

GRUPPO DI STUDIO INTERSOCIETARIO AMD-SID "DIABETE E GRAVIDANZA

A tutti gli iscritti alla Associazione Medici Diabetologi e alla Società Italiana di Diabetologia

Caro/a Collega,

il Gruppo di Studio SID-AMD Diabete e Gravidanza ha progettato uno studio osservazionale retrospettivo che si propone di stratificare il rischio di outcomes materno-fetali avversi in donne con diabete gestazionale.

Lo studio **STRONG** (**ST**ratificazione del **R**ischio di **O**utcomes **N**eonatali avversi in donne con diabete **G**estazionale) nasce dall'esigenza di riconoscere diversi gradi di severità del diabete gestazionale, ed ha l'obiettivo di identificare quali siano le caratteristiche che espongono tali donne ad un rischio maggiore di avere esiti neonatali avversi.

I risultati di questa iniziativa saranno di grande utilità per poter individuare precocemente i casi che richiedano un'intensità di cura maggiore, sia in termini di monitoraggio glicemico ed eventuale terapia sia, più in generale, di attività assistenziale.

Lo studio è rivolto ai Centri di Diabetologia con una attività non occasionale nel campo del diabete gestazionale: è pertanto richiesta una casistica di almeno 30 donne con diabete gestazionale all'anno.

Il contributo dei Centri con maggiore esperienza assistenziale è indispensabile per raggiungere gli obiettivi indicati, che oggi hanno, a livello internazionale, una profonda rilevanza clinica e di economia sanitaria.

Una risposta Italiana a tali controversie sarebbe inoltre motivo di grande orgoglio.

Gli aspetti legati alle procedure di attivazione dei Centri partecipanti (es. comunicazioni al Comitato Etico) nonché quelli inerenti alla raccolta dati (parametri da raccogliere e modalità di raccolta) verranno dettagliati una volta che il Centro avrà proposto la propria adesione allo studio.

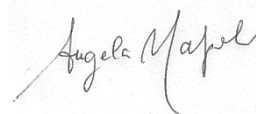
È possibile comunicare la propria intenzione a partecipare inviando entro il 16/02/2015 una e-mail a Basilio Pintaudi (basilio.pintaudi@ospedaleniguarda.it) specificando i seguenti dati: nome e sede del Centro, casistica di GDM/anno, personale partecipante attivamente allo studio, recapiti telefonici ed indirizzi di posta elettronica.

il Dott. Pintaudi che si occuperà di centralizzare ed elaborare i dati, sarà disponibile per ogni chiarimento al numero telefonico '3287858855'

Confidando nel tuo prezioso aiuto, Ti ringraziamo a nome di tutto il Coordinamento

Cari Saluti

Matteo Andrea Bonomo, Angela Napoli



STRONG

STratificazione del Rischio di Outcomes Neonatali avversi in donne con diabete Gestazionale

SINTESI DEL PROTOCOLLO

INTRODUZIONE

Il diabete mellito gestazionale (GDM) viene definito come un'alterazione della glicemia che si verifica o viene per la prima volta identificata in gravidanza. Il GDM rappresenta una condizione patologica pericolosa per la madre e per il feto, sia nel corso della gravidanza che al momento del parto. Le donne affette da GDM hanno infatti un rischio aumentato di eventi ostetrici avversi e di esiti neonatali sfavorevoli rispetto alle donne con gravidanza fisiologica. In particolare il GDM si associa ad un maggiore rischio di macrosomia fetale, distocia di spalla, traumi neonatali, ittero neonatale, distress respiratorio e ipoglicemia neonatale. Inoltre i figli di madri affette da GDM hanno maggiormente necessità di ricorso a strutture di terapia intensiva neonatale. Le evidenze più recenti sottolineano l'importanza di una precoce identificazione del GDM e del suo conseguente trattamento al fine di rendere favorevoli gli outcomes materno-fetali. La riduzione della glicemia materna è stata infatti associata ad una riduzione del verificarsi di outcomes neonatali sfavorevoli. Nel settembre del 2011 in Italia si è giunti alla stesura definitiva delle Raccomandazioni sullo screening e la diagnosi del diabete gestazionale, un documento concepito dal Panel della Linea Guida Gravidanza fisiologica e dalle due Società italiane di diabetologia AMD e SID. Tale documento prevede che nelle donne con gravidanza fisiologica sia raccomandato lo screening per il GDM, eseguito utilizzando fattori di rischio definiti. La modificazione dei valori soglia dell'OGTT e, soprattutto, la riduzione da 2 a 1 dei punti alterati richiesti per formulare la diagnosi, rispetto ai precedenti criteri diagnostici, hanno determinato un aumento della frequenza della diagnosi di GDM. L'attuazione dei nuovi criteri diagnostici implica rilevanti conseguenze di ordine pratico in termini assistenziali. Molte delle situazioni precedentemente classificate come alterazioni minori della tolleranza glucidica in gravidanza (IGT, alterazione isolata del CGT, OGTT-75g con 1 solo punto alterato), solitamente affrontate con un approccio gestionale prudentiale e modicamente aggressivo, sono infatti rientrate a tutti gli effetti in ambito patologico, all'interno di un'unica categoria complessivamente etichettata come GDM. Tutto ciò comporta un elevato impatto sui carichi assistenziali dei centri specialistici di diabetologia e, complessivamente, sulla spesa sanitaria da affrontare. Il percorso terapeutico-assistenziale delle donne affette da GDM potrebbe tuttavia essere modulato sulla base del riconoscimento del grado di "severità" dello stesso GDM, non solo inteso come grado di compromissione glucidica, bensì come rischio complessivo di outcomes neonatali avversi. Nessuno studio è stato ad oggi condotto al fine di valutare quali siano, oltre alla glicemia materna, le caratteristiche materne che si associano in misura maggiore ad un eccesso di rischio di outcomes neonatali sfavorevoli.

OBIETTIVI

Lo studio si propone di valutare il rischio di outcomes neonatali avversi in donne con diagnosi di diabete gestazionale, identificando sottogruppi di donne a rischio maggiore al fine di individuare le caratteristiche maggiormente associate ad un eccesso di rischio.

DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio è osservazionale, retrospettivo, multicentrico, coinvolgerà tutte le donne con gravidanza complicata da GDM prese in cura dai servizi di diabetologia nel periodo compreso tra gennaio 2012 e dicembre 2013. Verranno coinvolti tutti i centri di diabetologia italiani in cui è presente un ambulatorio specialistico dedicato al GDM con casistica superiore a 30 casi di GDM nel periodo oggetto dello studio.

CRITERI DI ELEGGIBILITA'

La diagnosi di GDM, in accordo alle attuali raccomandazioni, sarà considerata sia se accertata alla 16-18ma che alla 24-28ma settimana di gestazione. Saranno eleggibili le donne con età ≥ 18 anni, gravidanza terminata entro dicembre 2014 e che avranno firmato il consenso informato. Verranno escluse le donne con diagnosi di diabete pre-gravidico di tipo 1 o di tipo 2 e quelle con gravidanza gemellare.

ENDPOINT DELLO STUDIO

Obiettivo primario

Identificare i sottogruppi di donne affette da GDM a più alto rischio di sviluppare outcomes materno-neonatali avversi.

Obiettivi secondari

- Prevalenza di accrescimento fetale grande per l'età gestazionale
- Prevalenza di accrescimento fetale piccolo per l'età gestazionale
- Prevalenza di malformazioni neonatali.
- Prevalenza di distocia di spalla
- Prevalenza di altri traumi neonatali.
- Prevalenza di parti necessitanti ricovero in terapia intensiva neonatale.
- Prevalenza di ipoglicemia neonatale.
- Prevalenza di ipocalcemia neonatale.
- Prevalenza di iperbilirubinemia neonatale.
- Prevalenza di distress respiratorio.
- Apgar score.
- Prevalenza di mortalità neonatale.
- Prevalenza di mortalità materna.
- Percentuale di donne in trattamento insulinico in accordo al verificarsi o no di outcomes neonatali favorevoli.
- Tipologia di schemi insulinici utilizzati e relativi dosaggi in accordo al verificarsi o no di outcomes neonatali favorevoli.
- Percentuale di parti esitati in parto operativo (cesareo) o spontaneo.
- Prevalenza di aborti.
- Percentuale di donne necessitanti di terapia antiipertensiva durante la gravidanza.
- Percentuale di donne necessitanti di terapia antiaggregante durante la gravidanza.
- Prevalenza di outcomes materno-fetali avversi in accordo ai singoli punti dell'OGTT diagnostico
- risultati alterati.

RACCOLTA DEI DATI

Verranno raccolti dati clinici registrati sulla cartella clinica cartacea o informatizzata riguardanti le caratteristiche socio-demografiche ed antropometriche, alcuni dati clinici relativi alla gravidanza in oggetto, informazioni sui fattori di rischio per il GDM previsti dalla Linea Guida sulla Gravidanza Fisiologica, informazioni su parametri di laboratorio e test di screening eseguiti, informazioni sulla terapia praticata, informazioni relative all'automonitoraggio glicemico capillare domiciliare, informazioni ecografiche, informazioni sugli outcomes materno-fetali.

ANALISI DEI DATI

Stima delle dimensioni del campione. La stima delle dimensioni del campione è basata sull'outcome materno-fetale a prevalenza maggiore, rappresentato dalla nascita di bambini grandi per l'età gestazionale (LGA, Large for Gestational Age). Da dati italiani di letteratura relativi a casistiche di donne con GDM è nota una prevalenza di LGA pari a circa il 19.6%. Assumendo di voler identificare con una potenza statistica dell'80% ($\alpha=0.05$) fattori di rischio per LGA aventi Odds Ratio (ORs) superiori a 2.0 sarà necessaria una numerosità campionaria pari a 91 donne con GDM che abbiano avuto figli LGA. Considerando un rapporto casi (donne con GDM e figli LGA) - controlli (donne con GDM e figli non LGA) pari a 10 sarà necessario l'arruolamento di almeno 1000 donne con GDM.

Analisi statistica. I dati descrittivi verranno riassunti come media e deviazione standard, mediana e range interquartile, o percentuali, in base alla tipologia delle variabili. Sarà definita la variabile outcomes neonatali sfavorevoli come la presenza simultanea o alternativa di uno o più degli

outcomes neonatali sfavorevoli (accrescimento fetale per l'età gestazionale grande o piccolo, mortalità, malformazioni, distocia di spalla, ricovero in terapia intensiva neonatale, ipoglicemia, ipocalcemia, iperbilirubinemia, distress respiratorio). Le caratteristiche della popolazione in studio verranno categorizzate in base alla presenza o meno di outcomes neonatali sfavorevoli e verranno comparate utilizzando il test t di Student (variabili continue normalmente distribuite), il test di Mann-Whitney (variabili continue non normalmente distribuite) o il test del chi-quadrato (variabili categoriche). Per valutare quali siano i fattori maggiormente associati agli outcomes materno-fetali avversi saranno utilizzati modelli di regressione logistica. Inoltre, per identificare distinti ed omogenei sottogruppi di pazienti a più alto rischio di sviluppare outcomes neonatali sfavorevoli, verrà utilizzato il metodo RECPAM (RECURSIVEPARTITIONING AND AMALGAMATION) (13-15). Questo metodo sceglie la covariata ed il suo migliore split binario allo scopo di massimizzare la differenza di rischio di avere outcomes neonatali sfavorevoli. Saranno testate nel modello RECPAM sia variabili categoriche sia variabili continue, non rese categoriche, per permettere all'algoritmo di scegliere il punto di cut-off naturale. Sarà infine eseguita una regressione logistica backward con le classi RECPAM forzate nel modello allo scopo di evidenziare il ruolo di variabili addizionali. Un p value < 0.05 sarà considerato statisticamente significativo. Tutte le analisi saranno eseguite utilizzando il programma SAS version 9.3 (SAS InstituteInc.).