

DIABETE GESTAZIONALE: CRITERI DIAGNOSTICI E PROGNOSTICI

DOTT.SSA DANIELA GIOIA

U.O. di Endocrinologia, *Ospedali Riuniti
Villa Sofia-Cervello- PALERMO*



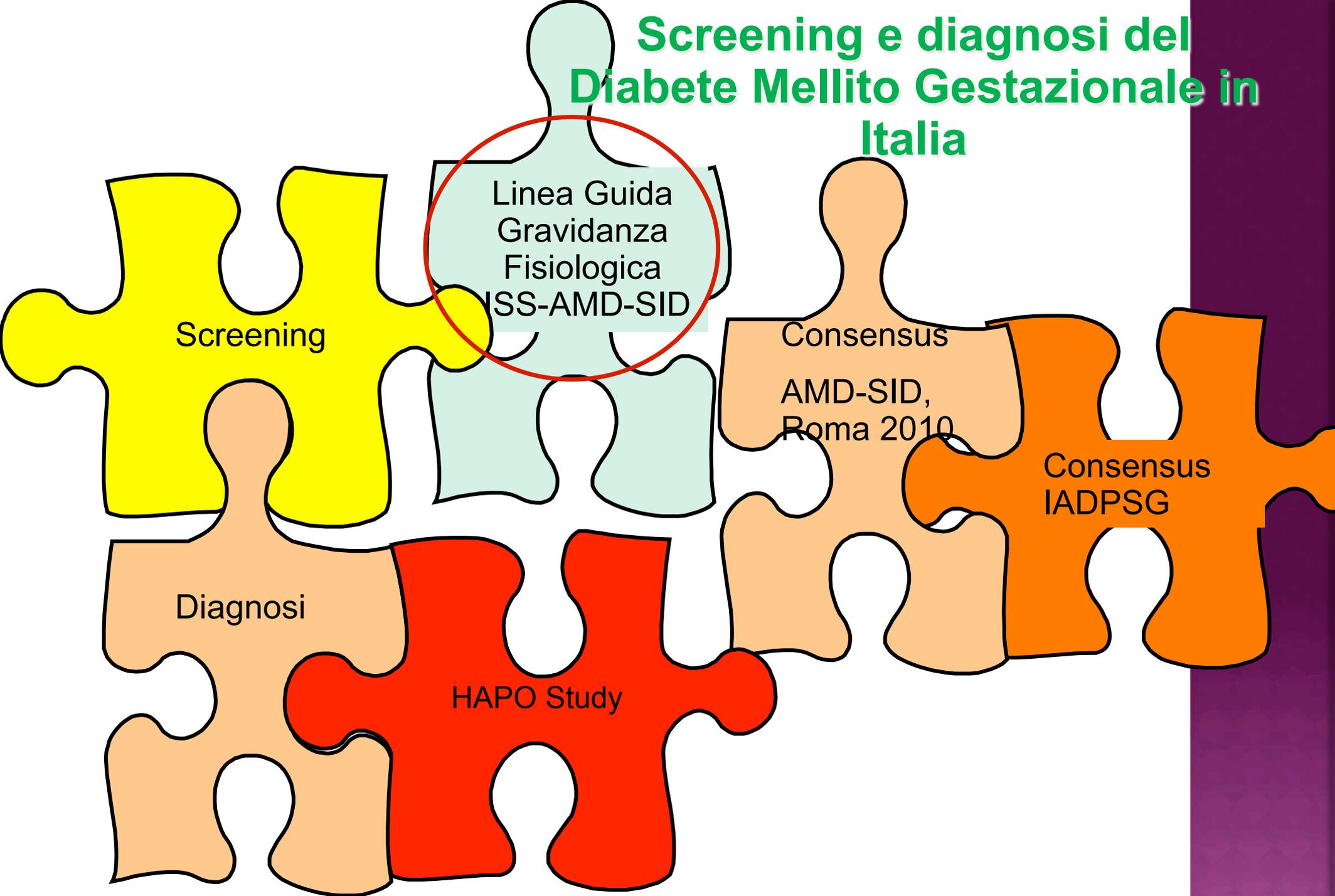
ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI
www.associazionemediciendocrinologi.it
Per la qualità clinica in Endocrinologia

**V Corso AGGIORNAMENTO
AME IN ENDOCRINOLOGIA
CLINICA**

**20/22
MARZO
2014**

AGRIGENTO

Screening e diagnosi del Diabete Mellito Gestazionale in Italia



Diabete Gestazionale

Intolleranza ai carboidrati di vario grado e severità, con inizio o primo riconoscimento durante la gravidanza

*IV International Workshop Conference on GDM, 1997
Diabetes Care ,1998*

IMPORTANZA DELLA DIAGNOSI

- **Identificare pazienti che necessitano di un intervento terapeutico per prevenire le complicanze materno-fetali**
- **Identificare pazienti ad elevato rischio di sviluppare il diabete tipo 2**

COMPENSO METABOLICO E OUTCOME GRAVIDICO

- I progressi nella gestione metabolica della gravidanza hanno ridotto negli ultimi 30 anni il tasso di morte intrauterina e perinatale
- **La macrosomia è in continuo aumento**
- La macrosomia è poco influenzata dal compenso metabolico del 1° trimestre, mentre dipende in particolare dalle iperglicemie postprandiali del 2-3° trimestre



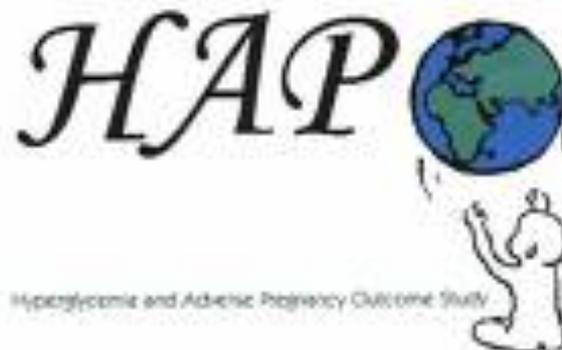
GDM: UNA LUNGA STORIA....

	O'SULLIVAN 1973	NDDG 1979	CARPENTER E COUSTAN 1982	ADA 2000
Digiuno	90 mg/dl	105 mg/dl	95 mg/dl	95 mg/dl
1 ora	165 mg/dl	190 mg/dl	180 mg/dl	180 mg/dl
2 ore	145 mg/dl	165 mg/dl	155 mg/dl	155 mg/dl
3 ore	125 mg/dl	145 mg/dl	140 mg/dl	140 mg/dl

NDDG: *National Diabetes Data Group*; ADA: *American Diabetes Association*.

	CARICO (g)	GLICEMIA BASALE (mg/dl)	1 ORA (mg/dl)	2 ORE (mg/dl)	3 ORE (mg/dl)
ADIPS	75	100		144	
ADA	100	95	180	155	140
	75	95	180	155	
CDA	75	95	190	160	
EASD	75	108		162	
NDDG	100	105	190	155	145
WHO	75	126		140	

ADIPS: *Australasian Diabetes in Pregnancy Society*; ADA: *American Diabetes Association*; CDA: *Canadian Diabetes Association*; EASD: *European Association for the Study of Diabetes*; NDDG: *National Diabetes Data Group*; WHO: *World Health Organization*.



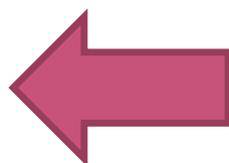
Goals of Metabolic Management of Gestational Diabetes

Is it all about the sugar?

MOSHE HOD, MD
YARIV YOGEV, MD

LEVEL OF GLYCEMIA AND PERINATAL MORTALITY —

Because glucose intolerance is characterized by a continuum of disordered carbohydrate metabolism, it is reasonable to assume that higher mean blood glucose levels during pregnancy (due either to inadequate treatment or higher severity of GDM) are related to an increase in PNM. The American Diabetes Association position statement suggests that fasting hyperglycemia (which reflects level of disease severity) of >105 mg/dl may be associated with an increased risk of late intrauterine fetal death in women with GDM (19). Additionally, when combining the studies by Pettitt et al. (47) and Karlsson and Kjellmer (50), it appears that mean blood glucose >100 – 115 mg/dl will be associated with an increase in the PNM rate.



CAN ULTRASOUND BE USED TO GUIDE MANAGEMENT IN GDM?

—Principally, management choice (diet treatment versus combined diet and pharmacological treatment) in GDM is based on severity of diabetes (as reflected in fasting and postprandial glucose values), capability to achieve desired level of glycemic control by diet treatment alone, and gestational age of diagnosis. It was postulated that a single ultrasonographic assessment of fetal abdominal circumference between 28 and 33 weeks of gestation can differentiate those who need pharmacological treatment from those who can be managed by diet treatment alone (43–46). It has been suggested that a combination of fasting blood glucose >105 mg/dl and fetuses with estimated abdominal circumference higher than the 70–75th percentile are at high risk for deviant fetal growth and macrosomia; thus, pharmacological treatment is advocated. One major weakness in these studies is related to the fact that only one examination rather than serial is recommended.

HAPO STUDY-HYPERGLYCEMIA AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES

NEJM MAY 8, 2008

HAPO STUDY HYPOTHESIS

L'iperglicemia in gravidanza, pur se meno severa del diabete conclamato, è associata con l'aumentato rischio di "outcomes" materni, fetali e neonatali avversi, indipendentemente correlati con il grado di alterazione metabolica

HAPO STUDY RATIONALE

Il diabete conclamato aumenta il rischio di outcome gravidico avverso.

Quali livelli di glucosio durante la gravidanza, al di fuori del diabete conclamato, sono associati con i rischi di outcome avversi?

Cosa è

- ◉ È uno studio multicentrico osservazionale che ha esaminato l'associazione tra la glicemia materna e gli "outcome" fetali, neonatali e materni

Cosa non è

- ◉ Non è uno studio di intervento;
- ◉ non è un trial clinico



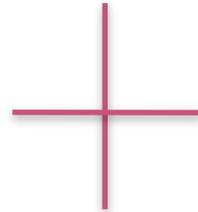
PROTOCOLLO HAPO STUDY



75 OGTT 24-32 weeks
Fasting, 1 & 2 Hr venous plasma
25.305

Unblinded at Field Center if
OGTT Fasting >105 &/or 2 hr > 200
or random glucose \geq 160 ~36 wks
or < 45 mg/dl

746 (2.9%) unblinded for
treatment



1.443(5.7%)incomplete

23.316

Standard care for Field Center
Cord glucose & C-peptide
Neonatal glucose: 1-2 hrs of age
Anthropometrics by 72 hrs:
Length, head circ, weight, skin folds

HAPO STUDY

Primary Outcomes

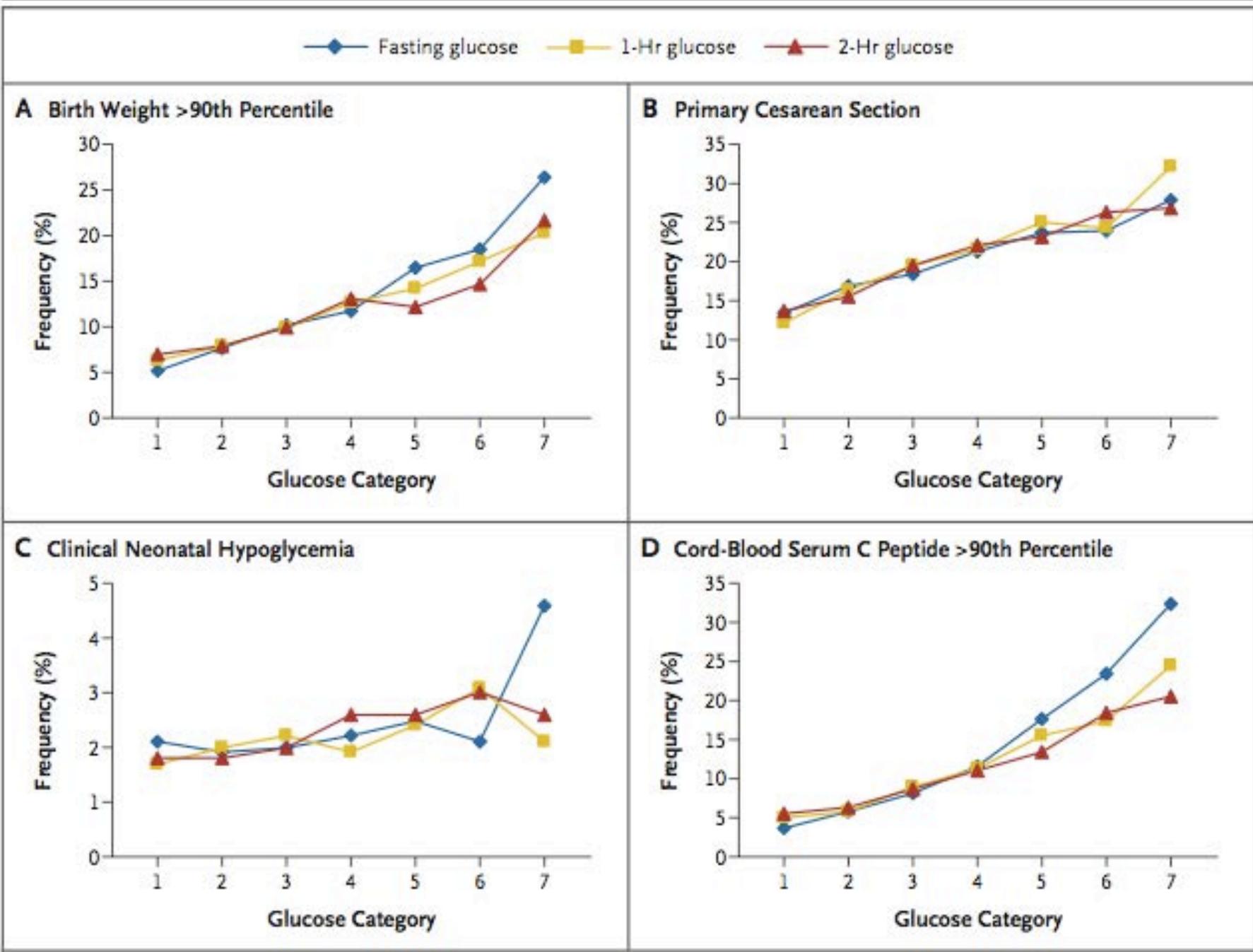
- Birth weight > 90th percentile for gestational age
- Primary cesarean delivery
- Clinical neonatal hypoglycemia
- Cord-blood serum C-peptide level above 90th percentile

Secondary Outcomes

- Delivery < 37 weeks gestation
- Shoulder dystocia or birth injury
- Need for admission to NICU
- Hyperbilirubinemia
- Preeclampsia



ASSOCIAZIONE CATEGORIE GLICEMIA OUTCOME PRIMARIO



International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)

Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy

Members of the Writing Group are:

Boyd E Metzger, Steven Gabbe, Bengt Persson, Thomas A Buchanan, Patrick M Catalano, Peter Damm, Alan R Dyer, Alberto de Leiva, Moshe Hod, John Kitzmiller, Lynn P Lowe, H David McIntyre, Jeremy J N Oats, Yasue Omori, Maria Ines Schmidt

Other members of the IADPSG Consensus Panel are listed in the Appendix

GLICEMIA RAPPORATA ALL'OR

Glicemia	Odds Ratio		
	mg/dl*	1.5	1.75
FPG	90	92	95
1-Hr PG	167	180	191
2-Hr PG	142	153	162

Media dei valori per  : Tessuto adiposo, Cord. C-peptide >90 th%, LGA

IADPSG CONSENSUS PANEL: NOVITA' INTRODOTTE

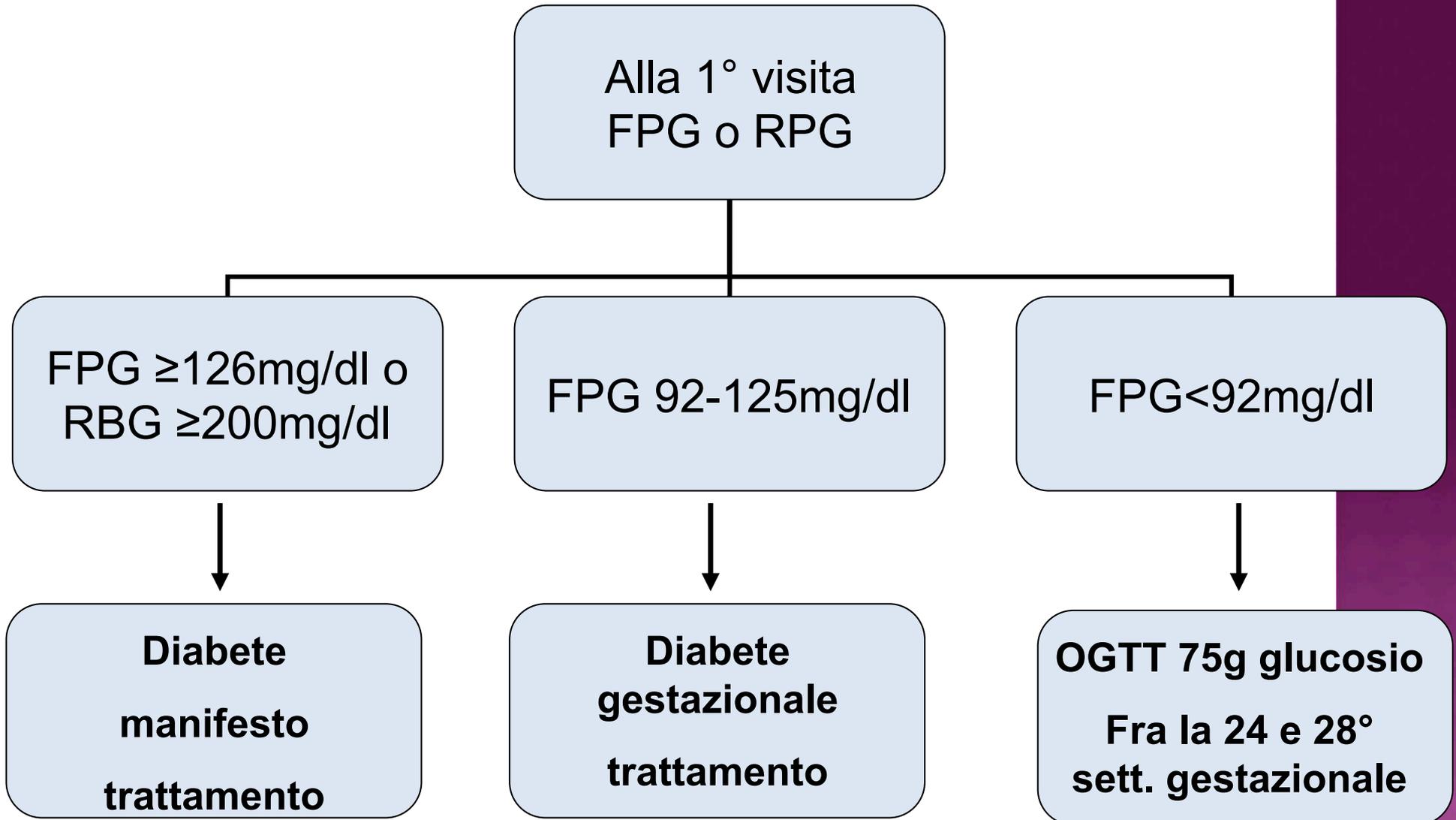
- ◉ Due entità nosografiche:

**DIABETE
GESTAZIONALE**

**DIABETE
MANIFESTO**

- ◉ Nuovi cutoff diagnostici
- ◉ Nuova strategia complessiva (FPG - OGTT 75 g)

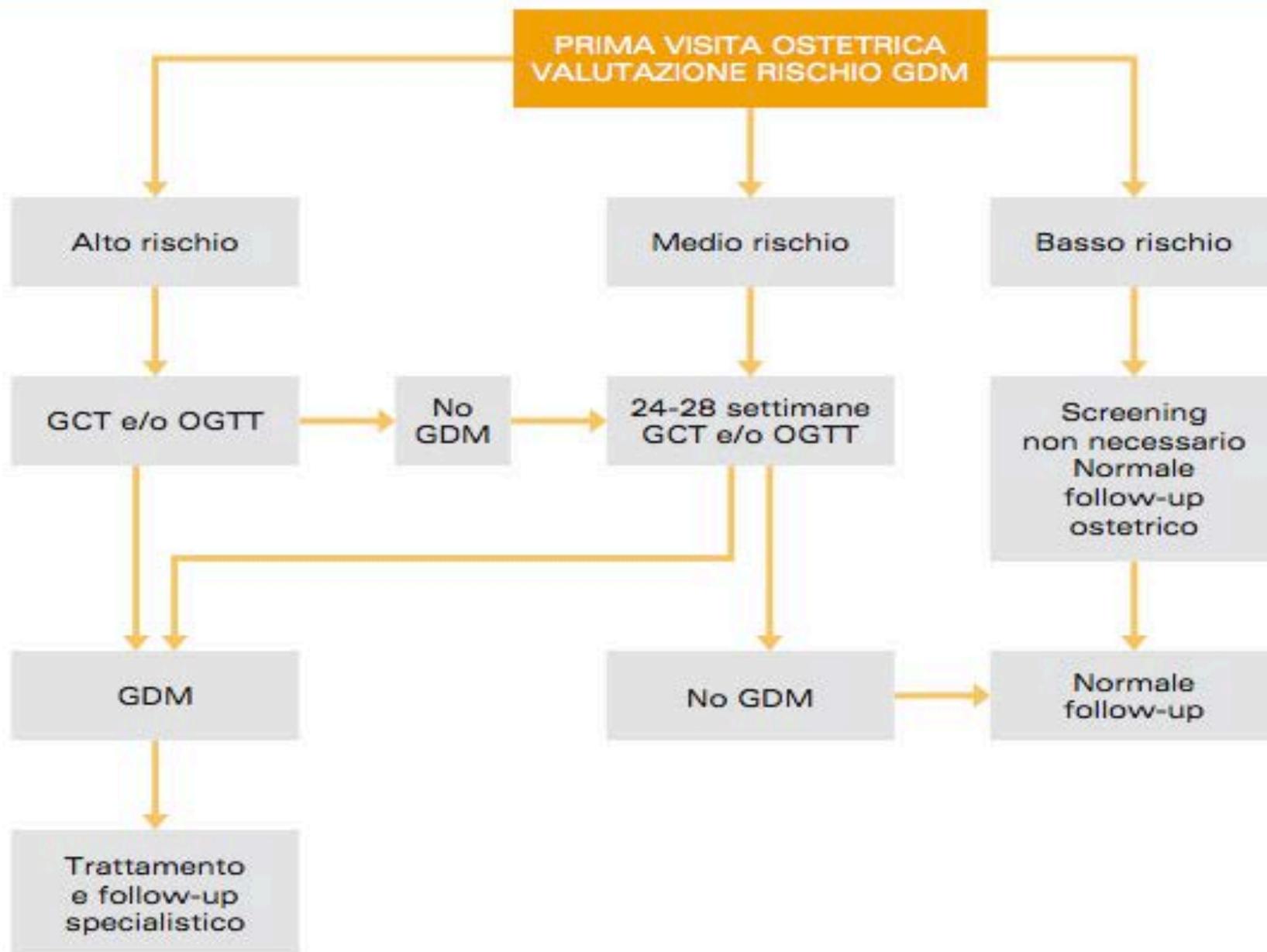
**CONFERENZA NAZIONALE DI CONSENSO
RACCOMANDAZIONI E IMPLEMENTAZIONE DELLE NUOVE
LINEE GUIDA PER LO SCREENING E LA DIAGNOSI DEL
DIABETE GESTAZIONALE (GDM), ROMA, 27 marzo 2010**



ALTRI ASPETTI CONTROVERSI DEL GDM: LO SCREENING

- ◉ Screening universale / screening selettivo basato sui fattori di rischio
- ◉ Screening con uno step / due step
- ◉ Costi / Benefici dello screening
- ◉ Diagnosi con la glicemia a digiuno / OGTT

L'iter diagnostico per lo screening e la diagnosi del GDM



FATTORI DI RISCHIO PER GDM (1)

Fattore di rischio	OR 95%CI	PPV*	Autore
Pregresso GDM	23.6 (11.6-48.0)		Ostlund,2003
Glicosuria	9.04* (2.6-63.7)	50% [°]	*Scytte,2004 °Griffin 2000
Familiarità	7.1(5.6-8.9)** 2.74 (1.47-5.11) ^{°°}		**Davey,2001 °°Ostlund,2003
Familiarità 1° grado DMT2		6.7%	Griffin,2000
Pregressa macrosomia fetale	5.59 (2.68-11.7)		Ostlund,2003
Età >25 a	1.9 (1.3-2.7)# 3.37(1.45-7.85)##		# Davey 2001 ##Ostlund,2003

*PPV=Positive Predictive Value

FATTORI DI RISCHIO PER GDM (2)

Fattore di rischio	OR 95%CI	PPV	Autore
Ovaio policistico	2.89 (1.68-4.95)		Toulis,2009
BMI>27 kg/m ²	2.3 (1.6-3.3)		Davey,2001
BMI>30 kg/m ²	2.65 (1.36-5.14)		Ostlund,2003
Macrosomia corrente gravidanza		40%	Griffin,2000
Poliidramnios corrente gravidanza		40%	Griffin,2000
Assunzione di farmaci che modificano il metabolismo glucidico			

COCHRANE: SCREENING UNIVERSALE VS SELETTIVO

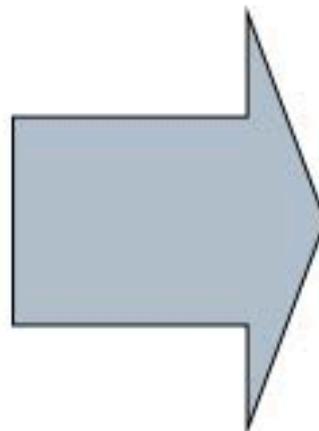
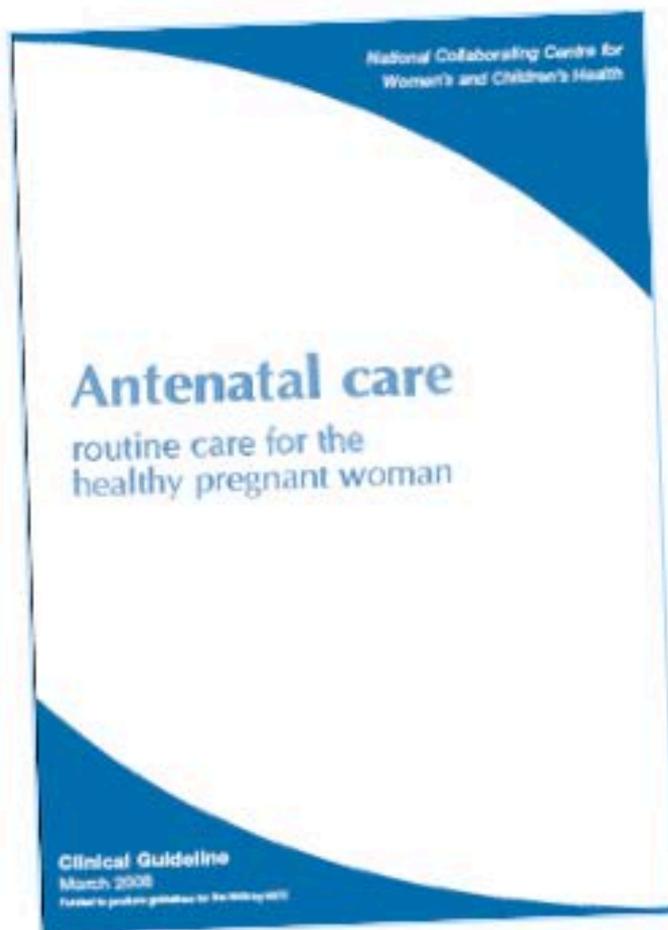


Authors' conclusions: There was insufficient evidence to determine if screening for gestational diabetes, or what types of screening, can improve maternal and infant health outcomes.

SCREENING UNIVERSALE O SELETTIVO ?

- ✓ Scarse evidenze scientifiche sull'utilità di uno screening universale del GDM
- ✓ La procedura a 2 step (fattori di rischio o GCT + OGTT) ha un rapporto costo/beneficio più favorevole
- ✓ Organizzazione sanitaria e risorse economiche sono fattori condizionanti

Adozione/adattamento





**Sistema nazionale per le linee guida
Istituto superiore di sanità**

Gravidanza fisiologica



CeVEAS
CENTRO NAZIONALE DI VALUTAZIONE EVIDENZIALE DELLA SANITÀ

Nella propria valutazione, il *panel* ha considerato che:

- non vi sono prove di efficacia che abbiano confrontato i nuovi criteri di screening del GDM proposti dalla *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel* con altri criteri

- le informazioni disponibili relative all'efficacia nella pratica dello screening del GDM sono quelle descritte nelle linee guida *Antenatal care*⁶ e *Diabetes in pregnancy*⁷ nel successivo rapporto di *technology assessment Screening for gestational diabetes mellitus*⁵ e nella linea guida della American Diabetes Association²³

DIAGNOSI GDM

Tabella 5. Criteri dell'Organizzazione mondiale della sanità per la diagnosi di GDM con OGTT (75 g)

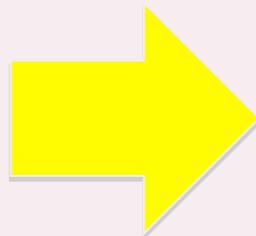
	<i>Sangue intero venoso</i>	<i>Sangue intero capillare</i>	<i>Plasma venoso</i>	<i>Plasma capillare</i>
digiuno	≥ 6,1 mmol/L ≥ 110 mg/dL	≥ 6,1 mmol/L ≥ 110 mg/dL	≥ 7,0 mmol/L ≥ 126 mg/dL	≥ 7,0 mmol/L ≥ 126 mg/dL
2 ore	≥ 6,7 mmol/L ≥ 120 mg/dL	≥ 7,8 mmol/L ≥ 140 mg/dL	≥ 7,8 mmol/L ≥ 140 mg/dL	≥ 8,9 mmol/L ≥ 160 mg/dL

Gravidanza fisiologica

LINEA GUIDA 20

Data di pubblicazione: novembre 2010
Data di aggiornamento: novembre 2014

CONFERENZA NAZIONALE DI CONSENSO
PER
RACCOMANDAZIONI E IMPLEMENTAZIONE DELLE NUOVE LINEE
GUIDA PER LO SCREENING E LA DIAGNOSI DEL DIABETE
GESTAZIONALE (GDM)



Lg LINEA GUIDA

Sistema nazionale per le linee guida 

Gravidanza fisiologica

A G G I O R N A M E N T O 2 0 1 1


Ministero della Salute


ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA
DELLE LEUCEMIE, LINFOMI E MIELOMA

CeVEAS CONFERENZA NAZIONALE DI CONSENSO

LINEA GUIDA 20



LINEA GUIDA GRAVIDANZA FISIOLÓGICA

Alla prima visita in gravidanza, screening per il
DIABETE PREGRAVIDICO

con i criteri diagnostici per il DM utilizzati al di fuori della gravidanza

- 1) Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl *
- 2) Glicemia random ≥ 200 mg/dl *
- 3) **HbA1c $\geq 6.5\%$ (standardizzata, da eseguire <12 sett.) ***

** Risultati da riconfermare*



LINEA GUIDA GRAVIDANZA FISIOLOGICA

Screening e diagnosi del GDM

A) screening: fattori di rischio

B) diagnosi: OGTT 75 g



AMD-SID E SNLG-ISS LINEA GUIDA GRAVIDANZA FISIOLOGICA

Fattori di rischio considerati per lo screening alla 24-28 settimana di gestazione:

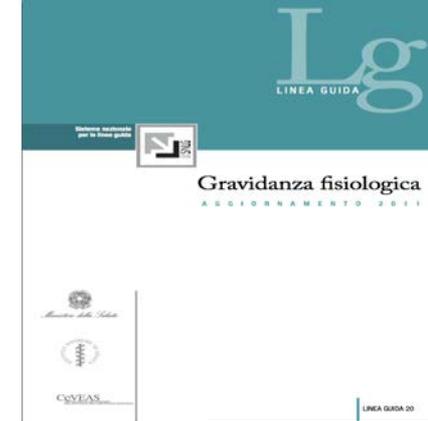
- ✓ Età (≥ 35 anni)
- ✓ Peso pregravidico ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$)
- ✓ Pregresso GDM
- ✓ Pregressa macrosomia (4500 g)
- ✓ Familiarità di 1° grado per il diabete tipo 2
- ✓ Etnie ad elevato rischio per il GDM

AMD-SID E SNLG-ISS LINEA GUIDA GRAVIDANZA FISIOLÓGICA

Screening precoce del GDM alla 16-18 settimana,
Ripetibile alla 24-28, se negativo)

Viene offerto lo screening precoce del GDM con OGTT 75 g se presente almeno una delle seguenti condizioni:

- ✓ BMI pregravidico ≥ 30
- ✓ Pregresso Diabete Gestazionale
- ✓ AGT (IFG, IGT prima della gravidanza o alla 1° visita)



AMD-SID E SNLG-ISS LINEA GUIDA GRAVIDANZA FISIOLOGICA

Diagnosi di GDM

- ✓ OGTT 75 gr alla 24-28 settimana (nelle donne con almeno un fattore di rischio)
- ✓ Diagnosi con i criteri IADPSG/HAPO
 - basale: ≥ 92 mg/dl
 - 1 h: ≥ 180 mg/dl
 - 2 h: ≥ 153 mg/dl

(diagnosi di GDM con **un solo valore** uguale o superiore)

COSA CAMBIA CON LE NUOVE LG GDM *SCREENING*

Prima

○ Fattori di rischio

- Basso rischio
(no screening)
- Medio rischio (24-28 sett).

Minicarico 50 gr
+OGTT 100g)

- Alto (prima visita):

Minicarico 50 gr
+OGTT 100g)

Adesso

○ Fattori di rischio

- Basso rischio
(no screening)
- Medio rischio
(24-28 sett.)

OGTT 75 g

- Alto rischio
(16-18 sett.)

OGTT 75 g

COSA CAMBIA CON LE NUOVE LG GDM

DIAGNOSI

Prima

OGTT **100** g

- ⊙ Basale: 95 (mg/dl)
- ⊙ 1 ora: 180
- ⊙ 2 ore: 155
- ⊙ 3 ore: 140

Diagnosi GDM: ≥ 2
valori

Adesso

OGTT **75** g

- ⊙ Basale: 92 (mg/dl)
- ⊙ 1 ora: 180
- ⊙ 2 ore: 153

Diagnosi GDM: ≥ 1
valore

CONSIDERAZIONI SULLE NUOVE RACCOMANDAZIONI

- ◉ Le LG sul GDM dell'ISS e AMD-SID sono basate sulle attuali evidenze scientifiche disponibili
(per motivi etici, spesso in gravidanza mancano RCT)
- ◉ Adottano i criteri diagnostici dell'IADPSG
- ◉ Correggono alcune importanti problematiche evidenziate nella precedente versione delle LG ISS e nei criteri della Consensus di Roma 2010.

VII. CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

DIABETE PREGRAVIDICO

RACCOMANDAZIONI

Pre-concepimento

- ▶ Tutte le donne con diabete in età fertile devono essere informate della necessità di ottenere un buon controllo metabolico nella fase precedente il concepimento, del rischio di una gravidanza non programmata e della necessità di pianificare il concepimento utilizzando metodi contraccettivi efficaci.

(LdP VI, FdR B)

- ▶ È opportuno che ogni donna con diabete che intenda intraprendere una gravidanza sia sottoposta a screening ed eventuale trattamento delle complicanze della malattia (retinopatia, nefropatia, neuropatia, malattia cardiovascolare).

(LdP VI, FdR B)

- ▶ Nella fase precedente il concepimento deve essere ricercata l'ottimizzazione del controllo glicemico. L'obiettivo terapeutico è definito da valori di HbA_{1c} normali o il più possibile vicini alla norma, consentendo al massimo uno scostamento pari all'1% dal limite superiore della norma (<7,0%).

(LdP III, FdR B)

- ▶ In fase di programmazione di gravidanza, è indicata l'assunzione di un supplemento di acido folico alla dose di almeno 400 µg/die, allo scopo di prevenire difetti del tubo neurale.

(LdP VI, FdR B)

- ▶ L'uso di ACE-inibitori, ARB, statine, ASA e antidiabetici orali non è indicato in gravidanza: questi farmaci, quindi, dovrebbero essere sospesi prima del concepimento.



*GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!*