

Perché un aggiornamento alle raccomandazioni per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale in Italia?



Antonino Di Benedetto

adibenedetto@unime.it

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Messina. Coordinatore del Gruppo di Studio AMD-SID "Diabete e Gravidanza"

Parole chiave: diabete gestazionale, linee guida

Key words: gestational diabetes, guidelines

Il Giornale di AMD, 2011;14:89-92

Il Diabete Gestazionale (GDM) è una patologia con un notevole impatto sulla salute della madre e del feto ed è in rapido aumento in tutto il mondo. Tuttavia, da oltre 30 anni, non vi è un unanime consenso internazionale sullo screening e sulla diagnosi. Infatti, le Linee Guida pubblicate dalle maggiori società scientifiche differiscono notevolmente, sia per quanto concerne la modalità dello screening (*universale o selettivo, basato sui fattori di rischio e/o preceduto dal minicarico di glucosio*), sia per la diagnosi.

Per superare queste controversie, è stato recentemente realizzato un ampio studio internazionale¹, il cui obiettivo principale è stato quello di valutare quali valori glicemici dopo OGTT 75 gr. siano predittivi della comparsa di complicanze gravidiche.

I risultati dello studio HAPO hanno confermato una associazione lineare tra la glicemia materna ed alcuni dei più frequenti *outcomes* avversi (macrosomia, taglio cesareo, iperinsulinismo fetale ed ipoglicemia neonatale), senza però mostrare punti di inflessione della linea, tali da permettere di identificare chiaramente i cut-off glicemici per la diagnosi del GDM.

Per tale motivo, nel marzo del 2010, una Consensus di esperti dell'IADPSG (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*), elaborando i risultati dello studio HAPO e di altre evidenze scientifiche, ha indicato delle nuove raccomandazioni sul GDM, le cui principali novità sono state:

1. screening consigliato a tutte le gravide, attraverso un OGTT con 75 gr di glucosio, da effettuare alla 24-28 settimana di gestazione
2. possibilità di effettuare la diagnosi del GDM alla prima visita in gravidanza (nel 1° trimestre) dopo aver escluso il diabete pregravidico misconosciuto con la semplice determinazione della glicemia a digiuno (92 mg/dl)
3. nuovi *cut-off* glicemici: 92, 180 e 153 mg/dl, rispettivamente al tempo 0', 60' e 120' dell'OGTT, estrapolati dai risultati dello studio HAPO e scaturiti dopo ampio dibattito. È stato deciso, infatti, in maniera arbitraria, di proporre per la diagnosi di GDM i va-

lori dell'OGTT che nello studio HAPO hanno conferito la probabilità di 1.75 di aumento del rischio (OR, aggiustato per numerosi fattori confondenti) di complicanze avverse materno-fetali

4. diagnosi posta con il riscontro di un solo valore glicemico alterato, invece dei due valori richiesti dai precedenti criteri di Carpenter e Coustan.

Nel nostro Paese, tali raccomandazioni sono state recepite integralmente da una *Consensus Conference* organizzata dal Gruppo di Studio AMD-SID "Diabete e Gravidanza" a Roma il 27 marzo 2010 alla quale hanno partecipato, oltre ai diabetologi, anche rappresentanti delle società scientifiche dei ginecologi, delle ostetriche, dei laboratoristi e dei medici di medicina generale.

Qualche mese dopo la Consensus italiana, un panel di esperti dell'Istituto Superiore di Sanità, affiancato dalla consulenza di una agenzia specializzata nella elaborazione di linee guida (*CeVEAS*), ha redatto una Linea Guida sulla gravidanza fisiologica, basata sulle indicazioni della linea guida inglese Antenatal Care, con delle raccomandazioni sullo screening e diagnosi del GDM diverse dalle indicazioni della Consensus dell'IADPSG ed dalla pratica clinica del nostro paese.

Tale linea guida, commissionata dal Ministero della Salute e dal Sistema Nazionale delle Linee Guida (SNLG), è stata inclusa nel protocollo d'intesa Stato-Regione, divenendo in tal modo uno strumento importante dell'organizzazione assistenziale in gravidanza, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale numero 13 del 18 gennaio 2011*. Per superare questo stato di confusione, le società scientifiche di diabetologia ed il panel della linea guida sulla gravidanza fisiologica hanno avviato un confronto che ha portato ad una revisione delle rispettive raccomandazioni e all'elaborazione di un aggiornamento che le sostituisce entrambe.

Si è trattato di una revisione che ha tenuto conto delle evidenze scientifiche, delle necessità organizzative assistenziali e del rapporto costo beneficio dello screening sul GDM in Italia.

Le principali caratteristiche di questo aggiornamento sono:

1. Lo screening per il GDM avverrà in due fasi. La prima prevede la valutazione del grado di rischio: le donne con almeno uno dei fattori di rischio identificati, saranno sottoposte alla 24-28 settimana al test diagnostico con OGTT 75 gr. La procedura a 2 steps è quella basata sulle più forti evidenze scientifiche ed ha un migliore rapporto costo/beneficio
2. La diagnosi segue criteri dell'IADPSG:
 - OGTT con 75 gr di glucosio
 - tre determinazioni: *basale* (≥ 92 mg/dl); 60' (≥ 180 mg/dl); 120' (≥ 153 mg/dl)
3. Non sarà più possibile eseguire la diagnosi di GDM alla prima visita con un valore glicemico ≥ 92 mg/dl, perché questa procedura ha scarse evidenze scientifiche e può dar luogo alla possibilità di "falsi positivi", specie quando la diagnosi viene posta nelle prime settimane della gravidanza, quando non sono ancora evidenti gli effetti metabolici dell'incremento ormonale tipico della gravidanza.
4. Nelle donne ad elevato rischio, quale l'obesità (BMI pregravidico ≥ 30), pregresso GDM o alterata tolleranza glucidica (IFG e/o IGT), prima o durante la gravidanza, può essere fatto uno screening precoce (16-18 settimane con OGTT 75 gr)

In definitiva, questo recente aggiornamento della linea guida sulla gravidanza fisiologica, non solo ha il pregio di aver unificato le indicazioni sullo screening e diagnosi per il GDM nel nostro paese, ma può rappresentare un modello di riferimento, anche in ambito internazionale, perchè potrebbe dimostrarsi la soluzione più idonea per superare le criticità evidenziate con l'applicazione dei criteri internazionali dell'IADPSG.

BIBLIOGRAFIA

1. Freathy RM, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: common genetic variants in GCK and TCF7L2 are associated with fasting and post-challenge glucose levels in pregnancy and with the new consensus definition of gestational diabetes from the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. *Diabetes*. 2010 October; 59(10): 2682-2689.
2. Carpenter MW, Coustan DR: Criteria for screening tests for gestational diabetes. *J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768-773
3. Alberti KGMM, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications part.1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 539-553
4. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: associations with maternal body mass index. *BJOG* 2010; 117: 575-84
5. Linea Guida Antenatal Care: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG062NICEguideline.pdf>.
6. Linea Guida Gravidanza Fisiologica (aggiornamento 2011): http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_Gravidanza.pdf.

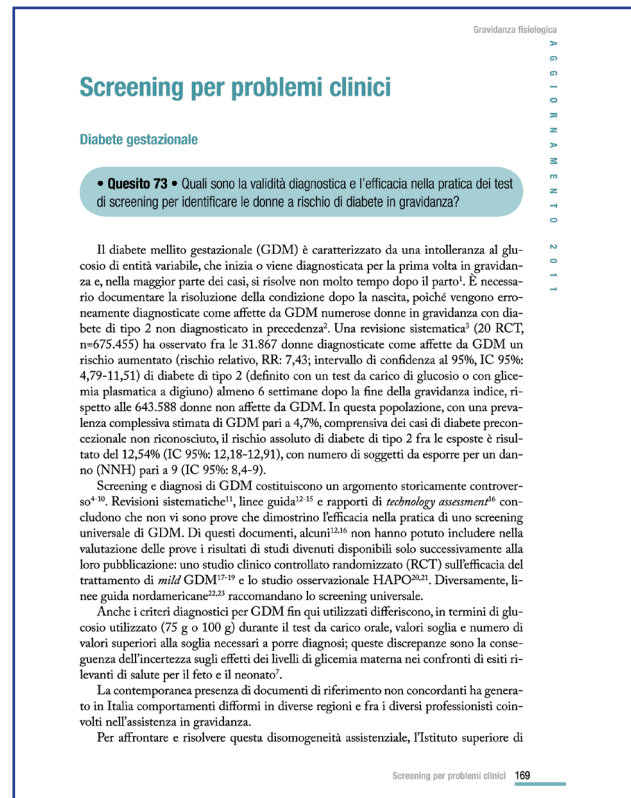


Figura 1. Pagina iniziale del documento originale.

Screening per problemi clinici

Diabete gestazionale

Quesito 73 Quali sono la validità diagnostica e l'efficacia nella pratica dei test di screening per identificare le donne a rischio di diabete in gravidanza?

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è caratterizzato da una intolleranza al glucosio di entità variabile, che inizia o viene diagnosticata per la prima volta in gravidanza e, nella maggior parte dei casi, si risolve non molto tempo dopo il parto⁽¹⁾. È necessario documentare la risoluzione della condizione dopo la nascita, poiché vengono erroneamente diagnosticate come affette da GDM numerose donne in gravidanza con diabete di tipo 2 non diagnosticato in precedenza⁽²⁾. Una revisione sistematica⁽³⁾ (20 RCT, n=675.455) ha osservato fra le 31.867 donne diagnosticate come affette da GDM un rischio aumentato (rischio relativo, RR: 7,43; intervallo di confidenza al 95%, IC 95%: 4,79-11,51) di diabete di tipo 2 (definito con un test da carico di glucosio o con glicemia plasmatica a digiuno) almeno 6 settimane dopo la fine della gravidanza indice, rispetto alle 643.588 donne non affette da GDM. In questa popolazione, con una prevalenza complessiva stimata di GDM pari a 4,7%, comprensiva dei casi di diabete preconcettuale non riconosciuto, il rischio assoluto di diabete di tipo 2 fra le esposte è risultato del 12,54% (IC 95%:

12,18-12,91), con numero di soggetti da esporre per un danno (NNH) pari a 9 (IC 95%: 8,4-9).

Screening e diagnosi di GDM costituiscono un argomento storicamente controverso⁽⁴⁻¹⁰⁾. Revisioni sistematiche⁽¹¹⁾, linee guida⁽¹²⁻¹⁵⁾ e rapporti di *technology assessment*⁽¹⁶⁾ concludono che non vi sono prove che dimostrino l'efficacia nella pratica di uno screening universale di GDM. Di questi documenti, alcuni^(12,16) non hanno potuto includere nella valutazione delle prove i risultati di studi divenuti disponibili solo successivamente alla loro pubblicazione: uno studio clinico controllato randomizzato (RCT) sull'efficacia del trattamento di *mild GDM*⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ e lo studio osservazionale HAPO^(20,21). Diversamente, linee guida nordamericane^(22,23) raccomandano lo screening universale.

Anche i criteri diagnostici per GDM fin qui utilizzati differiscono, in termini di glucosio utilizzato (75 g o 100 g) durante il test da carico orale, valori soglia e numero di valori superiori alla soglia necessari a porre diagnosi; queste discrepanze sono la conseguenza dell'incertezza sugli effetti dei livelli di glicemia materna nei confronti di esiti rilevanti di salute per il feto e il neonato⁽⁷⁾.

La contemporanea presenza di documenti di riferimento non concordanti ha generato in Italia comportamenti difformi in diverse regioni e fra i diversi professionisti coinvolti nell'assistenza in gravidanza.

Per affrontare e risolvere questa disomogeneità assistenziale, l'Istituto superiore di sanità (ISS) ha convocato un gruppo di lavoro* – costituito da rappresentanti delle società scientifiche coinvolte nel management del diabete gestazionale (Associazione medici diabetologi, AMD; Società italiana di diabetologia, SID), da componenti del panel della linea guida Gravidanza fisiologica e da membri dell'ISS, con il supporto metodologico e organizzativo del Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria, CeVEAS – cui è stato affidato il mandato di raggiungere una posizione condivisa sulla base delle prove di efficacia disponibili e alla luce delle pratiche cliniche in uso in Italia.

Il gruppo di lavoro ha considerato ed esaminato le prove disponibili, le posizioni di istituzioni e di gruppi di ricerca, le linee guida, i consensus statement nazionali e internazionali e i documenti di riferimento utilizzati dai medici italiani per la diagnosi del diabete gestazionale. La descrizione e l'interpretazione delle prove saranno disponibili in una prossima versione di questa linea guida.

Il gruppo di lavoro ha prodotto un aggiornamento delle raccomandazioni su screening e diagnosi del diabete gestazionale, che è stato successivamente approvato dal panel della linea guida Gravidanza fisiologica, da AMD e da SID.

* Al gruppo di lavoro hanno partecipato Vittorio Basevi, Matteo Bonomo, Silvana Borsari, Antonino Di Benedetto, Graziano Di Cianni, Serena Donati, Sandro Gentile, Pantaleo Greco, Annunziata Lapolla, Marina Maggini, Nicola Magrini, Alfonso Mele, Francesco Nonino, Gabriele Riccardi, Tullia Todros. Ha collaborato Simona Di Mario.

Raccomandazioni

Al primo appuntamento in gravidanza, a tutte le donne che non riportano determinazioni precedenti, va offerta la determinazione della glicemia plasmatica per identificare le donne con diabete preesistente alla gravidanza. Sono definite affette da diabete preesistente alla gravidanza le donne con valori di glicemia plasmatica a digiuno ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), di glicemia plasmatica random ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), di HbA1c (standardizzata ed eseguita entro le 12 settimane) $\geq 6,5\%$. Indipendentemente dalla modalità utilizzata, è necessario che risultati superiori alla norma siano confermati in un secondo prelievo.

Nelle donne con gravidanza fisiologica è raccomandato lo screening per il diabete gestazionale, eseguito utilizzando fattori di rischio definiti.

A 16-18 settimane di età gestazionale, alle donne con almeno una delle seguenti condizioni:

- diabete gestazionale in una gravidanza precedente
- indice di massa corporea (IMC) pregravidico ≥ 30
- riscontro, precedentemente o all'inizio della gravidanza, di valori di glicemia plasmatica compresi fra 100 e 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)

deve essere offerta una curva da carico con 75 g di glucosio (OGTT 75 g) e un ulteriore OGTT 75 g a 28 settimane di età gestazionale, se la prima determinazione è risultata normale.

Sono definite affette da diabete gestazionale le donne con uno o più valori di glicemia plasmatica superiori alle soglie riportate nella tabella 1.

A 24-28 settimane di età gestazionale, alle donne con almeno una delle seguenti condizioni:

- età ≥ 35 anni
- indice di massa corporea (IMC) pregravidico ≥ 25 kg/m²
- macrosomia fetale in una gravidanza precedente ($\geq 4,5$ kg)
- diabete gestazionale in una gravidanza precedente (anche se con determinazione normale a 16-18 settimane)
- anamnesi familiare di diabete (parente di primo grado con diabete tipo 2)
- famiglia originarie ad i aree ad alta prevalenza di diabete: Asia meridionale (in particolare India, Pakistan, Bangladesh), Caraibi (per la popolazione di origine africana), Medio Oriente (in particolare Arabia Saudita, emirati Arabi Uniti, Iraq, Giordania, Siria, Oman, Qatar, Kuwait, Libano, Egitto)

deve essere offerto un OGTT 75 g.

Sono definite affette da diabete gestazionale le donne con uno o più valori di glicemia plasmatica superiori alle soglie riportate nella tabella 5.

Per lo screening del diabete gestazionale non devono essere utilizzati la glicemia plasmatica a digiuno,

Tabella 1. Criteri per la diagnosi di GDM con OGTT 75 g.

Glicemia plasmatica	mg/dl	mmol/l
Digiuno	≥92	≥5,1
Dopo 1 ora	≥180	≥10,1
Dopo 2 ore	≥153	≥8,5

glicemie random, glucose challenge test (CGT) o mini-curva, glicosuria, OGTT 100 g.

I professionisti devono informare le donne in gravidanza che:

nella maggioranza delle donne il diabete gestazionale viene controllato da modifiche della dieta e dall'attività fisica se dieta e attività fisica non sono sufficienti per controllare il diabete gestazionale, è necessario assumere insulina; questa condizione si verifica in una percentuale compresa fra il 10% e il 20% delle donne se il diabete gestazionale non viene controllato, c'è il rischio di un'aumentata frequenza di complicazioni della gravidanza e del parto, come pre-eclampsia e distocia di spalla la diagnosi di diabete gestazionale è associata a un potenziale incremento negli interventi di monitoraggio e assistenziali in gravidanza e durante il parto le donne con diabete gestazionale hanno un rischio aumentato, difficile da quantificare, di sviluppare un diabete tipo 2, in particolare nei primi 5 anni dopo il parto.

Alle donne cui è stato diagnosticato un diabete gestazionale deve essere offerto un OGTT 75 g non prima che siano trascorse 6 settimane dal parto.

Raccomandazione per la ricerca

Si devono condurre studi clinici controllati randomizzati multicentrici per confrontare efficacia e costo-efficacia delle diverse modalità di screening del diabete gestazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet* 2009;373:1789-97.
2. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68:1769-72.
3. Bellamy L, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
4. Waugh N, et al. Screening for hyperglycaemia in pregnancy: a rapid update for the National Screening Committee. *Health Technol Assess* 2010;14(45):1-183. Disponibile all'indirizzo: <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1445.pdf> (visitato il 27-07-2011).
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Scientific Advisory Committee. Opinion Paper 23. Diagnosis and treatment of gestational diabetes. RCOG Press, London, 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/SAC23Diabetes.pdf> (visitato il 27-07-2011).
6. Ryan EA. Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia* 2011;54(3):480-6.
7. Holt RI, Coleman MA, McCance DR. The implications of the new International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria for gestational diabetes. *Diabet Med* 2011;28:1-3.
8. Blackwell SC. Staying with old guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:371-2.
9. Rouse DJ. Marry old and new guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:371-2.
10. Long H. Diagnosing gestational diabetes: can expert opinions replace scientific evidence? *Diabetologia* 2011;54(9):2211-3.
11. Tieu J, et al. Screening and subsequent management for gestational diabetes for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD007222.
12. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. RCOG Press, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG62FullGuideline-CorrectedJune2008.pdf> (visitato il 27-07-2011).
13. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. RCOG Press, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11946/41320/41320.pdf> (visitato il 27-07-2011).
14. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Société francophone du diabète. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;39:S1-S342.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf> (visitato il 27-07-2011).
16. Hillier T, et al. Screening for gestational diabetes mellitus. Evidence Synthesis No. 60. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/gestdiab/gdes.pdf> (visitato il 27-07-2011).
17. Landon MB, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.
18. Landon MB, et al. The relationship between maternal glycaemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2011;117:218-24.
19. Durnwald CP, et al. Glycemic characteristics and neonatal outcomes of women treated for mild gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2011;117:819-27.
20. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
21. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: associations with maternal body mass index. *BJOG* 2010;117:575-84.
22. ADA, American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-S61.
23. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocrin Pract* 2011;17(Suppl2):1-53. Disponibile all'indirizzo: <http://alt.aace.com/pub/pdf/guidelines/DMGuidelinesCCP.pdf> (visitato il 27-07-2011).