aspart, que no alcanzó significación estadística¹⁷. Una de las potenciales ventajas del uso de Aspart durante la gestación es que presenta una baja afinidad por el receptor IGF-1 y una baja potencia mitogénica. Aspart se ubica también en la categoría B de las guías de la FDA para su uso en el embarazo; debido a que estudios clínicos adecuados no revelan aumento de riesgo para el feto¹¹, el Nivel de Evidencia es I y el grado de recomendación es A, considerándose segura su administración durante la lactancia¹³.

Glulisina

Al no conocerse estudios sobre su uso durante el embarazo, se le ubica en la categoría C de las guías de la FDA, el Nivel de Evidencia es 4 y el grado de recomendación es D¹³.

ANÁLOGOS DE LA INSULINA DE ACCIÓN LARGA

Se dispone actualmente de dos análogos de acción larga con diferentes estructuras y características farmacocinéticas y farmacodinámicas: Glargina y Detemir. Su uso en el embarazo había sido limitado debido a sus posibles efectos colaterales derivados de su potencial teratogenicidad, embriotoxicidad, inmunogenicidad con paso transplacentario, y mitogenicidad¹¹. Hasta hace muy poco, no se había aprobado el uso de ninguno de ellos en el embarazo y venían siendo prescritos fuera de autorización, por lo cual su experiencia clínica es escasa².

Glargina

El uso de Glargina durante el embarazo se ha reportado producto de estudios observacionales retrospectivos con series muy pequeñas, donde se muestra que fue efectiva para alcanzar control metabólico en siete pacientes¹⁸ y para reducir las hipoglucemias nocturnas en un caso¹⁹. Más recientemente, un estudio caso-control comparó quince embarazadas con diabetes tipo 1 usando Glargina con otras quince usando insulina humana NPH, asociada en los dos grupos a Lispro o Aspart, mostrando que no hubo diferencia significativa en el control glucémico entre ambos regímenes

de tratamiento²⁰. Estudios sobre toxicidad reproductiva no han mostrado efectos directos de Glargina sobre el desarrollo embrionario y fetal en animales, pero se observó un aumento del riesgo de abortos y muertes intrauterinas, atribuidas a las hipoglucemias causadas por las altas dosis empleadas²¹. Series de 102 y 115 mujeres gestantes tratadas con Glargina muestran que no se obtuvieron tasas de malformaciones congénitas u otros resultados perinatales adversos más allá de lo esperado^{22,23}, pero se han observado en otros casos, alteraciones del crecimiento fetal²⁰. Por otra parte, se ha reportado la aceleración de la retinopatía diabética materna en algunos casos, aún cuando no se pueden descartar otros factores que influyen en el curso de esta microangiopatía durante la gestación²⁴.

Pese a la poca probabilidad de atravesar la barrera placentaria cuando Glargina se usa a concentraciones terapéuticas²⁵, la muy elevada afinidad por el receptor IGF-1 que pudiera causar disrupción de la proliferación trofoblástica, con desarrollo de defectos embrionarios y riesgo de retinopatía en la madre, genera dudas sobre su seguridad, estando colocada hasta ahora en la categoría C de las guías de la FDA para su uso en el embarazo¹¹.

No debe usarse durante el mismo, hasta tanto no se haya demostrado que es eficaz y segura mediante largos ensayos aleatorios controlados¹³. Además, el perfil de seguridad de este análogo de acción larga, dentro y fuera del embarazo, se considera inconcluso debido a los efectos mitogénicos y su posible relación con algunos tipos de cáncer, de tal manera que la European Medical Agency (EMA) ha solicitado un seguimiento de los pacientes con riesgo potencial de cáncer que reciben Glargina, a causa de la probable biotransformación alterada de dicho análogo in vivo, cuyos resultados deben ser presentados en el año 2015²⁶. Los costos del tratamiento con glargina son mayores que con NPH, constituyendo una de sus limitaciones desde el punto de vista de la Salud Pública.

Detemir

Pocos trabajos se han publicado en relación al uso de Detemir en el embarazo. El primero fue

una serie de 10 mujeres con diabetes tipo 1 a quienes se administró Detemir al menos tres meses antes y durante la gestación, lográndose buen control metabólico al final de la misma, sin desarrollo de retinopatía materna ni malformaciones congénitas²⁷. Debido al uso que se ha venido realizando de los análogos de la insulina de acción larga sin la autorización formal, se consideraba necesario establecer claramente la seguridad y eficacia de los mismos durante el embarazo. En tal sentido, en los últimos años, se llevó a cabo un estudio aleatorio controlado en 79 centros de 17 países, con la participación de 470 mujeres con diabetes tipo 1 embarazadas o planificando estarlo, comparando el uso de Detemir con el de insulina humana NPH, asociado en ambos casos con Aspart²⁸.

Los resultados finales muestran con Detemir mejor control de las glucemias en ayunas que con NPH, y tasas comparables de hipoglucemia, con tendencia a mejores resultados en aquellas que iniciaron la terapia en etapa preconcepcional. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a valores de HbA_{1c}, ganancia de peso, dosis requerida o deterioro de retinopatía²⁹. Los resultados perinatales, aparentemente similares con ambas insulinas, se publicarán en detalle posteriormente.

Estudios en animales no mostraron diferencias entre Detemir e insulina humana con respecto a embriotoxicidad y teratogenicidad³⁰. Detemir presenta muy baja afinidad por el receptor IGF-1 y muy baja potencia mitogénica¹¹.

En base a los resultados del estudio aleatorio controlado referido²⁹, el más grande realizado sobre el uso de análogos durante la gestación, Detemir fue, muy recientemente, pasado de la categoría C a la B de las Guías de la FDA para su uso en el embarazo, ya que estudios clínicos adecuados no revelan aumento de riesgo para el feto, el Nivel de Evidencia es 1 y el grado de recomendación es A, considerándose segura su administración durante la lactancia¹³. Aún se requiere para su uso durante el embarazo, la aprobación por las instancias regulatorias nacionales.

Por otra parte, Detemir representa costos del tratamiento más altos que con insulina humana NPH, requiriéndose al igual que para todos los análogos de la insulina, estudios de costo-efectividad durante el embarazo, tal como el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), lo ha realizado en la diabetes tipo 2 fuera del embarazo, concluyendo que son poco costo-efectivos³¹.

A la luz de los conocimientos actuales, no hay evidencias suficientes que justifiquen la recomendación de los análogos de la insulina durante el embarazo como sustitutos de la insulina humana NPH y regular, aun cuando en algunos casos individuales pueden obtenerse resultados satisfactorios, particularmente en la reducción de hipoglucemias³². Por otra parte, futuras investigaciones necesitan incluir también el desarrollo de insulinas que se ajusten con mayor exactitud a los perfiles fisiológicos de la insulina durante el embarazo, así como su eficacia y seguridad³³.

CONCLUSIONES

Los análogos de la insulina de acción rápida Aspart y Lispro pueden ser una elección durante la etapa preconcepcional y embarazo particularmente en mujeres con diabetes tipo 1, cuando usando esquemas intensivos con la insulina humana no se logra buen control de los picos glucémicos post-prandiales o se presentan hipoglucemias nocturnas y severas. Ambos análogos están ubicados en la categoría B de las guías de la FDA. No así, la Glulisina, por no haberse reportado su uso durante la gestación (categoría C FDA). En cuanto a los análogos de acción larga, no debe usarse Glargina durante el embarazo hasta tanto no se haya demostrado que es eficaz y segura mediante largos ensayos aleatorios controlados (categoría C FDA); y para Detemir, es necesario esperar la aprobación de las instancias regulatorias nacionales, ya que de acuerdo a la FDA, muy recientemente fue pasada de la categoría C a la B. Se requiere obtener mayores evidencias y resultados de estudios de costo-efectividad que justifiquen el uso durante el embarazo de los análogos en lugar de la insulina humana.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Homko CJ, Sivan E, Reece AE. Is there a role for oral antihyperglycemics in gestational diabetes and type 2 diabetes during pregnancy? *Treat Endocrinol* 2004; 3: 133–139.
2. de Valk HV, Visser GHA. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 65–76.
3. Mathiesen ER, Vaz JA, Jovanovic L. The evidence base for insulin treatment in diabetic pregnancy: a European perspective. *Pract Diab Int. Supp* 2008. John Wiley & Sons: 1-15.
4. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, Bastyr EJ. Metabolic and Immunologic Effects of Insulin Lispro in Gestational Diabetes. *Diab. Care* 1999; 22:1422–1427.
5. Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, Hanson U, Nord E, Nordlander E, Hansson LO. **Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus.** *Diabetes Res Clin Pract.* 2002; 58:115-121.
6. Edson EJ, Bracco OL, Vambergue A, Koivisto V. Managing diabetes during pregnancy with insulin lispro: a safe alternative to human insulin. *Endocr Pract* 2010; 16:1020-1027.
7. Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *Q J Med* 2001; 94: 255-260.
8. Durnwald CP, Landon MB. A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21:309-313.
9. Aydın Y, Berker D, Direktör N, Ustün I, Tütüncü YA, Işık S, Delibaşı T, Guler S. Is insulin lispro safe in pregnant women: Does it cause any adverse outcomes on infants or mothers?. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 80:444-448.
10. González Blanco C, Ballesteros AC, Saladich IG, Pla RC. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Technol Ther* 2011; 9: 907-911. Epub 2011 Jun 29.
11. Torlone E, Di Cianni G, Mannino D, Lapolla A. Insulin analogs and pregnancy: an update. *Acta Diabetol* 2009; 46:163–172.
12. Kitzmiller JL, Main E, Ward B, Theiss T, Peterson DL. Insulin Lispro and the Development of Proliferative Diabetic Retinopathy During Pregnancy. *Diab Care* 1999; 22: 874-876.
13. Castorino K, Jovanovic L. Pregnancy and Diabetes Management: Advances and Controversies. *Clin Chem* 2011; 57: 221–230.
14. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, Bellaire S, Raben A; Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Maternal Glycemic Control and Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Pregnancy. A randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diab. Care* 2007; 30:771–776.
15. Héller S, Damm P, Mersebach M, Skieth TV, Kaaja R, Hod M, Duran-Garcia S, McCance D, Mathiesen ER. Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Pregnancy. Role of preconception insulin aspart treatment in a randomized study. *Diab. Care* 2010; 33:473–477.
16. Lloyd A, Townsend C, Munro V, Twena N, Nielsen S, Holman A. Cost-effectiveness of insulin aspart compared to human insulin in pregnant women with type 1 diabetes in the UK. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25:599-605.
17. Hod M, Damm P, Kaaja R, Visser GH, Dunne F, Demidova I, Hansen AS, Mersebach H.; Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 186.e1-7.
18. Woolderink JM, Van loon AJ, Storms F, de Heide L, Hoogenberg K. Use of Insulin Glargine During Pregnancy in Seven Type 1 Diabetic Women. *Diab. Care* 2005; 28: 2594-2595.
19. Devlin JT, Hothersall L, Wilkis JL. Use of insulin glargine during pregnancy in a type 1 diabetic woman. *Diab. Care* 2002; 25: 1095–1096.
20. Imbergamo MP, Amato MC, Sciortino G, Gambina M, Accidenti M, Criscimanna A, Giordano C, Galluzzo A. Use of glargine in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a case-control study. *Clin Ther* 2008; 30:1476-1484.
21. Hofmann T, Horstmann G, Stammberger I. Evaluation of the reproductive toxicity and embryo toxicity of insulin glargine (LANTUS) in rats and rabbits. *In J Toxicol* 2002; 21:181–189.
22. 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* 2010; 36: 209-212.
23. Gallen IW, Jaap A, Roland JM, Chirayath HH. Survey of glargine use in 115 pregnant women with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2008; 25:165-169.

24. Sing C, Jovanovic L. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007; 34: 275–291.
25. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, Yip PM, Koren G. Insulin Glargine Safety in Pregnancy. A transplacental transfer study. *Diab. Care* 2010; 33: 29–33.
26. Chantelau E Mayer D. Meeting Report: 3rd International Workshop on Insulin & Cancer Heidelberg, Germany, October 30-31, 2010. *Diabetol Metab Synd* 2010; 2:73-74.
27. Lapolla A, Di Cianni G, Bruttomesso D, Dalfrà MG, Fresa R, Mello G, Napoli A, Romanelli T, Sciacca L, Stefanelli G, Torlone E, Mannino D. Use of insulin detemir in pregnancy: a report on 10 Type 1 diabetic women. *Diabet Med* 2009; 26: 1181–1182.
28. Mathiesen ER, Damm P, Jovanovic L, McCance DR, Thyregod C, Jensen AB, Hod M. Basal insulin analogues in diabetic pregnancy: a literature review and baseline results of a randomised, controlled trial in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 543-551.
29. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran-Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, Damm P, McCance DR. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant with type 1 diabetes. *Diab. Care* 2012 Jul 30 (Epub ahead of print).
30. Druckmann R, Rohr UD. IGF-I in Gynaecology and Obstetrics: Update 2002. *Maturitas* 2002; 41: S65–S83.
31. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14:1-243.
32. McElduff A, Moses RG. Insulin Therapy in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2012; 41: 161–173.
33. Jovanovic L, Pettitt DJ. Treatment with Insulin and Its Analogs in Pregnancies complicated by Diabetes. *Diab. Care* 2007; 30, Supp 2: S220-S224.