

Il Diabete gestazionale: nuovi criteri di screening e diagnosi

A. Lapolla, M.G. Dalfrà

Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Padova

Riassunto

Il diabete gestazionale (GDM) è una intolleranza ai carboidrati di variabile entità con insorgenza o primo riscontro in gravidanza. Il Diabete Gestazionale è tra le più frequenti complicanze della gravidanza: se non riconosciuto ed adeguatamente trattato è associato ad una elevata morbilità materno-fetale. Allo scopo di individuare criteri di screening e diagnosi per GDM universali, recentemente è stato condotto e concluso l'HAPO Study (*Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome*). Le conclusioni dello studio suggeriscono che il test da carico con 75 gr. di glucosio orale (OGTT) dovrà essere utilizzato per lo screening e la diagnosi di tale patologia. Scopo della relazione sarà quello di illustrare i Risultati della *Consensus Conference Italiana* sui nuovi criteri di screening e diagnosi del GDM.

Summary

Gestational diabetes mellitus: new criteria for screening and diagnosis

Gestational diabetes mellitus (GDM), a common medical complication of pregnancy, is defined as "any degree of glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy". This condition if not recognized and treated is characterized by a series of foetal and maternal complications. The results of the HAPO Study (*Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome*), designed to identify universal criteria of GDM diagnosis, has been recently published. The conclusion of the study suggests to utilize for the diagnosis of GDM, a 75 gr. glucose OGTT. In this paper the results of the Italian Consensus on the new criteria of screening and diagnosis of GDM will be reported.

Key-words: Diabetes, Pregnancy, Gestational diabetes mellitus, screening, diagnosis.

I criteri adottati nel mondo per lo screening e la diagnosi del Diabete Gestazionale (GDM), non sono univoci ed i più noti sono stati stabiliti sulla base del rischio di sviluppare diabete dopo il parto nelle donne affette da GDM e non sulla base dell'outcome materno e fetale¹.

Nonostante siano stati sollevati alcuni dubbi sul costo-efficacia del trattamento del GDM, una serie di studi clinici^{2,3} ha messo in evidenza come il trattamento intensivo di questa condizione determini *outcomes* materni e fetali simili a quelli delle donne gravide non diabetiche, e recentemente uno studio di costo-efficacia dell'UK *National Institute for Health and Clinical Excellence* ha concluso che lo screening, la diagnosi ed il trattamento del GDM sono efficaci in termini di costo-benefici⁴.

In questo contesto nel 1998 è stato disegnato lo studio HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outco-*

me) per individuare i livelli di glicemia associati ad *outcome* fetali e materni avversi. Sono state arruolate circa 25.000 donne, in 15 Centri distribuiti nelle varie Nazioni del mondo, che sono state sottoposte ad OGTT con 75 gr di glucosio (prelievi a digiuno, 1 ora e due ore dopo) tra la 24^a e la 32^a settimana di gravidanza. Lo studio è stato condotto in cieco ed i risultati venivano svelati ai ricercatori in presenza di una glicemia a digiuno superiore a 105 mg/dL e/o 2 ore dopo la curva da carico superiore a 200 mg/dL, in tal caso le donne uscivano dallo studio per essere trattate. Gli *outcomes* primari dello studio sono stati il peso fetale alla nascita superiore al 90° centile, il taglio cesareo primario, i valori di C-peptide del cordone ombelicale superiori al 90° centile, la ipoglicemia neonatale clinicamente valutata; gli *outcomes* secondari la preeclampsia, il parto pretermine, la distocia di spalla, l'iperbilirubinemia, il ricovero del neonato in Unità di Cura Intensiva.

I risultati dello studio HAPO hanno messo in evidenza che vi è una relazione lineare tra l'aumento dei livelli di glicemia e l'aumento della frequenza degli *outcomes* primari e secondari avversi⁵. Poiché lo studio non ha identificato un valore soglia di glicemia per tutti i punti della curva da carico orale di glucosio, i ricercatori dello studio HAPO hanno ritenuto necessaria una *Consensus* Internazionale per tradurre questi risultati in raccomandazioni pratiche, utilizzabili clinicamente.

E' utile comunque sottolineare come altri studi, recentemente pubblicati, confermano quanto evidenziato dallo studio HAPO. Il Toronto *Tri-Hospital Study* ha evidenziato una associazione continua tra la glicemia materna ed un *outcome* materno e fetale avverso⁶. Sacks e coll. hanno trovato una associazione positiva tra la glicemia a digiuno e 2 ore dopo OGTT. Ferrara e coll.⁷ hanno messo in evidenza che nelle donne gravide sottoposte ad OGTT il rischio di macrosomia, di ipoglicemia neonatale e di iperbilirubinemia aumenta all'aumentare del numero dei punti della curva alterati rispetto ai criteri ADA. In un nostro studio abbiamo evidenziato come una glicemia a digiuno maggiore di 85 mg/dL corredi con un rischio doppio di bambini LGA⁸.

L'*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG), fondata nel 1998 allo scopo di facilitare la collaborazione tra i vari gruppi nazionali che si occupano di gravidanza, nel Giugno 2008 ha organizzato a Pasadena (USA) una "*International Workshop Conference on Gestational Diabetes Diagnosis and Classification*" cui hanno partecipato 225 studiosi di 40 paesi che hanno analizzato i risultati dello studio HAPO e di altri studi recentemente pubblicati sull'argomento per cercare di stabilire i nuovi criteri di screening e diagnosi del GDM. Successivamente, il *Consensus Panel* del IADPSG sulla base dei risultati della *Consensus* di Pasadena ha preparato un report in cui si propongono dei nuovi criteri di screening e diagnosi del GDM. Il lavoro del *Panel* è stato di dedurre, dai risultati dello studio HAPO, i valori di glicemia da utilizzare per la diagnosi del GDM utilizzando la curva da carico orale di glucosio con 75 gr. di zucchero.

Il *Panel* ha deciso di considerare quale valore di glicemia di riferimento il valore medio delle glicemie a digiuno 1 e 2 ore dopo OGTT valutato sull'intera coorte dello studio. Considerando le glicemie come variabile continua sono state identificate le glicemie corrispondenti ad un *odd ratio* per gli *outcomes* considerati di 1.75. Le soglie proposte sono quindi la media dei va-

lori glicemici ai quali per il peso alla nascita superiore al 90 centile, il C-peptide del cordone ombelicale superiore al 90 centile, la percentuale di grasso corporeo superiore al 90 centile raggiungono una *odd ratio* di 1.75⁹.

I nuovi criteri di diagnosi del GDM includono sia pazienti precedentemente diagnosticate quali GDM sia pazienti che in precedenza erano considerate come affette da IGT o da alterazioni minori della tolleranza ai carboidrati. In questo contesto sono ormai numerosi gli studi in letteratura che riportano che tali condizioni se non trattate adeguatamente si caratterizzano per un *outcome* materno e fetale avverso¹⁰. Due recenti studi randomizzati^{11,12} hanno comparato il trattamento intensivo verso il trattamento standard di gravide affette da GDM lieve: in ambedue gli studi il trattamento intensivo ha determinato una riduzione della frequenza di macrosomia e di preeclampsia.

Un altro problema che il *Panel* ha affrontato è quello della diagnosi del diabete preesistente alla gravidanza e non riconosciuto prima della stessa, ma diagnosticato in corso di gravidanza, condizione attualmente compresa nel GDM.

L'identificazione di queste donne è di particolare importanza perché, essendo iperglicemiche già prima della gravidanza, hanno un il rischio più elevato di *outcomes* avversi sia fetali, tra i quali anche le malformazioni, che materni, perciò esse necessitano di un trattamento intensivo ed adeguato che deve essere instaurato il più precocemente possibile.

La Conferenza Nazionale di Consenso per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale, convocata dal Gruppo di Studio "Diabete e Gravidanza" SID-AMD, composta da delegati di tutte le società scientifiche e professionali e dagli esperti interessati alla cura e allo studio del diabete gestazionale, riunita a Roma in data 27 marzo 2010, ha formulato per lo screening e la diagnosi del GDM una serie di raccomandazioni che qui vengono riassunte¹³.

Per lo screening e la diagnosi di GDM si raccomanda di utilizzare una procedura in fase unica, come quella adottata nell'*HAPO Study*, perciò la procedura in due fasi ("minicarico glucidico" + OGTT nei casi con minicarico positivo) è sconsigliata.

Alla prima visita in gravidanza deve essere valutata la presenza di un diabete manifesto attraverso la determinazione della glicemia plasmatica a digiuno (Tab. I). Il riscontro ripetuto in due occasioni di un valore glicemico ≥ 126 mg/dL permette di porre diagnosi di diabete manifesto. La diagnosi di diabete manifesto può

Tabella I. Valori che permettono la diagnosi di diabete manifesto in gravidanza.

| Glicemia | Valori soglia |
|--------------------------|--------------------------------------|
| Glicemia a digiuno (FPG) | > 126 mg/dL (7.0 mmol/L) |
| HbA1c | > 6.5% (standardizzata DCCT/UKPDS) |
| Glicemia Random (RPG) | > 200 mg/dL (11.1 mmol/L) |

Tabella II. Criteri diagnostici per la diagnosi di diabete gestazionale mediante OGTT (da eseguire alla 24-28 settimana).

| Glicemia | Valori soglia di concentrazioni di glucosio | |
|----------|---|--------|
| | mg/dL | mmol/L |
| FPG | 92 | 5.1 |
| 1-hr PG | 180 | 10 |
| 2-hr PG | 153 | 8.5 |

Si raccomanda di somministrare 75 grammi di glucosio anidro sciolti in 300 cc di acqua.

avvenire anche mediante l'esecuzione di una glicemia *random* (eseguita in qualsiasi momento della giornata). Il riscontro di un valore glicemico ≥ 200 mg/dL, confermato da una glicemia plasmatica a digiuno ≥ 126 mg/dL, permette di porre diagnosi di diabete manifesto.

Le donne in gravidanza affette diabete manifesto devono essere monitorate dal punto di vista metabolico ed ostetrico come le gravide con diabete pre-gestazionale.

Se la glicemia alla prima visita in gravidanza risulta ≥ 92 mg/dL (5.1 mmol/L) ma < 126 mg/dL (7 mmol/L) si fa diagnosi di Diabete Gestazionale.

Tutte le donne in gravidanza con glicemia a digiuno alla prima visita inferiore a 92 mg/dL e/o senza precedente diagnosi di Diabete manifesto, indipendentemente dalla presenza di eventuali fattori di rischio per diabete gestazionale, devono eseguire un carico orale di glucosio (OGTT) tra la 24 e la 28 settimana di gestazione secondo le indicazioni evidenziate nella Tabella II. Si pone diagnosi di GDM quando uno o più valori superano quelli soglia.

Bibliografia

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676-82.
2. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EMJ. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J of Obstet and Gynecol* 2005; 192:989-97.
3. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352:2477-86.
4. Moss JR, Crowther CA, Hiller JE, Willson KJ, Robinson JS. Costs and consequences of treatment for mild gestational diabetes mellitus- evaluation from the ACHOIS randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007; 7:27.
5. The HAPO study cooperative research group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358:1991-2002.
6. Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Ritchie JW, Gare DJ. The Toronto tri-hospital gestational diabetes project. *Diabetes Care* 1998; 21:B33-B42.
7. Ferrara A, Weiss NS, Hedderston MM, Quesenberry CP Jr, Selby JV, Ergas IJ, et al. Pregnancy plasma glucose levels exceeding the american diabetes association thresholds, but below the national diabetes data group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia. *Diabetologia* 2007; 50:298-306.
8. Lapolla A, Dalfrà MG, Bonomo M, Castiglioni MT, Di Cianni G, Masin M, et al. Can plasma glucose and HbA1c predict fetal g growth in mothers with different glucose tolerance levels? *Diab Res Clin Pract* 2007; 77:465-70.
9. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study group recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676-82.
10. Lapolla A, Bonomo M, Dalfrà MG et al. Pre-pregnancy BMI influences maternal and foetal outcome in women with isolated gestational hyperglycaemia: a multicenter study. *Diabetes & Metabolism* (in stampa).
11. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361:1339-48.
12. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcome. *N Engl J Med* 2005; 352:2477-86.
13. www.siditalia.it (data di consultazione: 26.4.2010).