



Screening universale o screening mirato?

Amelia Caretto
Ospedale San Raffaele, Milano

08 giugno 2024

Il /la dr./sa AMELIA CARETTO dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Sommario

Screening mirato vs universale: Un dibattito ancora aperto

- ✓ Quali fattori di rischio
- ✓ Quando eseguire lo screening
- ✓ Quale approccio usare: one step vs two step
- ✓ Nuovi strumenti per lo screening
- ✓ Linee guida



Evoluzione nel tempo della diagnosi di DG

1964 Criteri di O'Sullivan

OGTT 100 gr di glucosio

Valori diagnostici:

Glicemia basale **90** mg/dl

Glicemia ad un'ora **164** mg/dl

Glicemia a due ore **145** mg/dl

Glicemia a tre ore **125** mg/dl



Le donne con diagnosi erano più a rischio di sviluppare diabete in futuro

1973 O' Sullivan

Minicarico di glucosio 50 gr per la popolazione a rischio

Se positivo eseguire **carico di glucosio 100 gr**

Limite diagnostico di glicemia a 130 mg/dl su sangue intero, equivalenti a 143 mg/dl su plasma

1982 Carpenter e Coustan

OGTT 50 gr di glucosio: glicemia a un'ora 135 mg/dl

OGTT 100 gr di glucosio: glicemia 95 mg/dl basale, 180 mg/dl a un'ora, 155 mg/dl a due ore, 140 mg/dl a tre ore

2010 HAPO Study e Criteri IADPSG

OGTT 75 gr di glucosio

Valori diagnostici:

Glicemia basale **92** mg/dl

Glicemia ad un'ora **180** mg/dl

Glicemia a due ore **153** mg/dl



Le donne con diagnosi sono più a rischio di sviluppare complicanze neonatali

Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) study

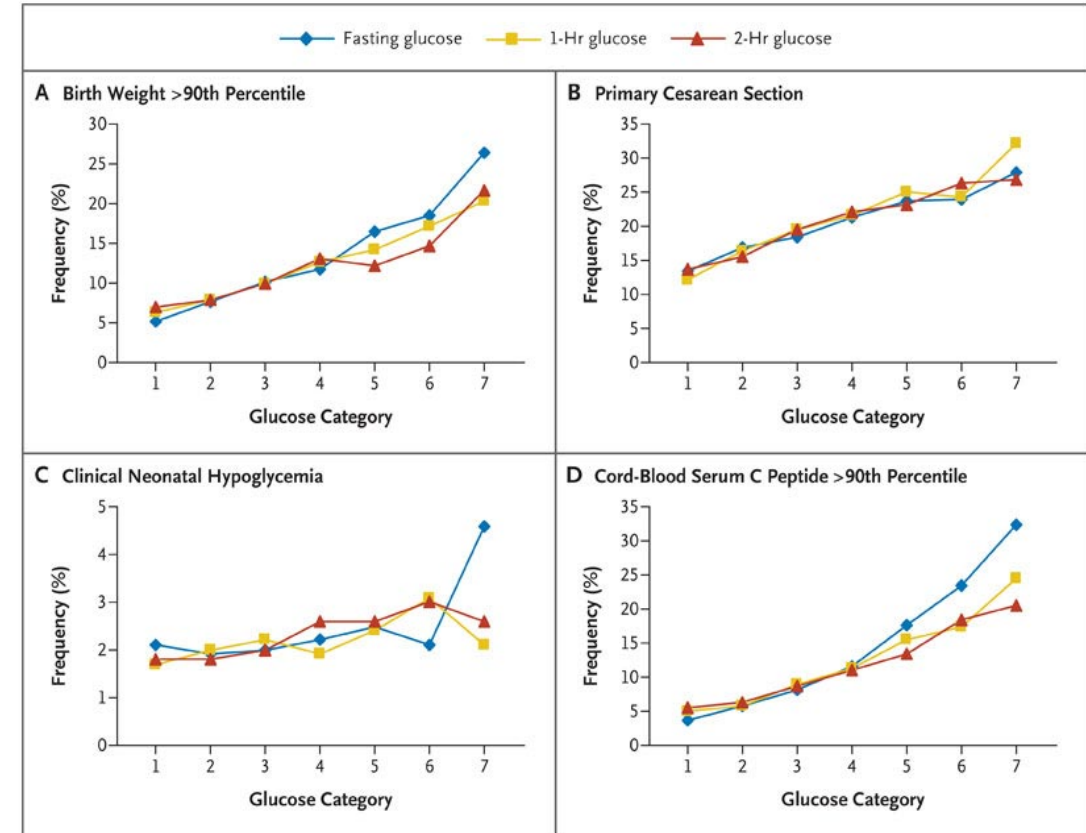
Studio prospettico multicentrico

Obiettivo: indagare la relazione fra glicemia e complicanze ostetriche e fetali

Partecipanti: 23.316 donne sottoposte ad OGTT (75-g) alla 24°-32° sg
Età media: 29,2 anni

Dati blind e gestione standard della gravidanza

Outcome primari:
peso alla nascita > 90° percentile,
parto cesareo,
ipoglicemia neonatale,
C-peptide dal sangue del cordone ombelicale > 90° percentile



Relazione continua tra glicemia materna (al di sotto dei valori diagnostici per diabete) e outcome primari e secondari.

Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) study

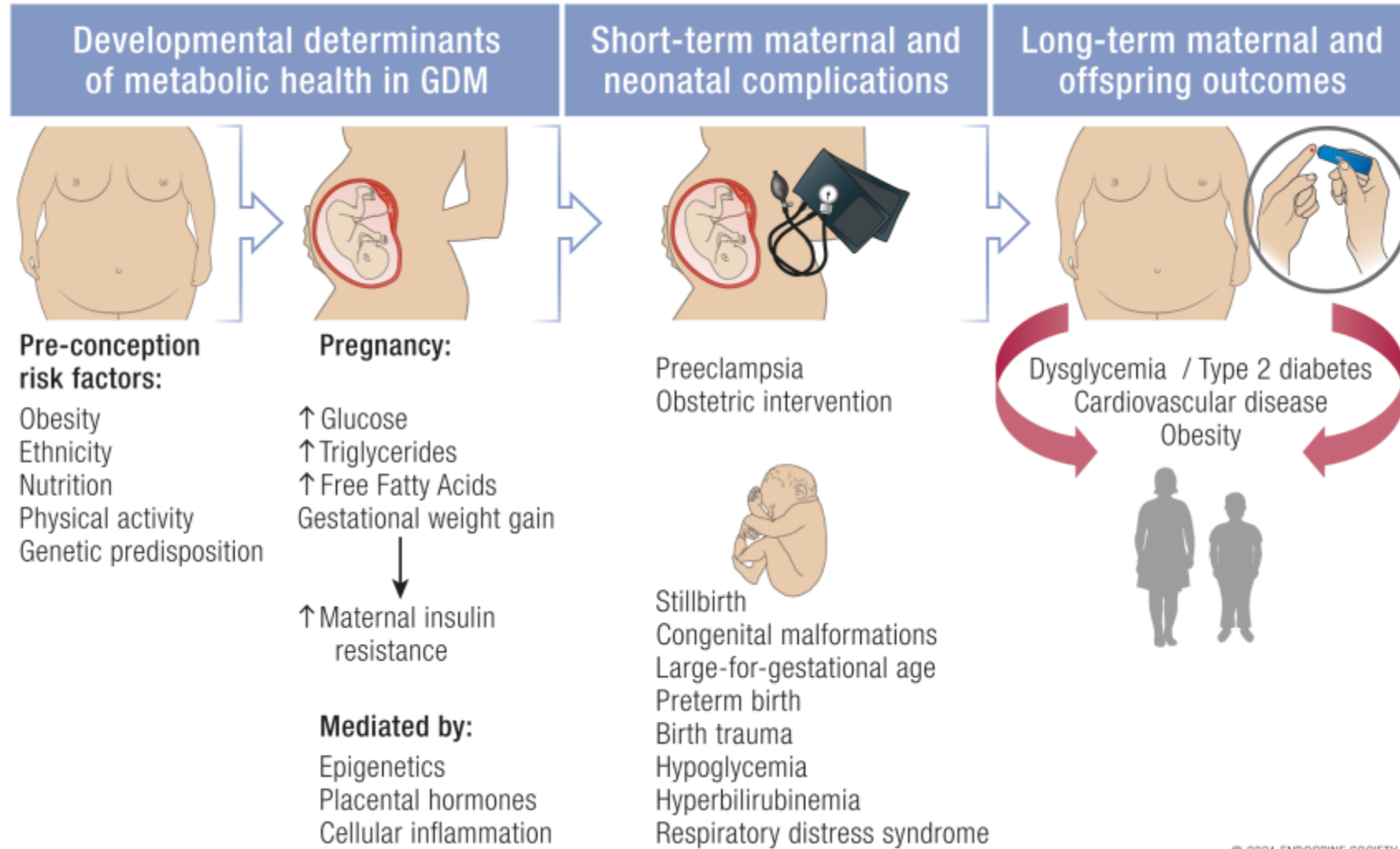
Associazione tra glicemia materna e complicanze a lungo termine nei figli (follow up medio 11.4 anni)

Table 2 | Outcomes from the HAPO study and the HAPO-FUS

Outcome	GDM ^a (%)	Non-GDM (%)	Statistical significance
<i>Perinatal outcomes^b</i>			
Pre-eclampsia	9.1	4.5	$P < 0.001$
Preterm delivery (<37 weeks)	9.4	6.4	$P < 0.001$
Primary caesarean delivery	24.4	16.8	$P < 0.001$
Shoulder dystocia or birth injury	1.8	1.3	$P < 0.01$
Birthweight greater than ninetieth percentile	16.2	8.3	$P < 0.001$
Neonate percentage body fat greater than ninetieth percentile	16.6	8.5	$P < 0.001$
Cord blood C-peptide level greater than ninetieth percentile	17.5	6.7	$P < 0.001$
Clinical neonatal hypoglycaemia	2.7	1.9	$P < 0.001$
Admission to newborn intensive care	9.1	7.8	$P < 0.01$
<i>Long-term outcomes^c</i>			
Maternal diabetes	10.7	1.6	$P < 0.001$
Maternal pre-diabetes	41.5	18.4	$P < 0.001$
Offspring overweight or obesity	39.5	28.6	$P < 0.001$
Offspring obesity	19.1	9.9	$P < 0.001$
Offspring percentage body fat greater than eighty-fifth percentile	21.7	13.9	$P < 0.001$
Offspring impaired fasting glucose (ADA threshold of $\geq 5.6 \text{ mmol l}^{-1}$)	9.2	7.4	Not significant
Offspring impaired glucose tolerance	10.6	5.0	$P < 0.001$
Offspring diabetes	0.3	0.2	Not significant

N Engl J Med 2008 358:1991-2002
Diabetes Care 2019;42:372-380

Diabete gestazionale



Screening universale

PROs

Non perdere donne con outcome materno-fetali negativi ma senza FR

Mettere in atto misure di modifica dello stile di vita in tutte le donne con DG per ridurre il rischio di diabete futuro

CONs

Necessità di maggiori risorse e maggiori costi

Eccessiva medicalizzazione della gravidanza (trattare i casi più lievi)

Fattori di rischio

➤ **Pregresso diabete gestazionale**

Rischio di ricorrenza sino all'84%. [McIntyre et al., doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8]

➤ **Età**

Le donne con più di 40 anni hanno un rischio di DG doppio rispetto alle donne con meno di 30 anni

(prevalenza 9,8% vs 4,1) [Solomon, C. G. et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 278, 1078–1083 (1997)]

Relazione continua positiva tra età materna e aumentato rischi ostetrici, incluso il DG [Obstet Gynecol. 2005;105(5 Pt 1):983-990]

➤ **Etnia**

Cause multifattoriali, come differenze nell'insulino-resistenza, nell'adiposità corporea e nello stile di vita, differenze genetiche. [McIntyre et al., doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8]

Etnie più a rischio per DG e DMT2: [Endo rev 2022, 43, 763-793]

- Sud-est asiatici
- Medio orientali
- Ispanici
- Neri
- Nativi americani
- Aborigeni

Fattori di rischio

➤ Sovrappeso o obesità pre-gravidica

- Il rischio di DG aumenta di 3 volte (CI 95% 2,1-3,4) nelle donne con obesità di I grado e di 4 volte (CI 95% 3,1-5,2) nelle donne con obesità di II grado rispetto alle donne con BMI <30. [Am J Obstet Gynecol. 2004;190(4):1091-1097]
- L'aumento di peso tra gravidanze successive è un fattore di rischio per DG e complicanze perinatali nella seguente gravidanza. [BMC Pregnancy Childbirth. 2019;19(1):386]
- Circa il 45% dei casi di DG potrebbe essere prevenuto con l'adozione di un corretto stile di vita già da prima della gravidanza (mantenimento BMI <25 kg/m², almeno 30 minuti di esercizio fisico al giorno, astensione dal fumo di sigaretta). [Zhang, C. et al. Adherence to healthy lifestyle and risk of gestational diabetes mellitus: prospective cohort study. *BMJ* 349, g5450 (2014)]

➤ Sindrome dell'ovaio policistico

➤ Multiparità

➤ Precedente macrosomia

➤ Gravidanza gemellare

➤ Precedenti bambini SGA o LGA

➤ Uso di glucocorticoidi o farmaci antipsicotici

[Endo rev 2022, 43, 763-793]

Nuovi Fattori di rischio: PMA

➤ Procreazione medicalmente assistita (PMA)

Aumento dei casi di DG dopo PMA:

Gestational diabetes mellitus in pregnancies conceived after infertility treatment: a population-based study in the United States, 2015–2020

Su un totale di 21.943.384 gravidanze, i tassi di DG tra le donne sottoposte a PMA e quelle che hanno concepito spontaneamente erano rispettivamente dell'**11,0%** e del 6,5%. [F&S. 2023 Nov 17;5(1):102-110]

Assisted reproductive technology, risk of gestational diabetes, and perinatal outcomes in singleton pregnancies

Cristina Bianchi¹ | Alex Brocchi² | Walter Baronti² | Francesca Nicoli² |
Fabrizia Citro² | Michele Aragona¹ | Vito Cela³ | Stefano Del Prato² |
Alessandra Bertolotto¹

Su un totale di 475 gravidanze, la prevalenza del DG è stata del 36.1%, maggiore nelle donne sottoposte a PMA: 52.3% vs. 23.4%; $p < 0.0001$. [Diabetes Metab Res Rev. 2023;39:e3625]

Risk of gestational diabetes mellitus following assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of 59 cohort studies

Rischio del 9% di sviluppare DG dopo PMA [J Matern Fetal Neonatal Med, 34 (2021), pp. 2731-2740]

Risk of gestational diabetes mellitus in women achieving singleton pregnancy spontaneously or after ART: a systematic review and meta-analysis

Donne con gravidanza singola ottenuta mediante PMA hanno un rischio più elevato di GDM rispetto alle donne con gravidanze ottenuta spontaneamente (RR 1,53, IC 95% 1,39–1,69; I 2 78,6%, $n = 37$, 1 893 599 donne). In particolare se dopo IVF e non ICSI e con embrio transfer a fresco e non congelato.

[Human Reproduction Update, Vol.26, No.4, pp. 514–544, 2020]

Nuovi Fattori di rischio: PMA

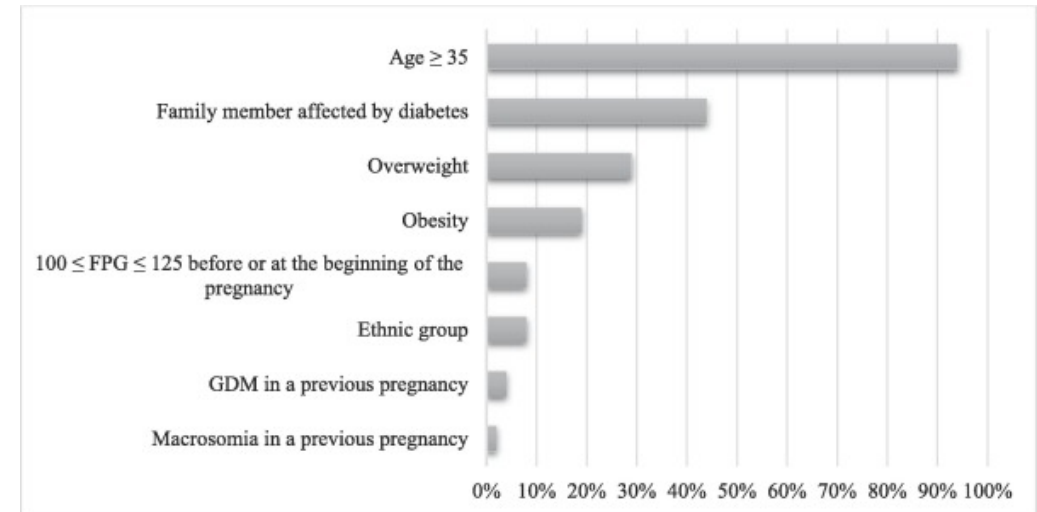
➤ Procreazione medicalmente assistita (PMA)

Possibili cause ancora non chiare:

- PCOS
- Obesità
- Età
- Tecniche di PMA
- Terapia ormonale (Progesterone)



I FR per DG hanno un'alta prevalenza tra le donne che si sottopongono a PMA. [Diabetes Res Clin Pract. 2024 Apr;210:111654]



Risultati in una cohorte di 50 donne sottoposte a PMA (età media 40.4 ± 4.7 anni, BMI medio pre-gravidico $26.3 \pm 6.2 \text{ kg/m}^2$)

Quanti e quali casi persi con lo screening selettivo? - EU

Obiettivo: stimare proporzione e caratteristiche delle donne non diagnosticate con screening selettivo

Tipo studio: osservazionale monocentrico

Popolazione: 2187 donne con screening universale a 24-28 sg

Risultati:

- 309 donne con DG → l'83% con uno o più FR
- 1/6 dei casi di DG senza FR
- Le donne senza FR avevano glicemia media più bassa e venivano trattate meno frequentemente con insulina
- LGA associato con DG con FR

Association of GDM risk factors in women with GDM, $n=309$, compared with women without GDM (reference), $n=1878$.

	GDM status		OR (95% CI)	aOR (95% CI)
History of GDM [§]	No GDM	57 (5)	1	1
	GDM	50 (28)	7.24 (4.75; 11.0)*	5.58 (3.63; 8.59)*
Family history of diabetes	No GDM	359 (19)	1	1
	GDM	104 (34)	2.15 (1.66; 2.80)*	2.60 (1.95; 3.47)*
Age > 35 years	No GDM	298 (16)	1	1
	GDM	86 (28)	2.03 (1.54; 2.68)*	1.60 (1.17; 2.19)*
BMI > 25	No GDM	632 (36)	1	1
	GDM	172 (59)	2.61 (2.02; 3.36)*	2.11 (1.61; 2.75)*
History of macrosomia [§]	No GDM	34 (3)	1	1
	GDM	22 (12)	4.47 (2.55; 7.84)*	4.07 (1.92; 4.70)*

Logistic regression included the five risk factors; odds ratios (OR), crude and adjusted (aOR); 95% confidence intervals (CI).

* Significant difference ($p < 0.05$).

§ Restricted to multiparous women.

Selective rather than universal screening for gestational diabetes mellitus?☆

Grégoire Miailhe^{a,b,c}, Gilles Kayem^{a,b,c}, Guillaume Girard^{a,b,c}, Hélène Legardeur^{a,b,c}, Laurent Mandelbrot^{a,b,c,*}

Obstetrical and neonatal outcomes.

	GDM without risk factor $N=53$	GDM with risk factor(s) $N=256$	No GDM $N=1878$
Gestational age at delivery, weeks $\pm$ SD	39.0 $\pm$ 1.9	38.8 $\pm$ 2.3	39.3 $\pm$ 2.0
Mode of delivery			
Cesarean section, n (%)	11 (21)	72 (28)*	373 (20)
Instrumental vaginal delivery, n (%)	13 (25)	44 (17)	390 (21)
Birthweight, grams $\pm$ SD	3137 $\pm$ 546	3312 $\pm$ 584	3278 $\pm$ 571
Birthweight $\geq$ 90th centile	3 (6)	43 (17)*-§	156 (8)
Birthweight $\leq$ 10th centile	7 (13)	16 (6)*	211 (11)
Apgar score at 5 min < 7	1 (2)	3 (1)	29 (2)
Shoulder dystocia, n (%)	1 (2)	1 (0.4)	10 (0.5)
Hypertension or preeclampsia, n (%)	2 (4)	9 (4)	49 (3)

* Statistically significant difference ($p < 0.05$) with no GDM group.

§ Statistically significant difference ($p < 0.05$) with GDM without risk factor group.

Quanti e quali casi persi con lo screening selettivo? - EU

Obiettivo: valutare complicanze in donne con o senza FR

Tipo studio: osservazionale multicentrico retrospettivo

Popolazione: 12.000 donne con DG nel periodo 2011-2015

FR: : BMI > 30kg/m² , storia di DG, pregressa macrosomia, parente di I grado con DMT2

Risultati:

- 68,2% con uno o più FR
- Le donne con FR necessitavano più di frequente di Insulina e di taglio cesareo, avevano bambini LGA e con comorbidià

Universal vs. risk-factor-based screening for gestational diabetes— an analysis from a 5-Year Portuguese Cohort

Claudia Matta-Coelho^{1,2} · Ana Margarida Monteiro¹ · Vera Fernandes¹ ·
Maria Lopes Pereira¹ · Portuguese Diabetes and Pregnancy Study Group³ · Selma B. Souto¹

Table 5 Neonatal outcomes of the total cohort and of pregnant women with and without RF

	Without RF	With RF	Total cohort	p-value
Neonatal morbidity % (n/N)	17.5 (525/2993)	19.3 (1216/6293)	18.7 (1741/9286)	0.021 ^b
Neonatal hypoglycaemia % (n/N)	3.2 (93/2941)	4 (248/6174)	3.7 (341/9115)	0.024 ^b
Neonatal Hyperbilirubinemia % (n/N)	9.9 (293/2966)	11.6 (723/6235)	11 (1016/9201)	0.007 ^b
Respiratory distress syndrome % (n/N)	2 (59/2960)	2.8 (176/6224)	2.6 (235/9184)	0.019 ^b
Weight of newborn, kg Median (IQR)	3110 (2820-3380)	3180 (2870-3480)	3160 (2855-3450)	0.001 ^c
Large for gestational age % (n/N)	2.3 (69/3061)	5.1 (335/6535)	4.2 (404/9596)	0.001 ^b
Small for gestational age % (n/N)	14.6 (448/3061)	12.3 (803/6535)	13 (1251/9596)	0.001 ^b
Adequate for gestational age % (n/N)	83.1 (2544/3061)	82.6 (5397/6535)	82.2 (7941/9596)	0.065 ^b
Admission to intensive care unit % (n/N)	5 (149/2972)	6 (375/6239)	5.7 (524/9211)	0.054 ^b
Congenital anomalies % (n/N)	2.2 (62/2832)	3.4 (204/6040)	3 (266/8872)	0.001 ^b
Neonatal death % (n/N)	0.4 (8/2037)	0.2 (11/4709)	0.3 (19/6746)	0.187 ^b

Quanti e quali casi persi con lo screening selettivo? - EU

Obiettivo: valutare lo screening universale

Tipo di studio: retrospettivo multicentrico (5 centri dell'Atlantic DIP network)

Popolazione: 12487 donne gravide tra 2007 e 2009 a cui è stato offerto screening universale criteri IADPSG/WHO

Risultati:

- Prevalenza DG 12,4% (n=681)
- Le donne senza FR avevano outcome peggiori

Table 3—Numbers diagnosed with screening criteria

	Universal 5,500 (100)	Irish 2,801 (58)	ADA 3,656 (76)	NICE 2,576 (54)
Diagnosed with GDM	681 (12)	521 (9)	585 (11)	491 (9)
Women with GDM, theoretically missed	0	101 (16)	31 (5)	120 (20)
No risk factors for GDM and diagnosed with GDM	N/A	137 (4.9)	99 (2.7)	139 (5.4)

Results are reported as frequencies and percentages. N/A, not applicable.

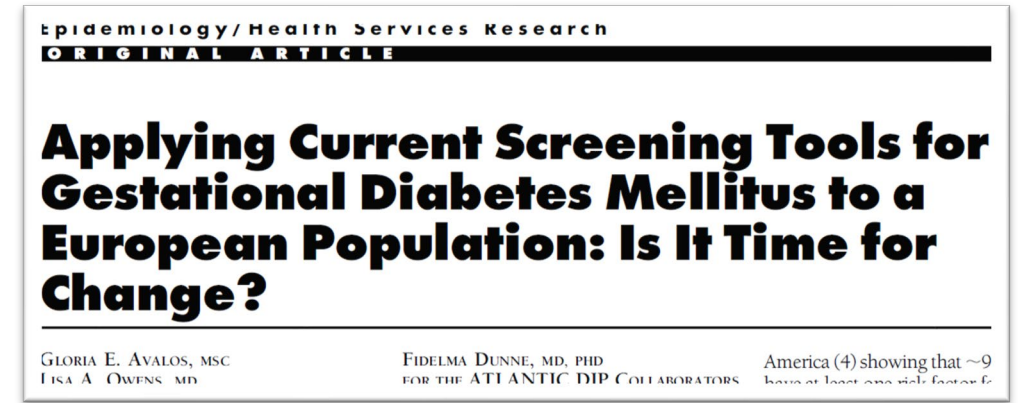


Table 4—Pregnancy outcomes among women with and without GDM diagnosed by IADPSG criteria

	NGT	GDM with No risk factors	Risk factors	P value *
Hypertension, %	7	13	15	0.029*
Polyhydramnios, %	1	3	3	0.003*
Cesarean section, %	24	31	38	0.0001*
Elective	11	18	20	
Emergency	13	13	17	
LGA, %	15	16	24	0.821*
NICU, %	9	23	27	0.0001*
Malformations, %	1	2	2	0.837*
Insulin, %		10	21	0.001**
Composite maternal, %	31	42	48	0.019*
Composite neonatal, %	9	13	15	0.257*

* P value riferito al confronto tra DG senza fattori di rischio e NGT

Quanti e quali casi persi con lo screening selettivo? - Italia

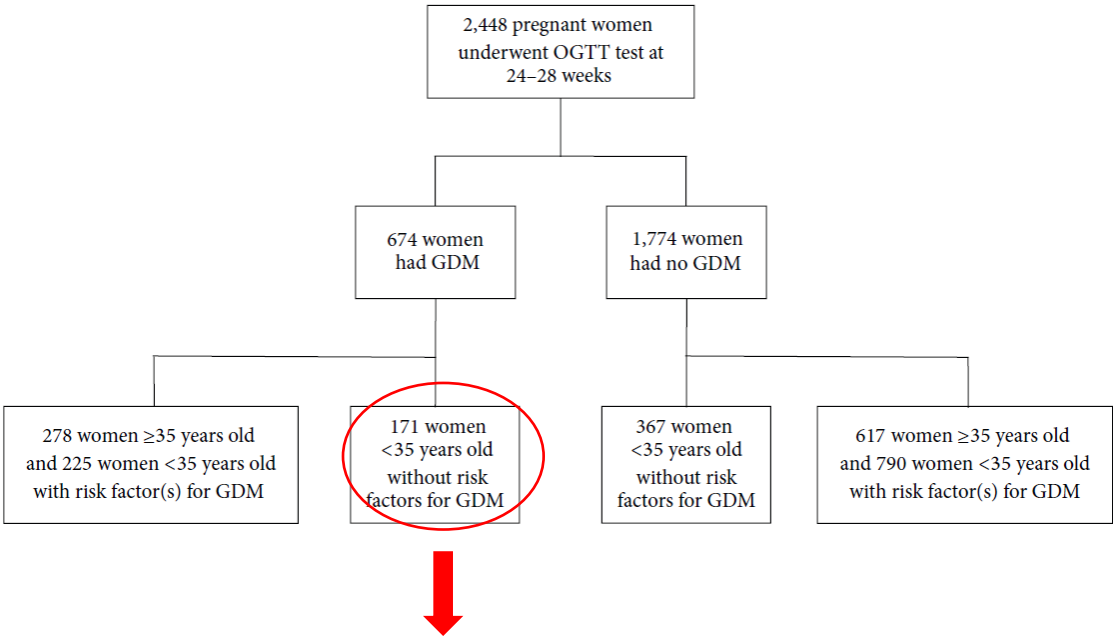
Obiettivo: valutare applicazione screening DG

Tipo di studio: retrospettivo monocentrico

Popolazione: 2448 donne gravide c/o Osp Catanzaro tra 2010 e 2012 sottoposte a screening sec IADPSG/WHO criteria, indipendentemente dai fattori di rischio

Risultati:

- Prevalenza complessiva di DG= **27,5% (n=674)**



Lo screening selettivo non avrebbe individuato il 31.8% delle donne con DG e con outcome comparabili a quelli delle donne con fattori di rischio

Clinical Study
Gestational Diabetes Mellitus: Screening and Outcomes in Southern Italian Pregnant Women

Carmelo Capula,¹ Eusebio Chiefari,² Anna Vero,¹ Biagio Arcidiacono,² Stefania Iiritano,² Luigi Puccio,¹ Vittorio Pullano,¹ Daniela P. Foti,² Antonio Brunetti,² and Raffaella Vero¹

TABLE 3: (a) Maternal outcomes in total GDM women. (b) The newborn outcomes in total GDM women.

Outcome	(a)		P value
	<35 yr old no risk (N = 171)	≥35 yr old or with risk factor(s) (N = 503)	
Primary cesarean section, N (%)	51 (29.8)	80 (15.9)	<0.001
Secondary cesarean section, N (%)	19 (11.1)	100 (19.9)	0.010
Cesarean section after labor, N (%)	3 (1.8)	20 (4.0)	0.224
Total cesarean section, N (%)	73 (42.7)	200 (39.8)	0.528
Labor induction, N (%)	2 (1.2)	13 (2.6)	0.377
Hypertension, N (%)	7 (4.1)	19 (3.8)	0.821
Preeclampsia, N (%)	5 (2.9)	12 (2.4)	0.778
Fetal distress, N (%)	5 (2.9)	11 (2.2)	0.567
Polyhydramnios, N (%)	8 (4.7)	16 (3.2)	0.347
Oligohydramnios, N (%)	4 (2.4)	10 (2.0)	0.760
Preterm delivery, N (%)	14 (8.2)	27 (5.4)	0.196
Breech presentation, N (%)	18 (10.5)	25 (5.0)	0.017

2-tailed Fisher exact test was used for comparisons of proportions.

Outcome	(b)		P value
	<35 yr old no risk (N = 171)	≥35 yr old or with risk factor(s) (N = 503)	
Birth weight (Kg), mean ± SD	3.2 ± 0.4	3.2 ± 0.4	0.427*
Neonatal mortality, N (%)	0	1 (0.2)	>0.999
Dystocia, N (%)	0 (0.0)	1 (0.2)	>0.999
Bone fracture, N (%)	2 (1.2)	6 (1.2)	>0.999
Admission to NICU, N (%)	11 (6.4)	31 (6.2)	0.856
RDS, N (%)	3 (1.8)	9 (1.8)	>0.999
TTN, N (%)	4 (2.4)	11 (2.2)	>0.999
Macrosomy (≥4 Kg), N (%)	2 (1.2)	16 (3.1)	0.269
LGA, N (%)	15 (8.8)	43 (8.5)	>0.999
SGA, N (%)	5 (2.9)	14 (2.8)	>0.999
Metabolic complications, N (%)	9 (5.3)	30 (6.0)	0.851
Hypoglycaemia, N (%)	1 (0.6)	4 (0.8)	>0.999
Hyperbilirubinemia, N (%)	4 (2.4)	12 (2.4)	>0.999
Hypocalcemia, N (%)	2 (1.2)	8 (1.6)	>0.999
Polycythemia, N (%)	2 (1.2)	6 (1.2)	>0.999

* Comparison has been performed with the Mann-Whitney U test. 2-tailed Fisher exact test was used for comparisons of proportions. SD: standard deviation; NICU: neonatal intensive care unit. TTN: transient tachypnea of newborn; LGA: large for gestational age; SGA: small for gestational age; RDS: neonatal respiratory distress syndrome.

Quanti e quali casi persi con lo screening selettivo? - Italia

Obiettivo: valutare il valore predittivo dei FR per DG

Tipo di studio: retrospettivo monocentrico

Popolazione: 1015 donne gravide c/o Osp Messina tra 2010 e 2011 sottoposte a screening sec IADPSG/WHO criteria, fattori di rischio analizzati a posteriori

Risultati:

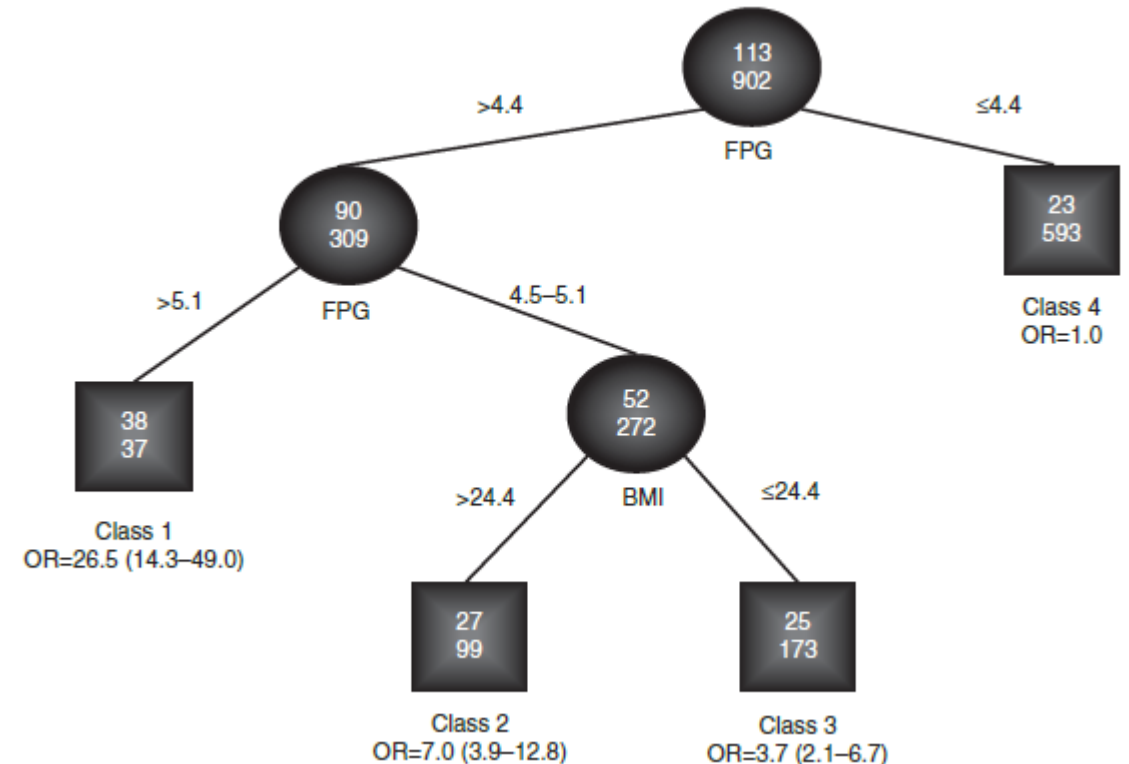
- Prevalenza complessiva di DG= **11,1%**
- Se applicazione screening selettivo: 23% (n=26) dei casi non diagnosticati
- La metodica RECPAM ha identificato come FR per elevato rischio glicemia basale >92 mg/dl e BMI >25



Lo screening selettivo non avrebbe individuato tutti i casi di DG

Improvement of selective screening strategy for gestational diabetes through a more accurate definition of high-risk groups

Basilio Pintaudi, Giacomina Di Vieste¹, Francesco Corrado², Giuseppe Lucisano, Fabio Pellegrini, Loretta Giunta¹, Antonio Nicolucci, Rosario D'Anna² and Antonino Di Benedetto¹



Quando fare lo screening? – Screening precoce

PROs

Individuare il diabete pre-esistente

Identificare donne ad alto rischio di sviluppare il DG con l'andare avanti della gravidanza

Identificare donne che hanno già il DG a inizio gravidanza

CONs

Necessità di maggiori risorse e maggiori costi

Cut off glicemici non studiati ad inizio gravidanza

TOBOGM study

Obiettivo: valutare se lo screening precoce migliora gli outcome del DG

Tipo di studio: RCT multicentrico

Popolazione: 802 donne con DG diagnosticato <20 sg con almeno un fattore di rischio per iperglicemia (pregresso DG, pregressa macrosomia, obesità, età > 40 anni, familiarità di primo grado per DM2, sindrome dell'ovaio policistico, etnia non europea) e diagnosi di DG secondo i criteri WHO del 2013

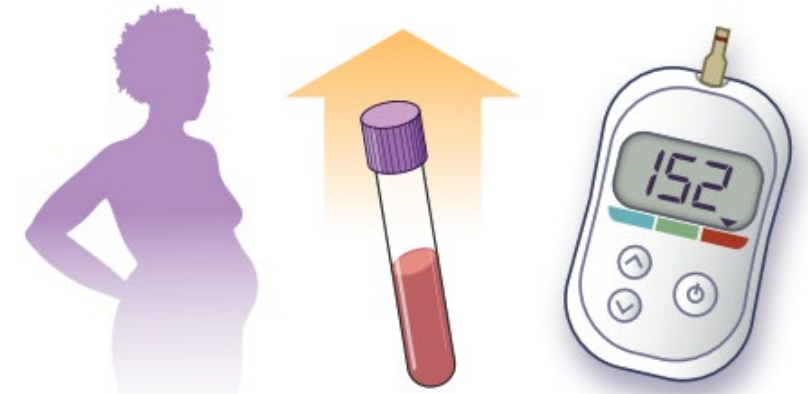
Intervento: randomizzazione a trattamento precoce, differito o nessun trattamento

Outcome primario: composito di esiti neonatali avversi (parto prima della 37° s.g., trauma alla nascita, peso alla nascita ≥ 4500 g, distress respiratorio, fototerapia, morte neonatale, distocia di spalla), ipertensione (preeclampsia, eclampsia o ipertensione gestazionale) e massa magra neonatale.

ORIGINAL ARTICLE

Treatment of Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed Early in Pregnancy

D. Simmons, J. Immanuel, W.M. Hague, H. Teede, C.J. Nolan, M.J. Peek, J.R. Flack, M. McLean, V. Wong, E. Hibbert, A. Kautzky-Willer, J. Harreiter, H. Backman, E. Gianatti, A. Sweeting, V. Mohan, J. Enticott, and N.W. Cheung, for the TOBOGM Research Group*

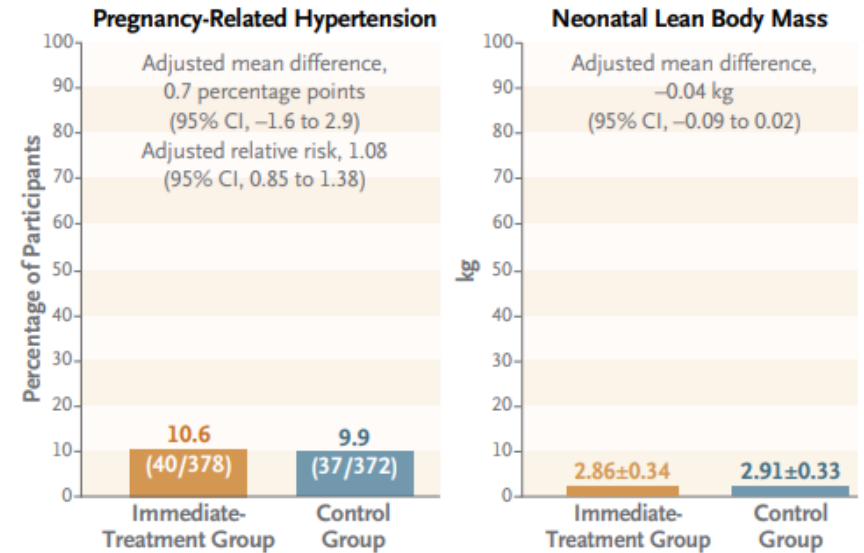
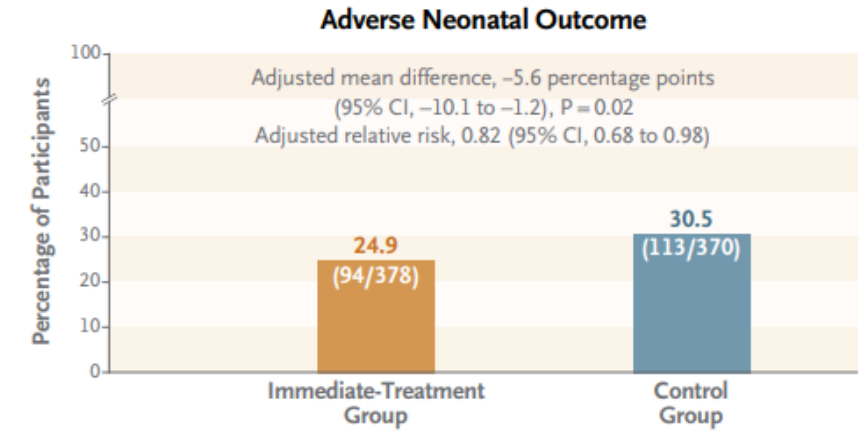


TOBOGM study

Risultati:

- Un evento avverso neonatale nel 24,9% delle donne nel gruppo di trattamento immediato e nel 30,5% di quelle nel gruppo di controllo.
- L'ipertensione correlata alla gravidanza si è verificata nel 10,6% delle donne nel gruppo di trattamento immediato e nel 9,9% di quelle nel gruppo di controllo.
- La massa corporea magra neonatale media era di 2,86 kg nel gruppo di trattamento immediato e di 2,91 kg nel gruppo di controllo.
- Lesioni perineali gravi si sono verificate nello 0.8% vs 3.6%.

Conclusioni. Il trattamento immediato del DG <20 settimane di gestazione ha portato a un'incidenza modestamente inferiore di un outcome neonatali avversi rispetto all'assenza di trattamento immediato.



TOBOGM study – riflessioni

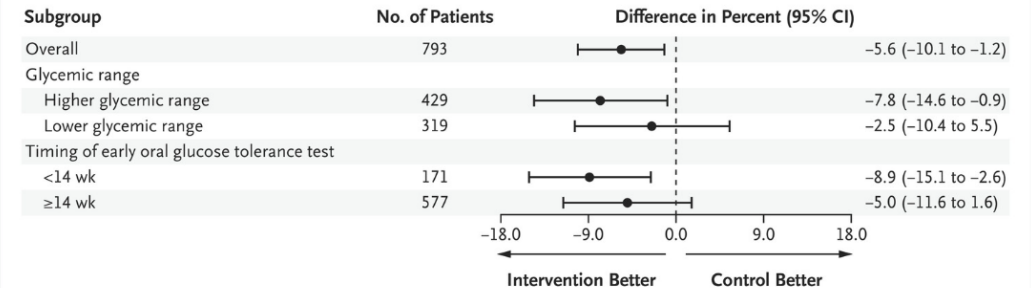
- Distress respiratorio più frequente nel gruppo controllo.

Table-S10 Other pregnancy outcomes including unadjusted treatment effect

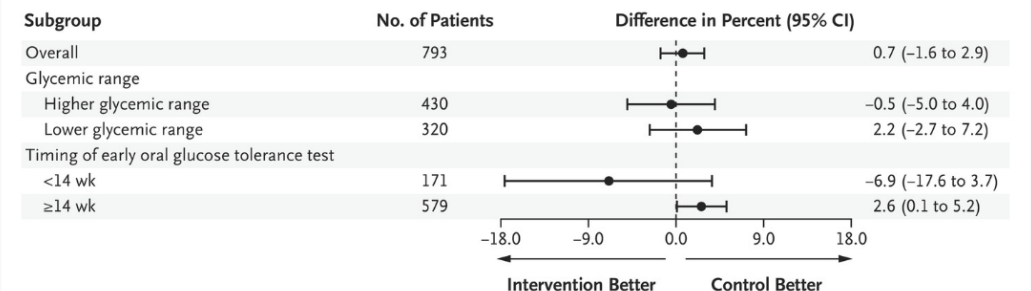
<i>Other pregnancy outcomes</i>	Booking GDM-Intervention (N=400)		Booking GDM-Control (N=393)		Unadjusted treatment effect as difference in % (95%CI) or RR (95%CI)	Adjusted ¹ treatment effect as difference in % (95%CI) or RR (95%CI)
	n/N	% Mean ± SD	n/N	% Mean ± SD		
<i>Primary pregnancy component outcomes</i>						
Preterm birth (<37 ⁺⁰ weeks' gestation)	28/377	7.4	31/369	8.4	0.88(0.59 to 1.31)	0.89 (0.63 to 1.26)
Birthweight ≥4500g	2/377	0.5	6/369	1.6	Not estimable	Not estimable
Birth trauma, using IADPSG criteria, together with sub-galeal hematoma	3/374	0.8	5/367	1.4	0.57 (0.22 to 1.50)	0.59 (0.24 to 1.43)
Respiratory distress	37/376	9.8	62/365	17.0	0.58 (0.40 to 0.82)	0.57 (0.41 to 0.79)
Need for phototherapy	44/374	11.8	42/358	11.7	1.02 (0.86 to 1.22)	0.99 (0.87 to 1.13)
Stillbirth/neonatal death	3/378	0.8	2/370	0.5	1.47 (0.33 to 6.45)	Not estimable
Shoulder dystocia*	11/374	2.9	11/367	3.0	0.98 (0.47 to 2.03)	0.77 (0.40 to 1.48)

- Nell'analisi per sottogruppi, l'outcome neonatale avverso e l'ipertensione migliorano in maniera evidente nel gruppo con alti livelli glicemici e in quello randomizzato prima della 14° s.g.
- L'OGTT alla 24°-28° s.g. non ha confermato in un terzo delle donne la diagnosi di DG posta in fase precoce. → *necessità di nuovi criteri per la diagnosi precoce?*

A Composite Neonatal Outcome



B Pregnancy Hypertension



RCT sul trattamento precoce vs trattamento standard

	Tipo di studio	N	Popolazione	Timing screening	Criteri diagnostici	Gruppo controllo	Risultati
Osmundson 2016/US	RCT	83	Donne con gravidanza singola, HbA1c 5.7-6.4%	<14 sg	OGTT 75 gr glucosio a 26-28 sg, IADPSG	Standard care vs early treatment	Il trattamento precoce riduce l'incidenza di DG solo in caso di obesità
Hughes, 2018 (in corso)/New Zealand	RCT	79	Donne alto rischio con gravidanza singola	<20 sg	OGTT 75 gr glucosio, criteri Nuova Zelanda	Standard care vs early treatment	Risultati definitivi non disponibili
Vinter, 2018/Denmark	RCT	90	Donne gravide obese	12-15 sg	OGTT 75 gr glucosio, IADPSG	Intervento su stile di vita e standard care	L'intervento sullo stile di vita non è efficace nel migliorare gli esiti ostetrici
Roeder, 2019/US	RCT	157	Donne gravide con FPG 92-124 mg/dl e/o HbA1c 5.7-6.4%	<15 sg	OGTT 75 gr glucosio, IADPSG	Trattamento precoce o al III trimestre	Il trattamento precoce non migliora gli esiti
Harper, 2020/US (EGGO trial)	RCT	922	Donne gravide obese	14-20 sg	Procedura two step	Screening precoce vs screening standard	Screening precoce non beneficio su outcome composito (macrosomia, taglio cesareo, distocia di spalla)
NCT03523143 (TESGO study) (in corso)/Taiwan	RCT	2068	Donne gravide	18-20 sg	OGTT 75 gr glucosio, IADPSG	Screening precoce vs screening standard	Risultati non disponibili

One-step approach vs two-step approach

PROs

Il mini carico può essere svolto a digiuno

Il mini carico è solitamente meglio tollerato e richiede meno tempo

CONs

Necessità di definire i cut off glicemici

Se mini carico positivo, la donna deve tornare una seconda volta in laboratorio per svolgere l'OGTT

One-step approach vs two-step approach

Obiettivo: indagare le due metodologie di screening

Tipo di studio: Trial randomizzato pragmatico

Procedura: One-step 75 gr vs two-step 50 gr + 100 gr OGTT

Popolazione: 23.792 donne

Risultati:

- Prevalenza DG: **16.5%** nel gruppo one-step e **8.5%** nel gruppo two-step
- Nessuna differenza in termini di outcome avversi materno-fetali

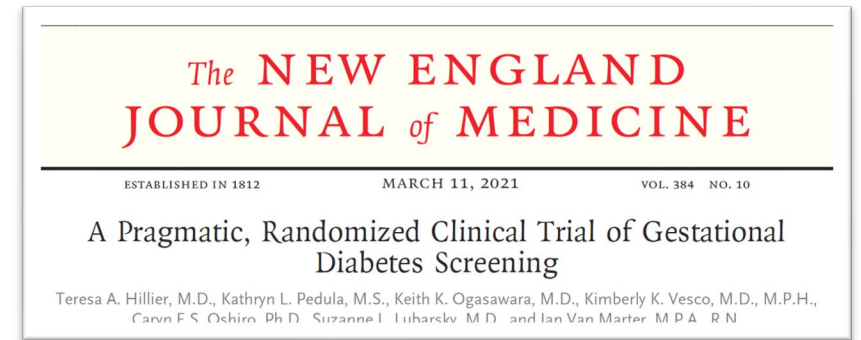
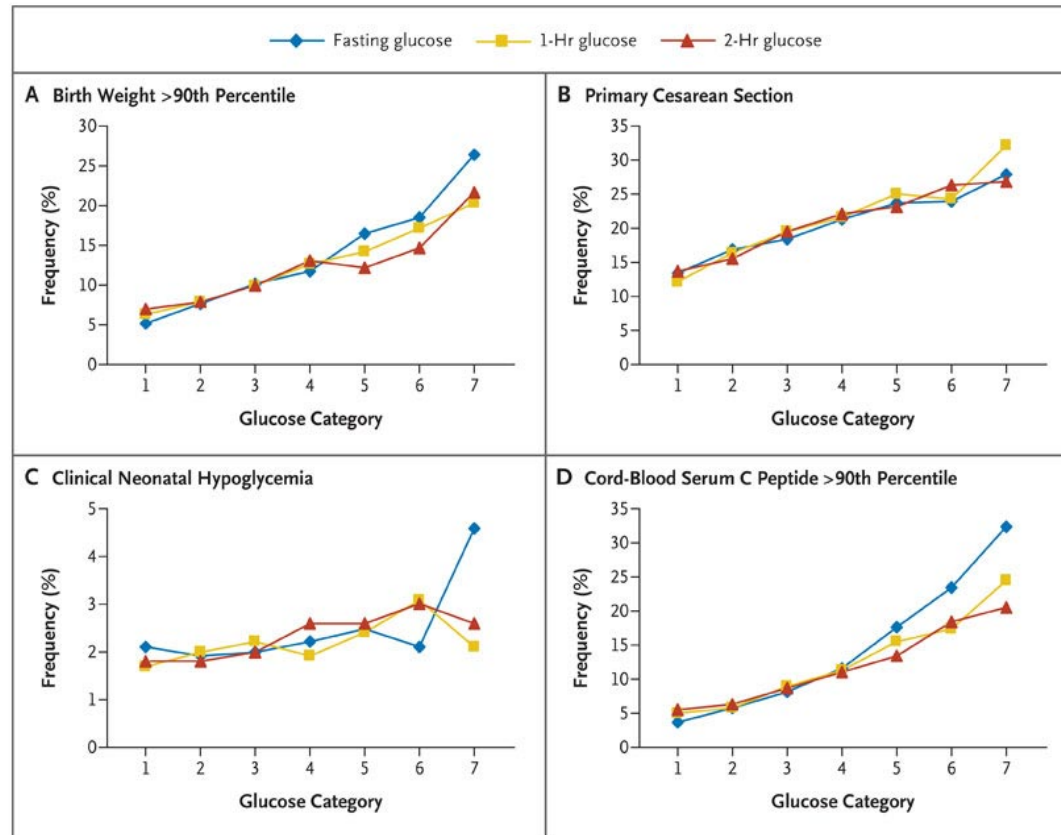


Table 2. Primary Outcomes, According to One-Step or Two-Step Screening for Gestational Diabetes.*

Outcome	Randomized Group		Preplanned Intention-to-Treat Analyses†			Intention-to-Treat Analyses with Inverse Probability Weighting‡
	One-Step Screening (N = 11,922)	Two-Step Screening (N = 11,870)	Unadjusted Relative Risk (97.5% CI)§	Relative Risk, Adjusted for Gestational Diabetes (97.5% CI)§	Relative Risk, Adjusted for Gestational Diabetes, Prespecified Covariates, and Nonadherence‡ (97.5% CI)§	Relative Risk, Adjusted for Gestational Diabetes, Prespecified Covariates, and Nonadherence‡ (97.5% CI)§
	no./total no. (%)					
Gestational diabetes¶	1837/11,127 (16.5)	945/11,162 (8.5)	1.94 (1.79–2.11)	NA	1.93 (1.77–2.11)	1.93 (1.76–2.12)
Large-for-gestational-age infants	977/11,028 (8.9)	1015/10,986 (9.2)	0.95 (0.87–1.05)	0.93 (0.84–1.03)	0.94 (0.85–1.04)	0.92 (0.83–1.02)
Perinatal composite outcome	351/11,281 (3.1)	337/11,213 (3.0)	1.04 (0.88–1.23)	1.08 (0.90–1.30)	1.08 (0.89–1.31)	1.10 (0.91–1.35)
Gestational hypertension or preeclampsia	1490/10,974 (13.6)	1472/10,894 (13.5)	1.00 (0.93–1.08)	0.96 (0.88–1.03)	0.98 (0.90–1.06)	0.98 (0.90–1.06)
Primary cesarean section	2826/11,755 (24.0)	2887/11,714 (24.6)	0.98 (0.93–1.02)	0.95 (0.91–1.00)	0.96 (0.91–1.02)	0.96 (0.91–1.02)

Quali cut off glicemici?

Anche gradi lievi di iperglicemia, al di sotto delle soglie diagnostiche dell'OGTT per la diagnosi di DG, aumentano il rischio di eventi avversi perinatali



Quali cut off glicemici?

Obiettivo: indagare se criteri diagnostici più bassi (=IADPSG) si associano a riduzione degli outcome avversi.

Tipo di studio: RCT multicentrico, Nuova Zelanda

Popolazione: 4061 donne

Soglie glicemiche inferiori: glicemia plasmatica a digiuno > 92 mg/dl, 1 ora > 180 mg/dl, 2 ore > 153 mg/dl

Soglie glicemiche superiori: livello di glucosio plasmatico a digiuno > 99 mg/dl, livello a 2 ore > 162 mg/dl

Outcome primario: bambini grandi per età gestazionale (peso alla nascita > 90° percentile).

Outcome secondari: outcomes materno – fetali

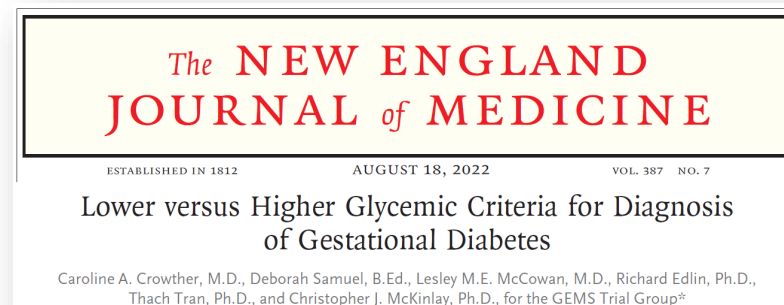
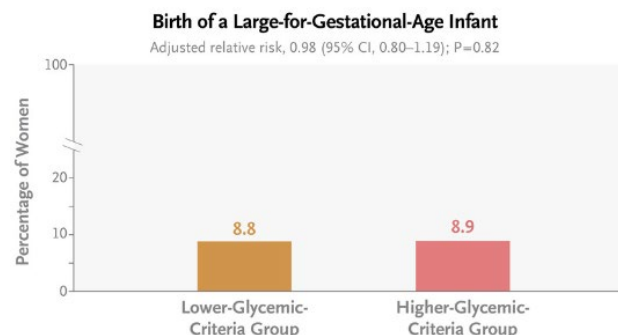
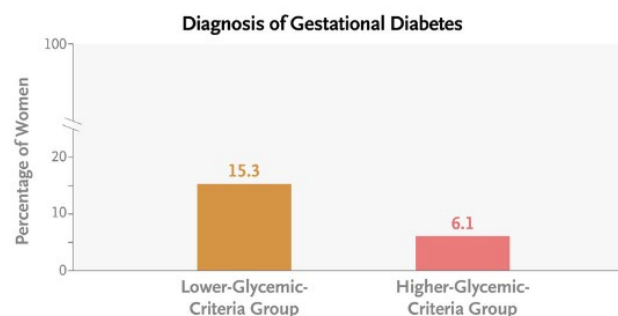
Prevalenza DG:

Soglie glicemiche inferiori: 310/2022 (15,3%)

Soglie glicemiche superiori: 124/2039 (6,1%)

Nessuna differenza nell'outcome primario

Tasso maggiore di ipoglicemia neonatale e induzione di travaglio nel gruppo a soglia glicemica inferiore →
→ *Eccessiva medicalizzazione?*



Secondary Outcomes		
Outcomes	Lower-Glycemic-Criteria Group	Higher-Glycemic-Criteria Group
Infant		
Birth weight (g)*	3389±545	3402±548
Gestational age at birth (wk)*	39.3±1.6	39.3±1.6
Preterm birth, <37 weeks' gestation (%)	5.4	5.2
Composite of serious health outcomes (%)	2.5	2.2
Maternal		
Serious health outcome (%)	4.1	3.7

*Data are mean ±SD.

Quali cut off glicemici? L'aiuto che arriva dai CGM

Can continuous glucose monitoring (CGM) identify specific glycemic patterns early in pregnancy that are associated with a diagnosis of gestational diabetes (GDM) by oral glucose tolerance test (OGTT) at 24-34 weeks' gestation?

Methods

- Observational, nonintervention study in expectant mothers without diabetes enrolled prior to 17 weeks.
- 768 participants were included in the analysis, of which 58 had GDM
- Wore blinded Dexcom G6 CGM throughout gestation
- Main outcome was diagnosis of GDM by OGTT and comparison of participants with GDM vs. without GDM at 24-34 weeks' gestation

Continuous Glucose Monitoring Profiles in Pregnancies With and Without Gestational Diabetes Mellitus

Celeste Durnwald,¹ Roy W. Beck,² Zoey Li,² Elizabeth Norton,¹ Richard M. Bergenstal,³ Mary Johnson,³ Sean Dunnigan,³ Matthew Banfield,³ Katie Krumwiede,³ Judy Sibayan,² Peter Calhoun,² and Anders L. Carlson³



Glucose Levels Across Maternity (GLAM) Study

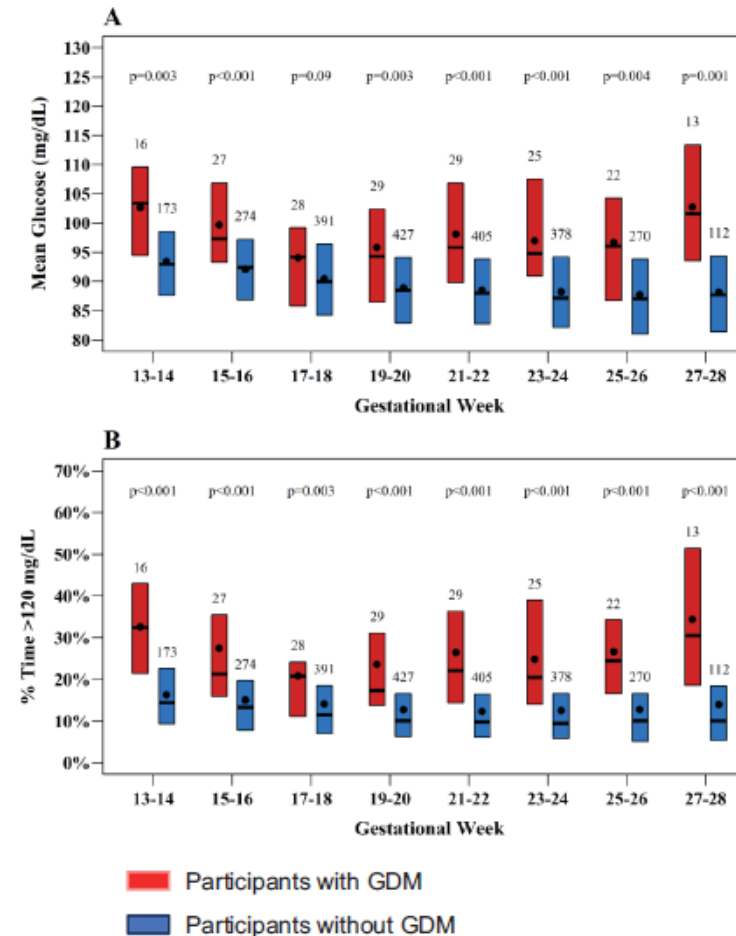
Quali cut off glicemici? L'aiuto che arriva dai CGM

Continuous Glucose Monitoring Profiles in Pregnancies With and Without Gestational Diabetes Mellitus

Celeste Durnwald,¹ Roy W. Beck,²
Zoey Li,² Elizabeth Norton,¹
Richard M. Bergenstal,³ Mary Johnson,³
Sean Dunnigan,³ Matthew Banfield,³
Katie Krumwiede,³ Judy Sibayan,²
Peter Calhoun,² and Anders L. Carlson³

Results

- Participants with GDM had higher mean glucose, more time >120 mg/dL, more time >140 mg/dL, and less time 63-140 mg/dL when compared to participants without GDM.
- Higher glycemic levels in participants with GDM were observed as early as gestational weeks 13-14 (Figure 1).
- CGM derived patterns in early pregnancy can identify individuals with GDM and may provide an opportunity for earlier intervention to mitigate risk



Quali cut off glicemici? L'aiuto che arriva dai CGM

Obiettivo: Indagare l'evoluzione della disglycemia in gravidanza e la sua relazione con la crescita fetale

Tipo di studio: prospettico osservazionale multi-centrico

Metodo e popolazione: 504 donne sane con CGM blinded

Risultati:

- DG nel 10% delle 504 donne (n=54).
- A 10-12 settimane (media $\pm$ DS) la glicemia era $97,2 \pm 21,6$ mg/dl nel gruppo con DG rispetto al 90 ± 18 mg/dl nelle donne senza DG ($p < 0,0001$).
- Il TAR >120 mg/dl è stato $12 \pm 11\%$ nelle donne con DG rispetto al $6 \pm 6\%$ delle donne che non hanno sviluppato DG ($p < 0,0001$) a 10-12 settimane gestazione; $14 \pm 12\%$ nel DG rispetto al $5 \pm 7\%$ nelle donne non DG a 18-20 settimane di gestazione ($p < 0,0001$).

Conclusione: il CGM può rilevare la disglycemia associata al DG già nel primo trimestre di gravidanza.



OP 04

CGM profiles in early pregnancy can identify those who are diagnosed with gestational diabetes at 26–28 weeks gestation: initial results from the MAGIC study (ISRCTN 5706303)

Eleanor M Scott¹, Helen R Murphy² Jenny Myers³, Ponnusamy Saravanan^{4,5}, Lucilla Poston⁵, Graham R Law⁶

Standard di cura AMD-SID 2018

Test da carico orale con 75 gr di glucosio (OGTT):

Tempi	OGTT diagnostico (75 g) glicemia su plasma venoso (mg/dl)
0 min	≥ 92
60 min	≥ 180
120 min	≥ 153

Diagnostico se uno o più valori superiori alla soglia.

Secondo le linee guida italiane lo screening per il GDM viene svolto in base ai fattori di rischio.

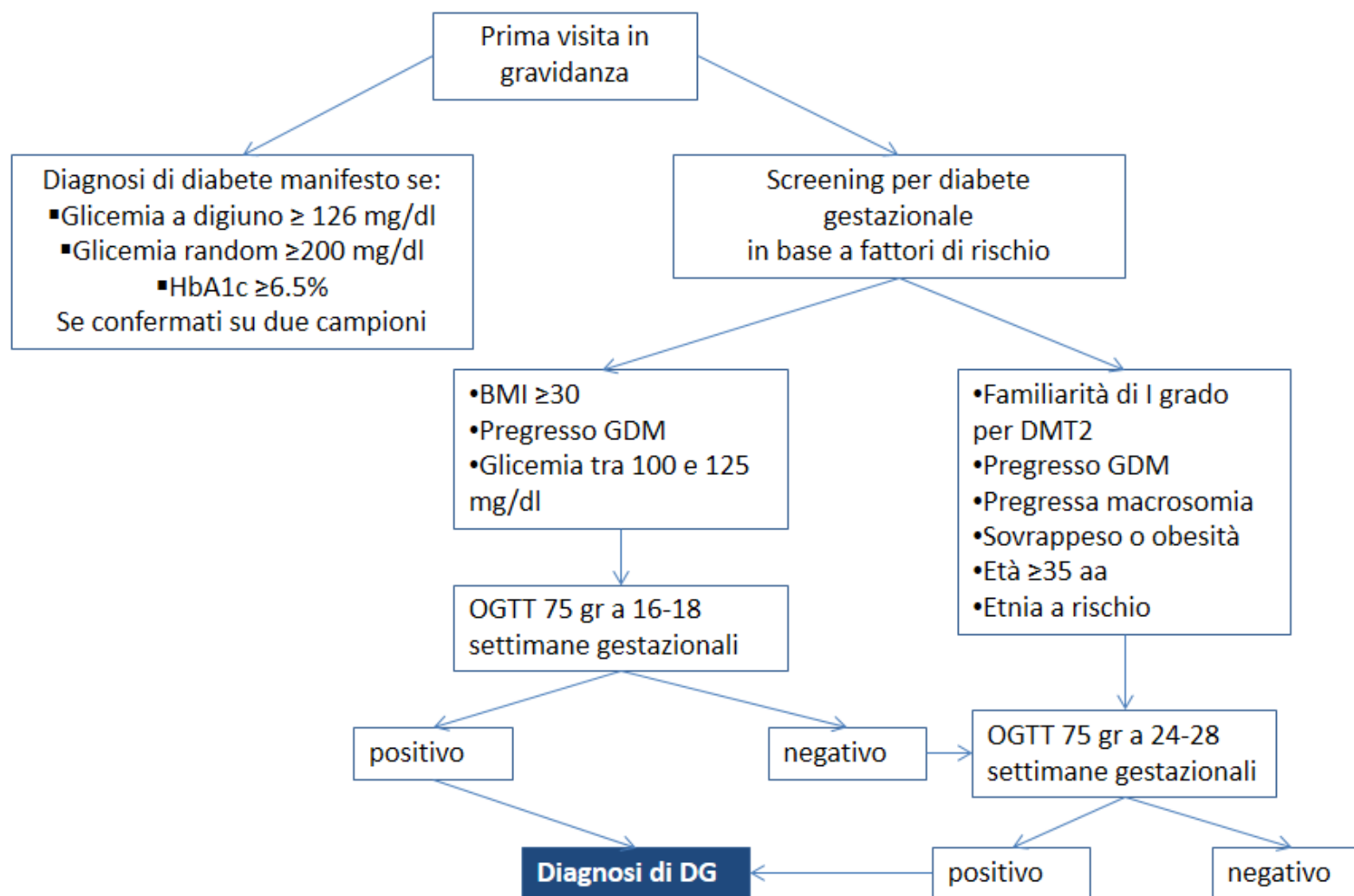
Fattori di rischio per il GDM (OGTT 75 g a 24-28 settimane):

- familiarità positiva per diabete in familiari di primo grado;
- pregresso diabete gestazionale (anche se con screening normale alla 16^a-18^a settimana);
- macrosomia fetale in gravidanze precedenti;
- sovrappeso o obesità (BMI ≥ 25 kg/m²);
- età ≥ 35 anni;
- etnie a elevato rischio (Asia meridionale, Medio Oriente, Caraibi).

Alto rischio per il GDM (OGTT 75 g a 16-18 settimane):

- obesità (BMI ≥ 30 kg/m²);
- pregresso diabete gestazionale;
- glicemia a digiuno 100-125 mg/dl, all'inizio della gravidanza o in passato.

Standard di cura AMD-SID 2018



Linee guida internazionali

	Tipo di screening	Metodo di screening	Test diagnostico	Criteri diagnostici		Timing	Screening precoce
IADPSG 2010	Universale	One-step	OGTT 75 gr glucosio	Bas 92 mg/dl 1 hr 180 mg/dl 2 hr 153 mg/dl		24-28 sg	FPG > 92 mg/dl
WHO 2013	Universale	One-step	OGTT 75 gr glucosio	Bas 92 mg/dl 1 hr 180 mg/dl 2 hr 153 mg/dl		Indifferente	I criteri per DG si applicano a qualunque settimana gestazionale
ADA 2024	Universale	One-step o two-step 50 gr GCT	OGTT 75 gr glucosio / OGTT 100 gr 3 hr + 50 gr GCT	Bas 92 mg/dl 1 hr 180 mg/dl 2 hr 153 mg/dl	104 mg/dl 191 mg/dl 166 mg/dl 144 mg/dl	24-28 sg	OGTT per donne ad alto rischio alla prima visita per escludere diabete pre-esistente
NICE 2015	Selettivo	One-step	OGTT 75 gr glucosio	Bas 101 mg/dl 2 hr 140 mg/dl		24-28 sg	OGTT in donne con pregresso DG il prima possibile
ACOG 2018	Universale	Two-step 50 gr GCT	OGTT 100 gr 3 hr + 50 gr GCT	Bas 104 mg/dl 1 hr 191 mg/dl 2 hr 166 mg/dl 3 hr 144 mg/dl		24-28 sg	Nelle donne con BMI>25 e con almeno un altro fattore di rischio
FIGO 2015	Universale	One-step	OGTT 75 gr glucosio	Bas 92 mg/dl 1 hr 180 mg/dl 2 hr 153 mg/dl		24-28 sg	Non applicabile

Conclusioni

