

Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis.

Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, Dunne F, Lawlor DA. BMJ. 2016;354:i4694

RIASSUNTO

OBJECTIVES: To assess the association between maternal glucose concentrations and adverse perinatal outcomes in women without gestational or existing diabetes and to determine whether clear thresholds for identifying women at risk of perinatal outcomes can be identified.

DESIGN: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and control arms of randomised trials.

DATA SOURCES: Databases including Medline and Embase were searched up to October 2014 and combined with individual participant data from two additional birth cohorts.

ELIGIBILITY CRITERIA FOR SELECTING STUDIES: Studies including pregnant women with oral glucose tolerance (OGTT) or challenge (OGCT) test results, with data on at least one adverse perinatal outcome.

APPRAISAL AND DATA EXTRACTION: Glucose test results were extracted for OGCT (50 g) and OGTT (75 g and 100 g) at fasting and one and two hour post-load timings. Data were extracted on induction of labour; caesarean and instrumental delivery; pregnancy induced hypertension; pre-eclampsia; macrosomia; large for gestational age; preterm birth; birth injury; and neonatal hypoglycaemia. Risk of bias was assessed with a modified version of the critical appraisal skills programme and quality in prognostic studies tools.

RESULTS: 25 reports from 23 published studies and two individual participant data cohorts were included, with up to 207 172 women (numbers varied by the test and outcome analysed in the meta-analyses). Overall most studies were judged as having a low risk of bias. There were positive linear associations with caesarean section, induction of labour, large for gestational age, macrosomia, and shoulder dystocia for all glucose exposures across the distribution of glucose concentrations. There was no clear evidence of a threshold effect. In general, associations were stronger for fasting concentration than for post-load concentration. For example, the odds ratios for large for gestational age per 1 mmol/L increase of fasting and two hour post-load glucose concentrations (after a 75 g OGTT) were 2.15 (95% confidence interval 1.60 to 2.91) and 1.20 (1.13 to 1.28), respectively. Heterogeneity was low between studies in all analyses.

CONCLUSIONS: This review and meta-analysis identified a large number of studies in various countries. There was a graded linear association between fasting and post-load glucose concentration across the whole glucose distribution and most adverse perinatal outcomes in women without pre-existing or gestational diabetes. The lack of a clear threshold at which risk increases means that decisions regarding thresholds for diagnosing gestational diabetes are somewhat arbitrary. Research should now investigate the clinical and cost-effectiveness of applying different glucose thresholds for diagnosis of gestational diabetes on perinatal and longer term outcomes.

SYSTEMATIC REVIEW REGISTRATION: PROSPERO CRD42013004608.

COMMENTO

Il diabete gestazionale, inteso come un'iperglicemia riscontrata per la prima volta in gravidanza, aumenta il rischio di complicanze perinatali tra cui la macrosomia fetale ed il parto cesareo. Se il trattamento dell'iperglicemia è dimostrato efficace nel ridurre tali complicanze, il valore soglia di glicemia da utilizzare per porre la diagnosi di diabete gestazionale rimane dibattuto. I limiti attualmente utilizzati dalla maggior parte delle Società Scientifiche, ma non dalla NICE (UK National Institute of Health and Care Excellence) e dalla American College of Obstetrics and Gynaecology, sono quelli proposti dalla IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) sulla base dello studio HAPO (Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes). In assenza di un chiaro valore soglia di glicemia per gli obiettivi primari (peso neonatale e peptide C cordonale > 90° percentile, parto cesareo, ipoglicemia neonatale) e secondari (parto pretermine, distocia di spalla o complicanze al parto, necessità di terapia intensiva neonatale, iperbilirubinemia, preeclampsia) posti dallo studio HAPO, la IADGPS ha posto i criteri per la diagnosi di diabete gestazionale utilizzando quei valori di glicemia a digiuno o dopo OGTT per cui si avesse un rischio aumentato di 1.75 di avere un peso neonatale, dei livelli cordonali di C-peptide ed una percentuale di massa grassa superiore al 90° percentile secondo i dati del suddetto studio. Alcuni Autori criticano i valori soglia posti dalla IADPSG proprio perché hanno escluso gli obiettivi secondari dello studio HAPO, i quali rappresentano delle condizioni cliniche rilevanti, nonché per aver posto un rischio arbitrario di 1.75. Le complicanze perinatali scelte dalla IADPSG sono, inoltre, tutte legate al rapporto tra adiposità neonatale e rischio futuro di obesità.

Questa metanalisi si pone l'obiettivo di cercare se esista un valore soglia di glicemia per porre diagnosi di diabete gestazionale che permetta di discriminare le donne a rischio delle complicanze perinatali precedentemente citate, diverse dall'adiposità neonatale. A tal fine gli Autori hanno selezionato 23 studi pubblicati ed i dati di due coorti di studi facenti capo ad alcuni degli Autori stessi, ovvero lo studio Born in Bradford (BiB) e lo studio Atlantic Diabetes in Pregnancy (Atlantic-DIP) per un totale di 207.172 donne. Gli studi selezionati dovevano presentare i risultati dell'OGTT o dell'OGCT e di almeno una complicanza perinatale. Gli Autori hanno definito il rischio di tutte le complicanze perinatali ugualmente importante dal punto di vista clinico.

Il primo dato interessante dello studio è che gli Autori osservano un'associazione lineare tra i livelli glicemici a digiuno e durante OGTT e OCGT con le diverse complicanze neonatali, in assenza di un chiaro valore soglia per nessuna delle complicanze prese in esame. Si è osservata un'associazione indiretta, nuovamente senza effetto soglia, con il parto pretermine.

Il secondo dato interessante è come per tutte le complicanze l'associazione sia sempre più forte con i livelli glicemici a digiuno, rispetto a quelli dopo OGTT o OCGT.

Tali dati suggeriscono, pertanto, come la definizione di diabete gestazionale sia arbitraria. Sono necessari ulteriori studi che utilizzino evidenze differenti, ovvero il rischio di complicanze perinatali combinato con la valutazione della reale efficacia degli interventi e del peso economico globale. Gli Autori suggeriscono come potrebbero essere utili delle carte di rischio per le diverse complicanze perinatali al fine di definire i migliori valori soglia di glicemia in termini di valenza clinica e costo-efficacia. Sono, inoltre, necessari studi che considerino l'importanza delle complicanze neonatali per le donne, ma anche per i loro partner e/o caregiver, al fine di massimizzare il rapporto costo/efficacia clinica. Siccome gli studi analizzati sono stati principalmente eseguiti in Paesi sviluppati con una popolazione prevalentemente caucasica, sono, invece, necessari studi su popolazioni di Paesi in via di sviluppo, considerando in particolare la

popolazione sub-Sahariana ed asiatica dove il diabete gestazionale potrebbe presentare caratteristiche cliniche e complicanze associate differenti.

Flavia Prodam

Dipartimento di Scienze della Salute

Università del Piemonte Orientale

Via Solaroli 17

28100 Novara

flavia.prodam@med.uniupo.it