

1° CONGRESSO REGIONALE LOMBARDIA

in collaborazione con

Emilia Romagna e le altre Regioni della Macro Area NORD

della

FEDERAZIONE ITALIANA di OSTETRICIA e GINECOLOGIA



DAL TERRITORIO ALL'OSPEDALE

27-28 MARZO 2009

PRESIDENTI

Mauro Busacca Massimo Luerti
Francesco Leone Luciano Licitra

SEDE

Bipielle City



**BANCA POPOLARE
DI LODI**

GRUPPO BANCO POPOLARE

Modalità di screening e strategie di trattamento nel diabete gestazionale

1° CONGRESSO REGIONALE LOMBARDIA



Gabriele Rossi

Clinica Mangiagalli Milano

Prof. Luigi Fedele

Prof. Giorgio Bolis

Diabete Gestazionale

Riconoscimento della patologia

...associazione tra diabete di tipo 2 e precedente storia ostetrica costellata di macrosomi, morti intrauterine o neonatali...

Patton DM Am J Obstet Gynecol 1948 , 56: 558

...diabete gestazionale, ovvero intolleranza al glucosio che si manifesta in gravidanza...

Taekson WPV BMJ 1965 , 2: 690

Diabete Gestazionale

Definizione

Qualsiasi grado di intolleranza al glucosio che si instauri o sia riconosciuta per la prima volta in gravidanza

Diabetes Care 2008, 31: 555

Diabete Gestazionale

Definizione

La definizione si applica indipendentemente:

- se il diabete sia trattato in gravidanza con dieta e/o insulina
- se tale condizione persista dopo la gravidanza.

Commento:

“ ... non si esclude pertanto la possibilità che l'intolleranza al glucosio possa essere antecedente o inizi in concomitanza con la gravidanza...”

Diabete gestazionale

Malattia

?

Sindrome

Diabete Gestazionale

Fisiopatologia

Insulinoresistenza fisiologica
della gravidanza

smaschera

I difetti di secrezione della cellula β

Diabete Gestazionale

Fisiopatologia

Difetti della cellula β

- Disfunzione di origine autoimmune
- Anomalie genetiche altamente penetranti che portano ad alterata secrezione dell'insulina
- Disfunzione associata con insulinoresistenza cronica

Diabete Gestazionale

Fisiopatologia

La maggior parte delle evidenze indica che il difetto della cellula β nel caso del diabete gestazionale è più di **origine cronica** che acuta

Diabete Gestazionale

Fisiopatologia

L'ipotesi che il difetto della cellula β sia cronico suggerisce che quando il diabete gestazionale è diagnosticato, includa alcune donne con **preesistente intolleranza al glucosio** rivelata dai test eseguiti in gravidanza.

Diabete Gestazionale

Diagnosi

Il test da carico orale è comunemente usato nella ricerca e pratica clinica, perché si basa sugli eventi che avvengono dopo un pasto.

Come sono nati gli attuali criteri di riferimento? (I)

O'Sullivan e Mahan studiarono la prevalenza dell'insorgenza tardiva del diabete dopo la comparsa di intolleranza al glucosio in gravidanza.

- Una popolazione non selezionata di 752 pazienti fu sottoposta ad un carico orale di 100 gr glucosio e due deviazioni standard furono stabilite come i limiti superiori a digiuno e a 1 h, 2 h, 3 h.
- L'intolleranza al glucosio in gravidanza fu definita arbitrariamente quando due o più limiti erano raggiunti o superati.

Come sono nati gli attuali criteri di riferimento? (I)

I criteri così stabiliti sono stati successivamente validati clinicamente in 187 pazienti identificate come affette da diabete gestazionale, in cui è stato dimostrato:

- Un aumento di quattro volte di mortalità perinatale
- Una prevalenza del 60% di tolleranza al glucosio anomala 16 anni più tardi

Criteria for the load curve in pregnancy (mg/dl)

	O'Sullivan e Mahan Somogyi		Carpenter e Coustan Glucosidasi	2001 ADA Glucosidasi
	Sangue intero 100 g/3h	Plasma 100 g/3h	Plasma 100 g/3h	Plasma 75 g/2h
basale	90	105	95	95
1h	165	190	180	180
2h	145	165	155	155
3h	125	145	140	—

E' utile diagnosticare e trattare il diabete gestazionale?

La controversia sull'utilità di testare e trattare il diabete gestazionale deriva da molte incertezze:

- Il livello dell'intolleranza al glucosio associata con la macrosomia fetale è solo modestamente differente da quello della maggior parte delle gravidanze.
- Test di screening e diagnostici sufficientemente sensibili per identificare la maggior parte delle gravidanze che avrebbero beneficio da tale intervento, sottoporrebbero l'80% delle gravide alla sorveglianza della glicemia.
- La diagnosi di diabete gestazionale aumenterebbe la sorveglianza prenatale e la percentuale di tagli cesarei.

Nonostante l'ACOG raccomandi lo screening generalizzato:

“...Better quality evidence is needed to determine whether the benefits of screening for GDM outweigh the harms”

“...No screening or to screen only women at increased risk for GDM”

“...Inadequate evidence that selective or universal screening is effective in impairing important health outcomes”

“...Reliable estimates of cost effectiveness of screening are not possible”

U.S. Preventive Services Task Force of Agency for healthcare
Research and Quality

Screening for Gestational Diabetes mellitus: recommendations and
rationale

Obstet Gynecol 2003, 101: 393

Diabete gestazionale

Diagnosi

Gli attuali criteri pongono diagnosi di diabete gestazionale in donne i cui livelli di glucosio sono nel 5-10% superiore della distribuzione dei valori.

L'iperglicemia varia in gravità:

- da concentrazioni di glucosio che sarebbero diagnostiche di diabete al di fuori della gravidanza
- a livelli asintomatici e solo leggermente al di sopra della normalità, ma potenzialmente associati ad aumento del rischio di patologia fetale e neonatale

Diabete Gestazionale

Diagnosi

- La maggior parte degli studi manca di correlazione tra le soglie determinate e le conseguenti percentuali di patologie perinatali.
- Criteri elevati definiscono un gruppo di pazienti ad ovvio alto rischio, ma possono non identificare il grande numero di donne i cui feti sono a rischio per l'intolleranza materna al glucosio.
- Soglie basse possono etichettare in maniera inappropriata come diabete gestazionale gravidanze a basso rischio.

HAPO

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 8, 2008

VOL. 358 NO. 19

Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

The HAPO Study Cooperative Research Group*

HAPO

Scopo dello studio

Verificare gli **eventi avversi** associati con vari gradi di **intolleranza materna al glucosio** meno gravi di quelli osservati nel diabete conclamato.

HAPO Studio

- Test da carico: 75 gr
- 24-32 settimane
- Valori basali, 1h e 2h

- Gli operatori e i pazienti non erano a conoscenza dei valori ottenuti.
- Pazienti esclusi:
 - glicemia basale > 105 mg/dl
 - Glicemia a 2h > 200 mg/dl
(diagnosi di diabete anche al di fuori della gravidanza)

HAPO

Parametri principali

Associazione con l'aumento dei livelli di glicemia a digiuno, 1 h e 2 h

- Peso alla nascita > 90° percentile ++++
- C-Peptide > 90° percentile ++++
- Taglio Cesareo primario +
- Ipoglicemia fetale +

HAPO

Parametri secondari

Associazione con l'aumento di livelli di glicemia a digiuno, 1 h, 2h

- Parto prematuro ++
- Distocia di spalla o lesione alla nascita ++
- Ricovero in patologia neonatale ++
- Iperbilirubinemia ++
- Preeclampsia ++

Non sarebbe meglio trattare solo il
diabete conclamato?

Studio HAPO

Conclusione

Esiste comunque una certa
evidenza che anche una
gradazione inferiore rispetto al
diabete conclamato possa
interferire con l'esito materno e
fetale.

Quali sono i benefici di diagnosticare e trattare il
diabete gestazionale "lieve"?

ACHOIS STUDY

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 16, 2005

VOL. 352 NO. 24

Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus
on Pregnancy Outcomes

Caroline A. Crowther, F.R.A.N.Z.C.O.G., Janet E. Hiller, Ph.D., John R. Moss, F.C.H.S.E.,
Andrew J. McPhee, F.R.A.C.P., William S. Jeffries, F.R.A.C.P., and Jeffrey S. Robinson, F.R.A.N.Z.C.O.G.,
for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group*

ACHOIS STUDY

Studio randomizzato

Paziente sottoposte a curve da carico con 75 gr glucosio

Diagnosi di diabete gestazionale:

- valore basale < 140 mg/dl
- 2h tra > 140 e < 198 mg/dl

n = 490

Intervento

- **Controllo della glicemia**
- **dieta**
- **insulina**

n = 510

Cure Routinarie

ACHOIS STUDY

Esiti Neonatali

	Gruppo intervento	Gruppo cure routinarie	
	506	524	
	n (%)	n (%)	p
Quasiasi complicanza perinatale grave	7 (1)	25 (4)	0.01
Morti perinatali	0	5 (1)	0.07
Distocia spalla	7 (1)	16 (3)	0.08
Frattura osso	0	1 (<1)	0.38
Lesione nervo	0	3 (1)	0.11
Ittero con fototerapia	44 (9)	48 (9)	0.72
Nursery neonatale	357 (71)	321 (61)	0.01

ACHOIS STUDY

Esito neonatale

	Gruppo intervento 506	Gruppo cure routinarie 524	p
LGA (> 90°)	68 (13)	115 (22)	< 0.001
> 4 Kg	49 (10)	110 (21)	< 0.001
SGA	37 (7)	38 (7)	0.59

ACHOIS STUDY

Esito Materno

	Gruppo intervento	Gruppo cure routinarie	
	490	510	
	n (%)	n (%)	p
Induzione del travaglio	189 (39)	150 (29)	< 0.001
Taglio cesareo	152 (31)	164 (32)	0.73
Elettivo	72 (15)	61 (12)	0.33
Emergenza	80 (16)	103 (20)	0.31

Chi sottoporre ai test per il diabete gestazionale

Pazienti a basso rischio

Le precedenti raccomandazioni dell'**American Diabetes Association** prescrivevano lo screening in tutte le gravidanze.

Le ultime indicazioni escludono dallo screening le pazienti a **basso rischio** che sono definite da tutti i seguenti criteri:

- < 25 anni
- Peso corporeo normale (BMI < 25)
- Nessun parente di I grado con diabete
- Anamnesi negativa per alterato metabolismo del glucosio
- Anamnesi ostetrica senza eventi negativi
- Non appartenenza a gruppi etnici con alta prevalenza di diabete

Chi sottoporre ai test per il diabete gestazionale

Pazienti ad alto rischio

Devono essere sottoposte quanto prima nel corso della gravidanza a test per il diabete le pazienti ad alto rischio definite dai seguenti criteri:

- Evidente obesità (BMI > 29)
- Anamnesi positiva per diabete gestazionale
- Familiarità per diabete (parente di I° grado)
- Glicosuria marcata
- Storia ostetrica con eventi avversi (morti endouterine, macrosomia, distocia di spalla)

Qualora le pazienti non risultassero essere affette da diabete al I° test, devono essere sottoposte nuovamente all'esame alla 24-28ma settimana.

Per le pazienti ad alto rischio sembra utile applicare un *one step approach* ovvero usare direttamente il test da carico in 3 h con i criteri di Carpenter e Coustan (sia al primo che all'eventuale secondo tentativo).

Chi sottoporre ai test per il diabete gestazionale

Pazienti a medio rischio

Le pazienti che non rientrano nelle due categorie precedenti sono definite a **medio rischio** e saranno sottoposte al test per il diabete gestazionale alla 24-28ma settimana

- In tali pazienti data la numerosità della popolazione è forse opportuno attuare un *two step approach* facendo precedere il test di screening con 50 gr di glucosio e ponendo a 140 mg/dl il livello per accedere al test da carico con 100 gr.
- Il test con 50 gr risulta maneggevole: è opportuno però completare il test diagnostico entro la 28ma settimana di gravidanza.

Chi sottoporre ai test per il diabete gestazionale

Una glicemia basale > 126 mg/dl o un valore casuale di plasma > 200 mg/dl pone la **diagnosi immediata di diabete conclamato**

Tali pazienti devono essere considerate come le diabetiche preconcezionali ed in tale modo trattate:

- Inizio immediato della terapia insulinica
- Ricerca delle malformazioni congenite
- Valutazione funzionale del cuore fetale prolungata nel tempo.

Gestione del Diabete Gestazionale

- Monitoraggio delle glicemie capillari
- Dieta
- Insulina

Gestione del Diabete Gestazionale

Monitoraggio delle glicemie capillari:

quali valori considerare?

Glicemie capillari: quali valori considerare?

Valori glicemici raccomandati

	ACOG	ADA	IV Workshop	Profilo glicemico in pazienti non diabetiche
Digiuno (mg/dl)	60-90	< 105	-	75_±12
Preprandiali (mg/dl)	60-105	-	95	78_±11
Postprandiali (mg/dl)				
1 h	<130-140	<155	<140	105_±13
2 h	<120	<130	<120	97_±11
Media (mg/dl)	100	-	-	84_±18
Notturni (mg/dl)	60-90	-	-	68_±10

Gestione del Diabete Gestazionale

Dieta

- **Composizione:**

Proteine:	25-30 %
Grassi:	20-25 %
Carboidrati:	50-55 %
- 35 kcal/die/kg peso ideale per gravidanza
- Per le donne obese (BMI > 30 kg/m²) una restrizione del 30-33% dell'apporto calorico (~ 25 kcal/Kg) riduce l'iperglicemia senza aumentare la chetonuria

Il feto come paziente: obiettivo e guida della terapia



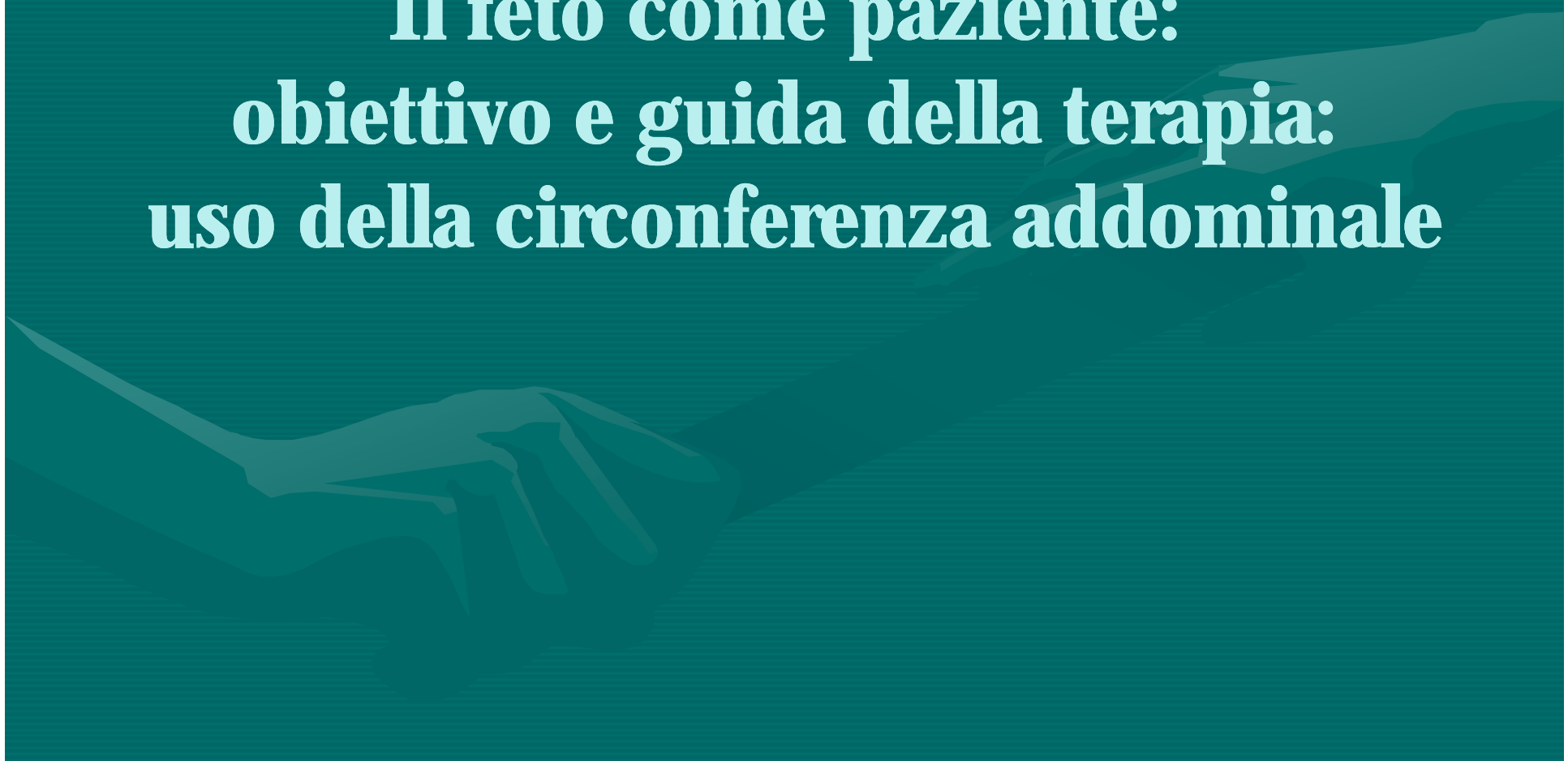
Il feto come paziente:
obiettivo e guida della terapia

Storicamente:
amniocentesi alla 26ma settimana
utilizzo dell'insulina fetale dosata nel
liquido amniotico per individuare i feti
ad alto rischio di macrosomia

Weiss PAM

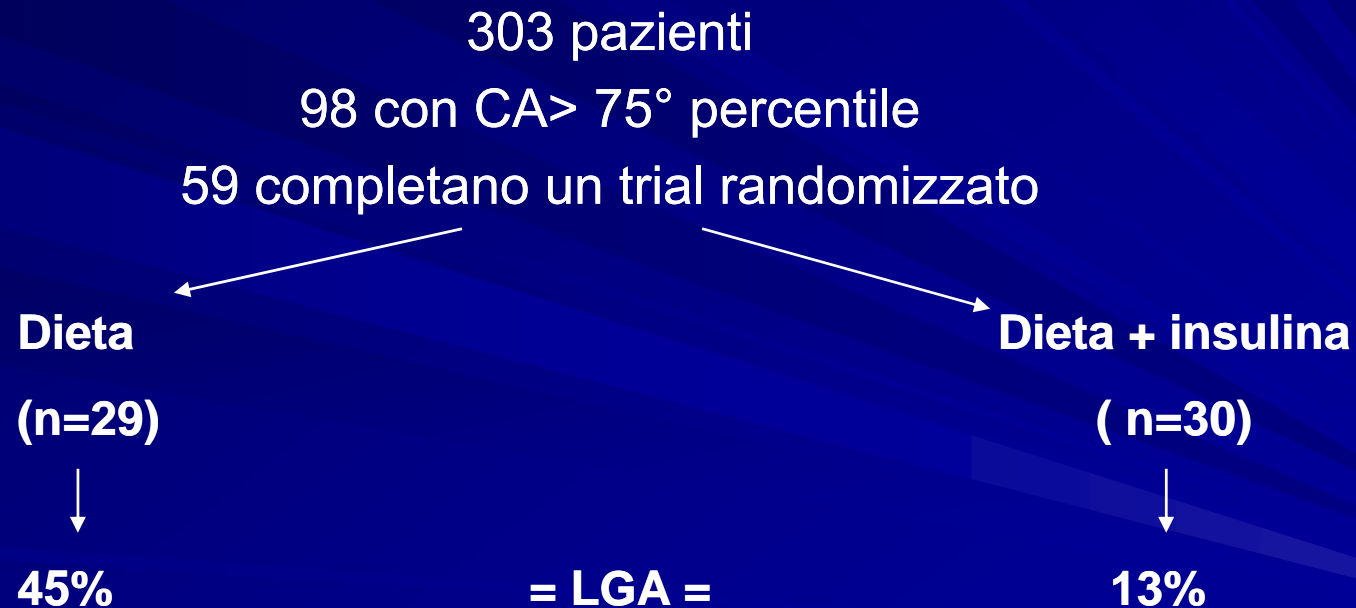
Diabetes Res Clin Pract 1988

**Il feto come paziente:
obiettivo e guida della terapia:
uso della circonferenza addominale**

A faint, stylized illustration in the background shows a hand gently cradling a fetus. The hand is positioned on the left, with fingers slightly curled around the fetus. The fetus is shown in profile, facing right. The entire scene is rendered in a light, semi-transparent teal color against the darker teal background.

Feto guida della terapia: uso della circonferenza addominale

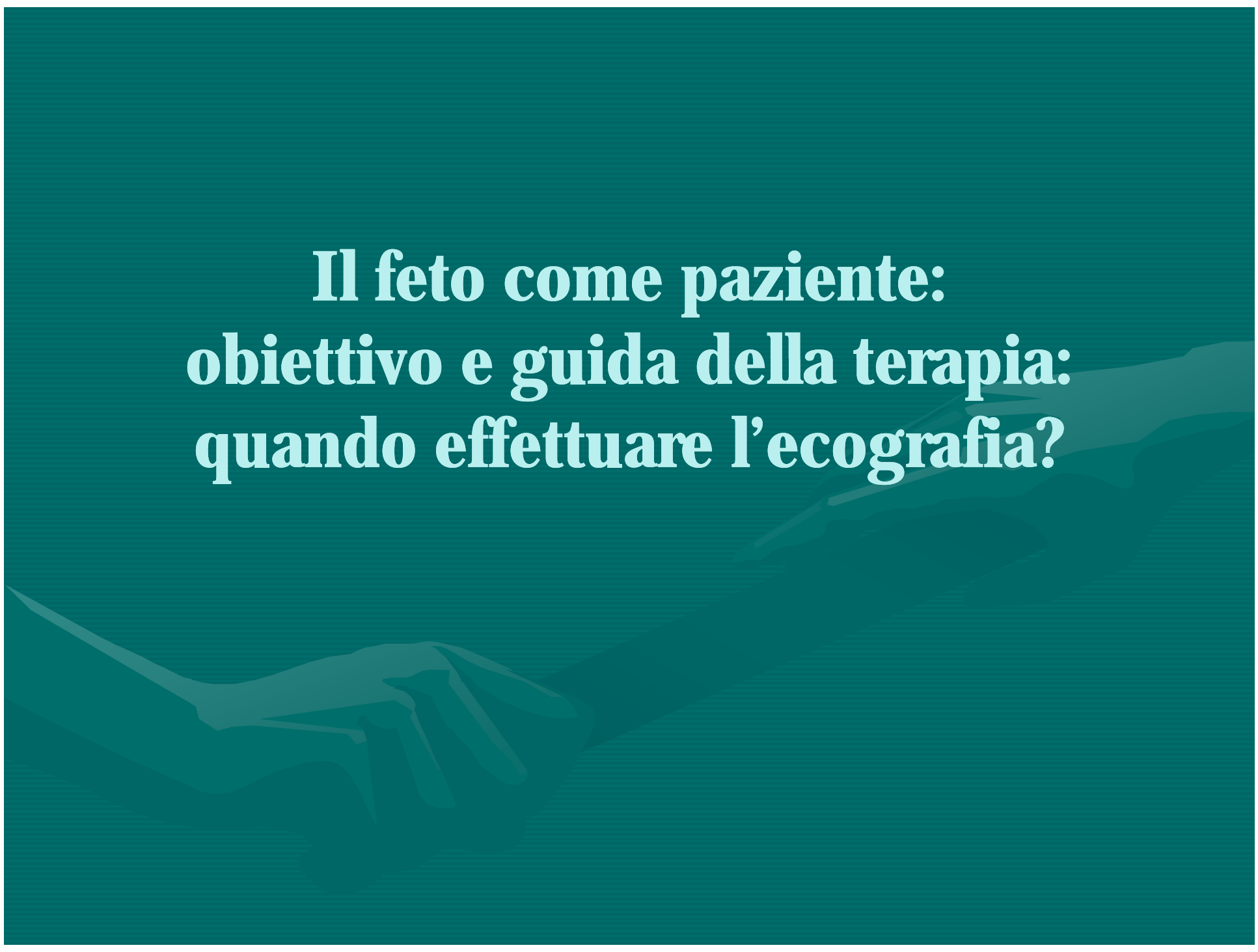
Ecografia eseguita tra la 29ma e la 33ma settimana



NOTA: pazienti fortemente obese
insulina 1.2 UI/ kg di peso corporeo

Buchanan TA
Diabetes Care 1994

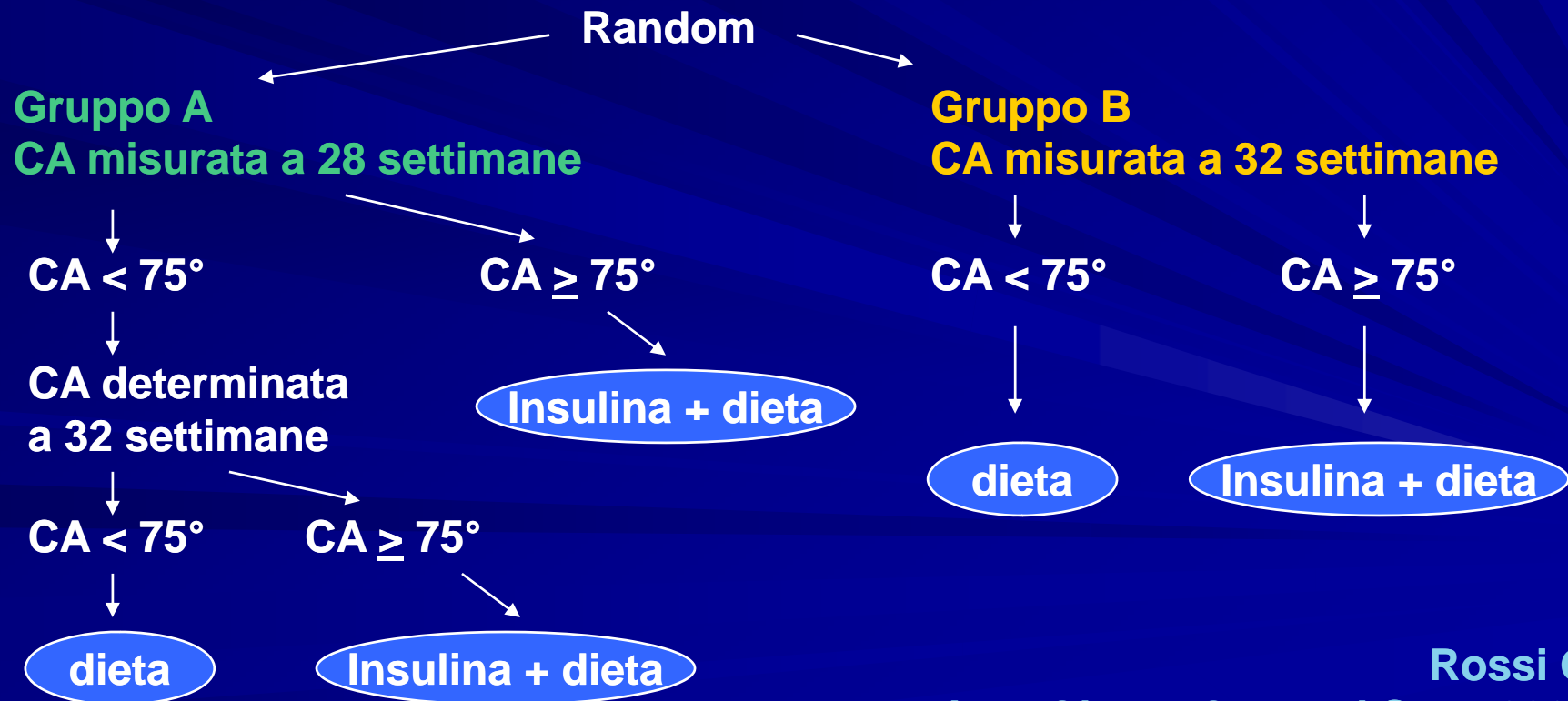
**Il feto come paziente:
obiettivo e guida della terapia:
quando effettuare l'ecografia?**



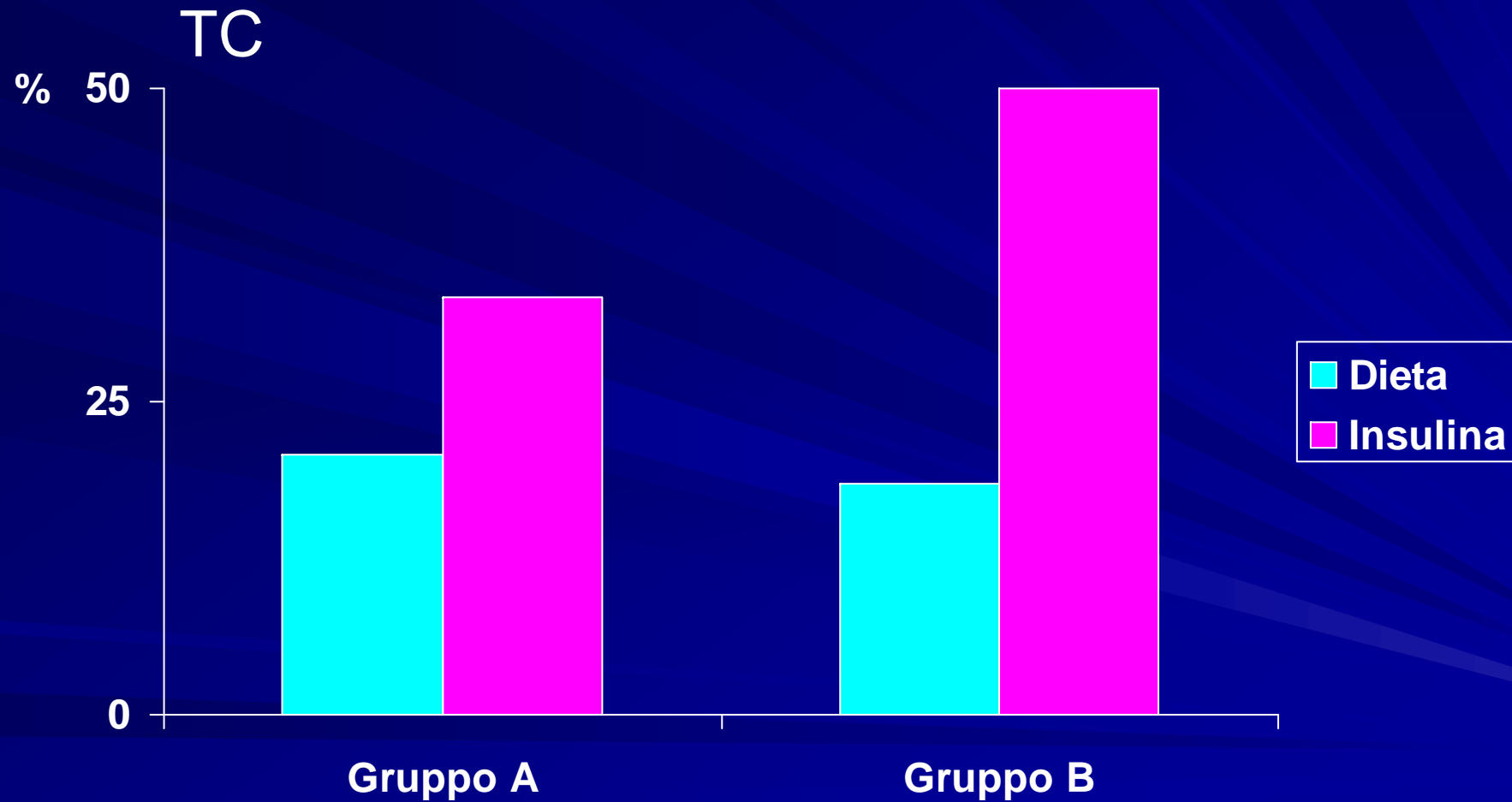
Feto guida della terapia:
uso della circonferenza addominale CA
Quando effettuare l'ecografia?

Protocollo dello studio

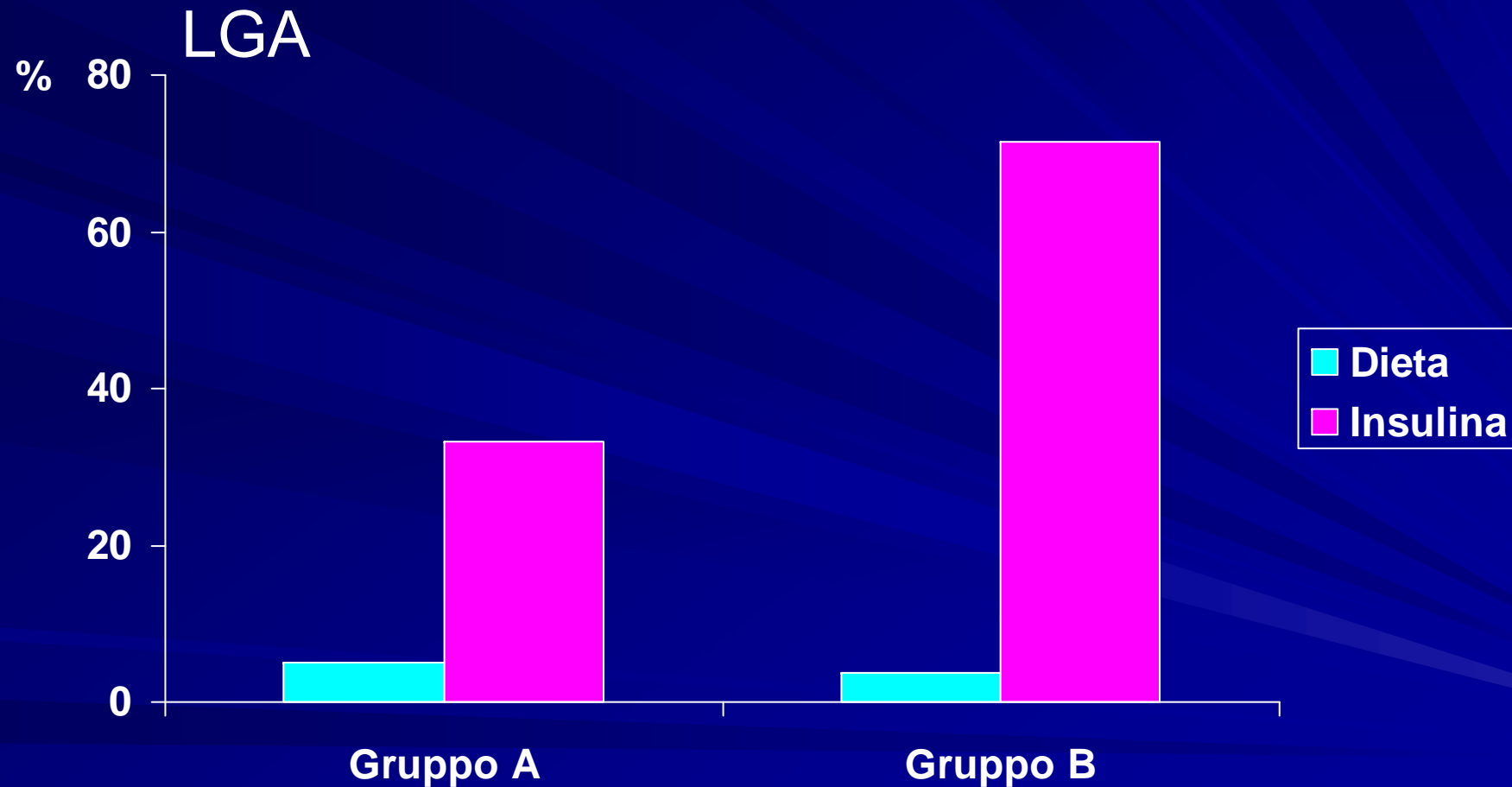
Diabete gestazionale
Diagnosi < 28ma settimana di gestazione



Feto guida della terapia:
uso della circonferenza addominale CA
Quando effettuare l'ecografia?



Feto guida della terapia:
uso della circonferenza addominale CA
Quando effettuare l'ecografia?



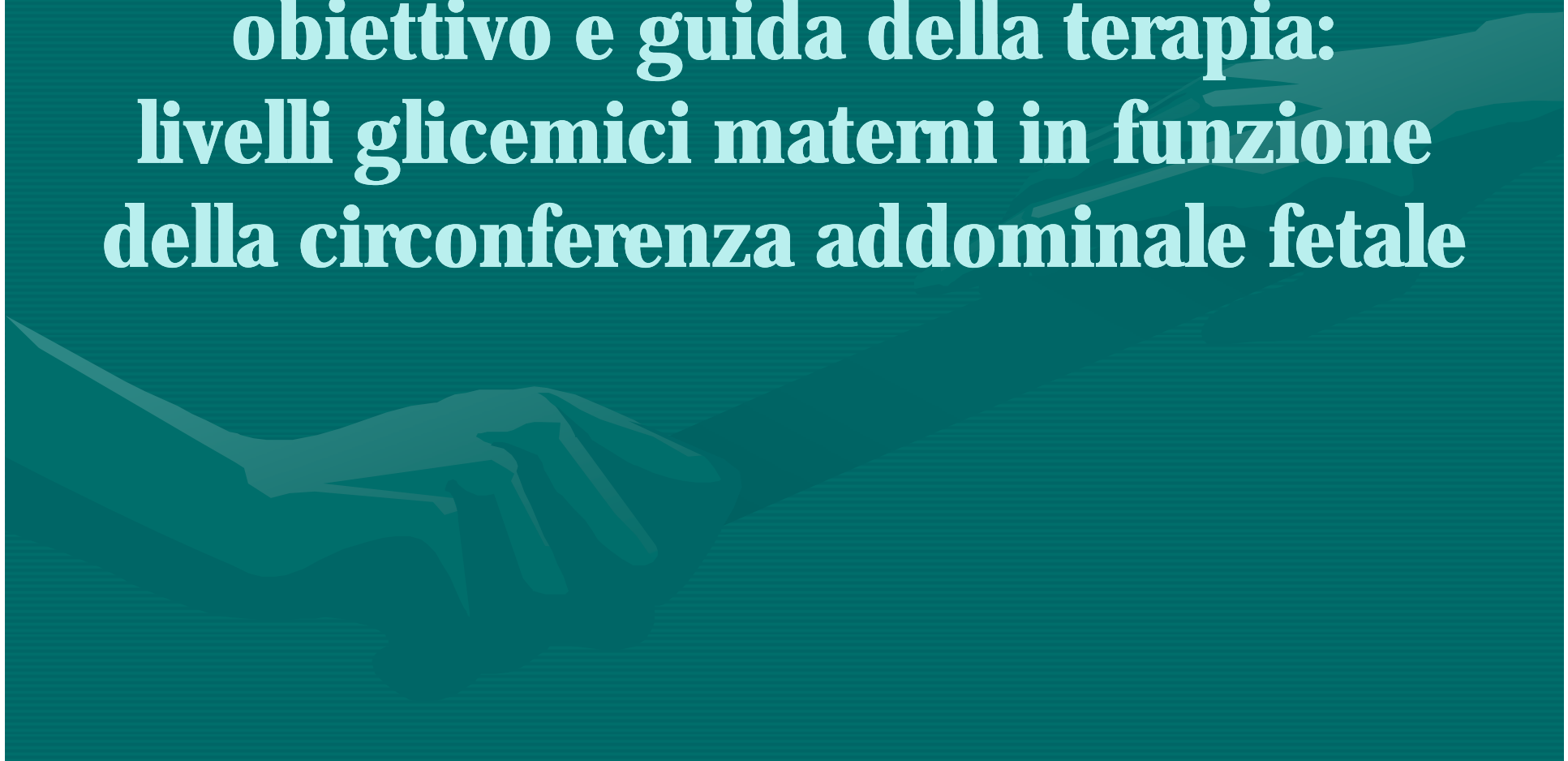
Feto guida della terapia:
 uso della circonferenza addominale CA
 Quando effettuare l'ecografia?

Gruppo A
 n=73

Gruppo B
 n=68

	Dieta	Insulina a 28 settimane	Insulina a 32 settimane	Dieta	Insulina a 32 settimane
n	58	9	6	54	14
TC	12 (20.7%)	2 (22.2%)	3 (50%)	10 (18.5%)	7 (50%)
LGA	3 (5.1%)	1 (11.1%)	4 (66.7%)	2 (3.7%)	10 (71.4%)

**Il feto come paziente:
obiettivo e guida della terapia:
livelli glicemici materni in funzione
della circonferenza addominale fetale**

A faint, stylized illustration in the background shows a hand holding a fetal ultrasound probe, positioned as if performing an abdominal measurement on a fetus. The illustration is rendered in a lighter shade of the teal background color.

Confronto della gestione convenzionale con trattamento modificato in base alla circonferenza addominale fetale

ORIGINAL ARTICLE

Flexible treatment of Gestational Diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial

M Bonomo¹, I Cetin², MP Pisoni³, D Faden⁴, E Mion¹, E Taricco², M Nobile de Santis², T Radaelli²,
G Motta⁵, M Costa³, L Solerte³, A Morabito⁶

Diabetes Metab 2004

GESTIONE CONVENZIONALE

Valutazione dei profili glicemici domiciliari

Valutazione US completa (*ininfluente*)

Decisioni terapeutiche in base ai soli valori glicemici materni (*target fisso 90/120*)

Glicemia $<90/120$
qualunque CA



SOLO DIETA

Glicemia $\geq 90/120$
qualunque CA



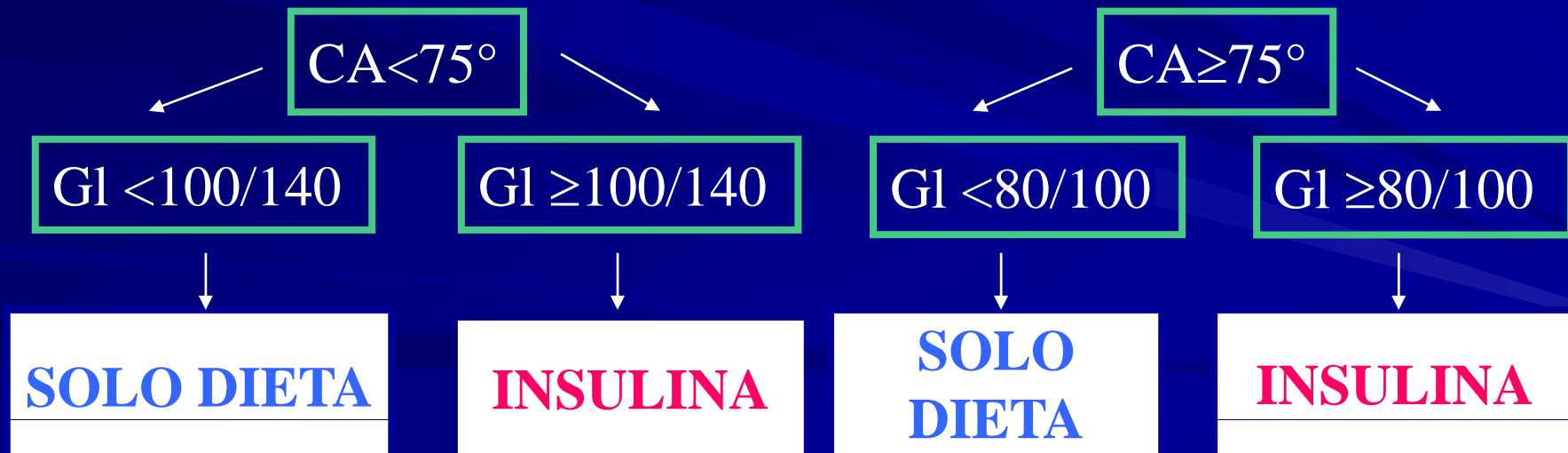
INSULINA

GESTIONE MODIFICATA

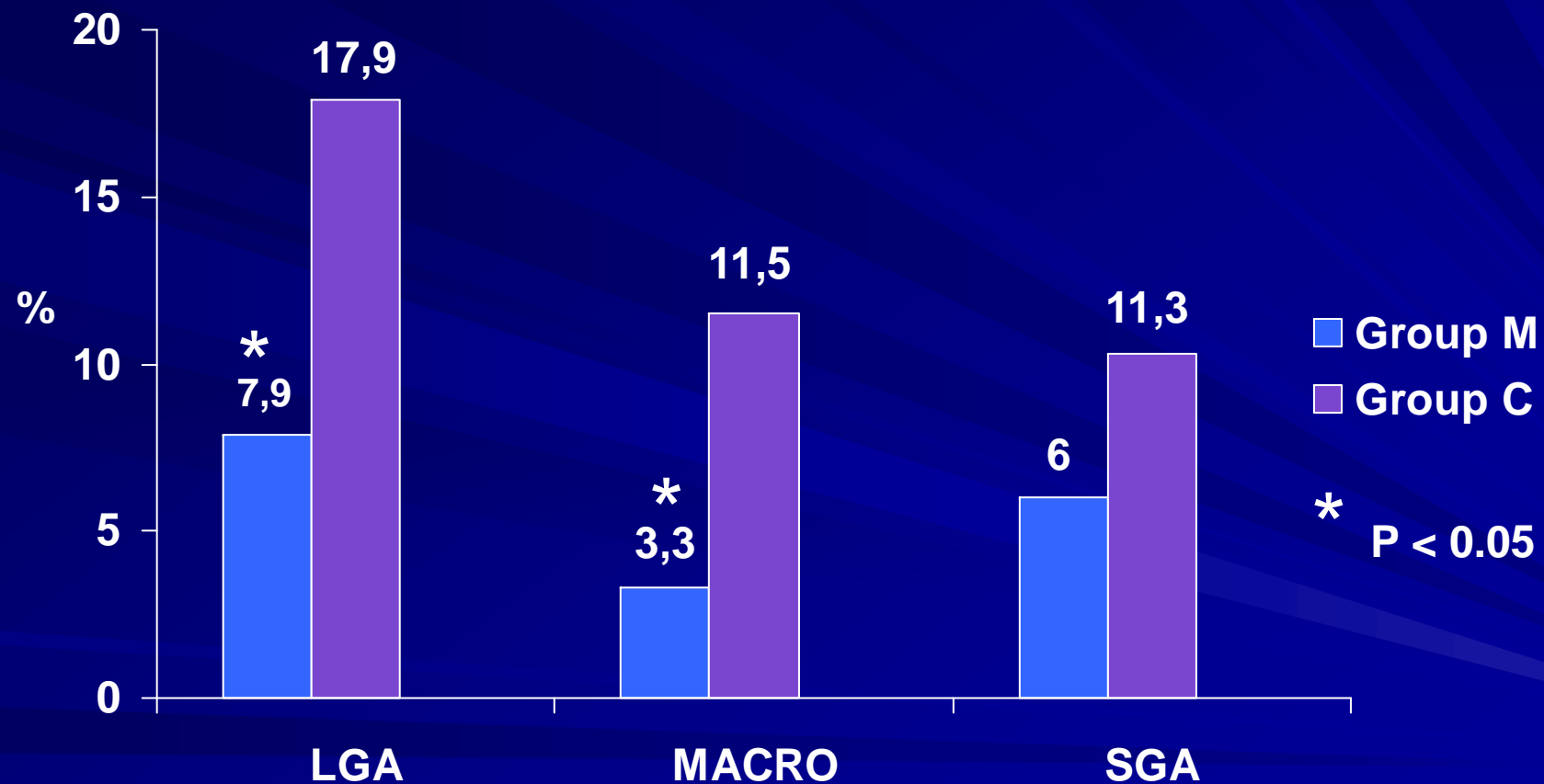
Valutazione dei profili glicemici domiciliari

Valutazione US completa (*determinante*)

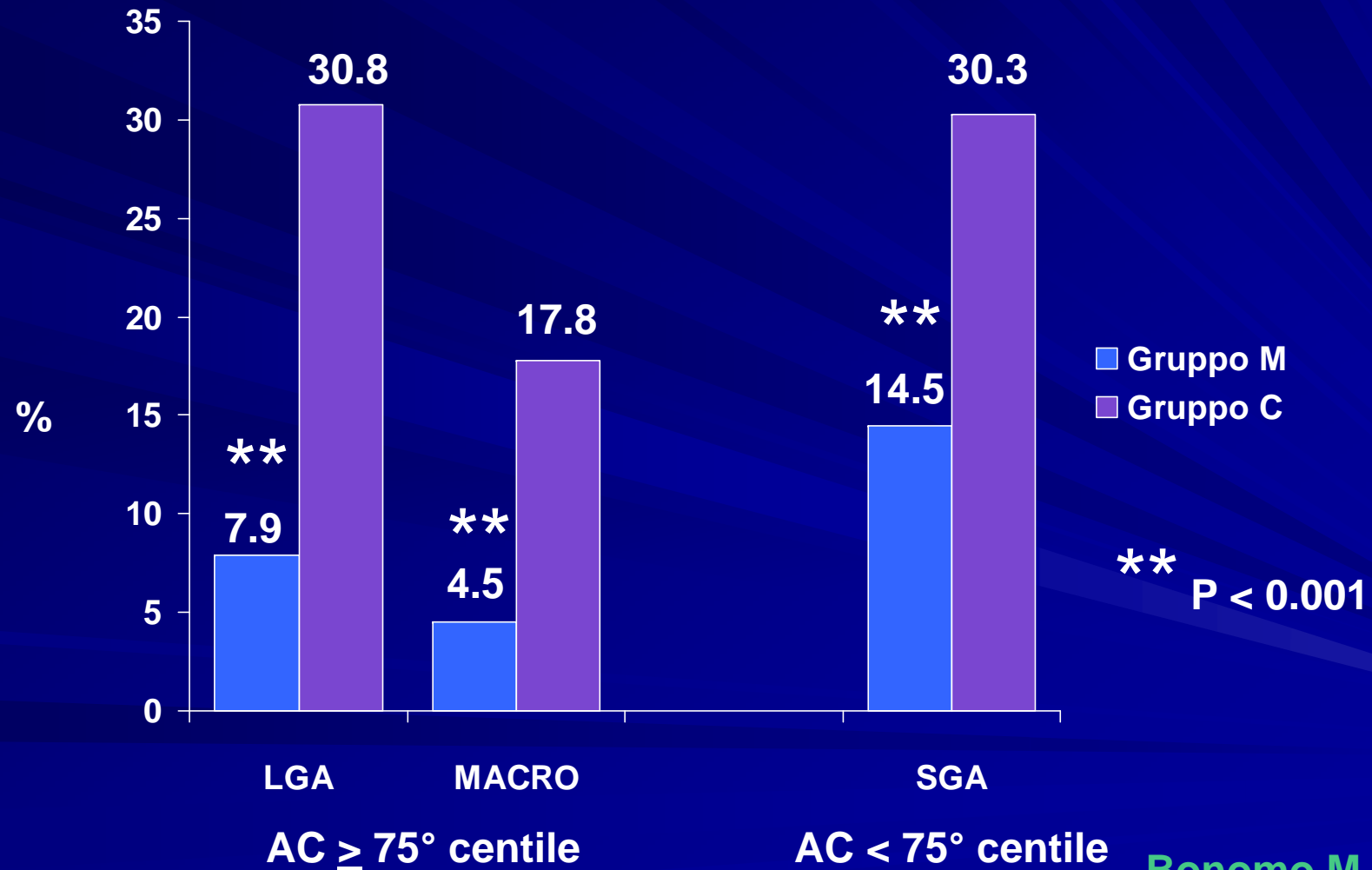
Decisioni terapeutiche in base sia ai valori glicemici materni che sui parametri ecografici di crescita fetale (*target variabile in funzione della CA*)



Feto guida della terapia: uso della circonferenza addominale



Feto guida della terapia: uso della circonferenza addominale



Bonomo M, Cetin I
Diabetes Metab 2004

Ringraziamenti

Le ostetriche dell'ambulatorio e del reparto di Patologia della Gravidanza

I colleghi:

Acaia B

Bottani B

Bucceri A

Iurlaro E

Mangia A

Motta T

Ossola W

Rossi P

Trespidi L

