

Prevalenza del diabete gestazionale con i nuovi criteri diagnostici



E. Lacaria¹, C. Sannino², V. Resi¹, A. Ghio¹, L. Volpe¹, S. Del Prato¹, G. Di Cianni², A. Bertolotto¹
el.85@hotmail.it

¹ Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università di Pisa; ² U.O.C. Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda USL6 di Livorno

Parole chiave: Prevalenza GDM, Diabete gestazionale, Criteri IADPSG, HAPO Study

Key words: GDM prevalence, Gestational diabetes, IADPSG criteria, HAPO Study

Il Giornale di AMD, 2012;15:164-166

Riassunto

La Conferenza Nazionale di Consenso per il Diabete Gestazionale (DG) del Marzo 2010 ha stabilito l'applicazione in Italia dello screening universale mediante i criteri dell'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG). Scopo di questo lavoro è stato valutare, nella nostra popolazione, la prevalenza del DG utilizzando tali criteri e osservare come questa vari rispetto a quella stimata nello stesso ambito territoriale, con la precedente procedura di screening.

660 donne in gravidanza sono state sottoposte a screening per DG secondo le raccomandazioni IADPSG. Il DG è stato diagnosticato nel 2,7% con una glicemia a digiuno alla prima visita in gravidanza ≥ 92 mg/dl. Il restante 97,3% ha eseguito carico orale di glucosio (OGTT): 17,9% hanno avuto diagnosi di DG mentre il 79,4% è risultato normotollerante. Il DG è stato quindi riscontrato nel 20,6% della popolazione totale.

Paragonando questi risultati con i dati epidemiologici ottenuti su una popolazione appartenente allo stesso ambito territoriale, con la precedente procedura di screening, si registra un incremento della prevalenza del DG del 136,8%, passando da 8,7% all'attuale 20,6%. Se consideriamo tuttavia che, con la vecchia procedura, il 6,7% delle donne presentava iperglicemia isolata in corso di OGTT, la percentuale di soggetti con alterazione del metabolismo glucidico in gravidanza passerebbe da 15,4% a 20,6%, con aumento della prevalenza del 33,8%.

I nuovi criteri diagnostici determinano un incremento della prevalenza del DG, che appare di minore entità se i risultati vengono confrontati con le diverse categorie di alterato metabolismo glucidico in gravidanza previste dallo screening precedente.

Summary

In March 2010, the IADPSG criteria for gestational diabetes (GDM) was accepted in Italy by the National Consensus Conference, and then applied in our country. However, to which extent they may affect the estimate of GDM prevalence remains not yet established. We have, then, compared estimates of GDM prevalence as calculated by the new and old diagnostic criteria in the Italian population.

We studied 660 pregnant women according to IADPSG criteria. Early diagnosis was made by fasting plasma glucose in 2.7% while the remaining 97.3% underwent a 2h-OGTT (75 g) yielding GDM diagnosis in 17.9% and normal glucose tolerance in 79.4%. Therefore, total GDM prevalence was 20.6%. When compared to historic prevalence within the same region, the use of the new diagnostic criteria resulted in a significant increase of the prevalence of GDM from 8.7% to 20.6% (+136.8%).

With the previous procedure, 6.7% of women in the population had an impaired glucose tolerance during OGTT and, in our center, they were monitored in the same way as women with gestational diabetes. Adding this percentage to the total prevalence calculated, the percentage of subjects with impaired glucose metabolism during pregnancy would be 15.4% compared to 20.6% which is an increase in prevalence of 33.8%.

The new diagnostic criteria has led to an increase in the prevalence of gestational diabetes, but this is minor if the results are compared to the different categories of impaired glucose metabolism in pregnancy diagnosed by previous screening procedure.

Premessa

Introduzione. Il Diabete Gestazionale (DG), classicamente definito come "alterazione del metabolismo glucidico di entità variabile, ad insorgenza o primo riconoscimento in gravidanza" rappresenta l'alterazione metabolica più comune in gravidanza, con una frequenza variabile dal 2% al 14% in base ai diversi criteri diagnostici utilizzati e alle diverse popolazioni valutate. Se non riconosciuto e adeguatamente trattato, si associa ad una elevata morbilità materno-fetale, legata soprattutto all'eccessiva crescita del feto; frequenti sono infatti i nati macrosomici, i parti pretermine e i tagli cesarei associati a questa patologia⁽¹⁾.

Per anni non vi è stato unanime consenso sui criteri per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale che ancora oggi rappresenta un argomento controverso. Non esiste infatti un accordo internazionale rispetto alla diagnosi di diabete gestazionale, sia riguardo alla quantità di glucosio da utilizzare (75 o 100 gr) durante la curva da carico orale, sia riguardo ai valori soglia ed al numero di valori fuori soglia richiesti per poter fare diagnosi (Tabella 1). Queste divergenze derivano soprattutto dall'assenza di una chiara evidenza degli effetti sul feto di una iperglicemia di grado moderato in gravidanza.

In questo contesto nel 1998 è stato disegnato uno studio osservazionale, l' HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) Study, condotto in cieco su 25 000 donne in 15 centri distribuiti nelle varie nazioni del mondo, che ha messo in evidenza una relazione lineare tra i livelli di glicemia registrati a digiuno e dopo 1 e 2 ore dal carico ora-

Tabella 1. Criteri diagnostici per la diagnosi di DG secondo le Associazioni Scientifiche.

Società/Organismo scientifico	Carico di glucosio	N° valori elevati richiesti	Glicemia a digiuno	Glicemia dopo 1 ora	Glicemia dopo 2 ore
IADPSG International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group	75 g	3 1	5.1 mmol/l 90 mg/dl	10 mmol/l 180 mg/dl	8.5 mmol/l 153 mg/dl
WHO World Health Organization	75 g	3 1	7.0 mmol/l 126 mg/dl		7.8 mmol/l 140 mg/dl
ADA American Diabetes Association*	100 g	3 2	5.3 mmol/l 95 mg/dl	10 mmol/l 180 mg/dl	8.6 mmol/l 155 mg/dl
ADIPS Australasian Diabetes in Pregnancy Society	75 g	3 1	5.5 mmol/l 100 mg/dl		8.0 mmol/l 144 mg/dl
CDA Canadian Diabetes Association	75 g	3 1	5.3 mmol/l 95 mg/dl	10.6 mmol/l 190 mg/dl	8.9 mmol/l 160 mg/dl
EASD European Association for the Study of Diabetes	75 g	3 1	6.0 mmol/l 108 mg/dl		9.0 mmol/l 162 mg/dl
NZSSD New Zealand Society for the Study of Diabetes	75 g	3 1	5.5 mmol/l 100 mg/dl		9.0 mmol/l 162 mg/dl

* Nell'autunno 2010 l'ADA ha adottato i criteri dell'IADPSG.

le con 75 grammi di glucosio e l'aumento della frequenza degli outcomes primari e secondari avversi, fra cui il peso del neonato superiore al 90° percentile, l'ipoglicemia neonatale, il taglio cesareo e il livello di C-peptide nel cordone ombelicale (segno di iperinsulinemia fetale). Tale relazione si realizza a tutti i livelli di glicemia senza alcuna soglia specifica. Le conseguenze cliniche non sono immediatamente evidenti, ma l'HAPO Study ha messo in evidenza che anche livelli più bassi di iperglicemia sono associati ad esiti avversi della gravidanza; tale posizione non è stata tuttavia riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Sulla base dei risultati dell'HAPO Study, i livelli di glicemia che permettono la diagnosi di diabete gestazionale sono diversi rispetto a quelli dell'OMS: più bassi per quanto riguarda la glicemia a digiuno (5.1 mmol/l (90 mg/dl) vs 7.0 mmol/l (126 mg/dl) e più elevati due ore dopo il carico orale di glucosio (8.5 mmol/l 153 mg/dl) vs 7.8 mmol/l (140 mg/dl). Inoltre la glicemia un'ora dopo il carico orale (non considerata dall'OMS) può essere sufficiente a porre diagnosi di diabete gestazionale quando ≥ 10 mmol/l (≥ 180 mg/dl).

L'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), nel Giugno 2008 ha organizzato a Pasadena (USA) una "International Workshop Conference on Gestational Diabetes - Diagnosis and Classification" in cui sono stati analizzati i risultati dello studio HAPO e di altri studi pubblicati sull'argomento, per stabilire i nuovi criteri di screening e diagnosi del diabete gestazionale. Successivamente il Consensus Panel del IADPSG, sulla base dei risultati della Consensus di Pasadena, ha pubblicato le nuove proposte in materia di screening e diagnosi di diabete gestazionale⁽²⁾.

I criteri proposti dall'IADPSG⁽³⁾ sono stati condivisi dal-

la Conferenza Nazionale di Consenso per lo screening e la diagnosi del DG, convocata dal Gruppo di Studio "Diabete e Gravidanza" SID-AMD nel Marzo 2010, che li ha giudicati idonei e applicabili nel nostro territorio nazionale.

Scopo. Non è stato ancora chiaramente definito l'impatto epidemiologico delle nuove raccomandazioni, pertanto, lo scopo di questo lavoro è stato quello di valutare, nella nostra popolazione, la prevalenza del DG a pochi mesi di distanza dall'applicazione delle nuove linee guida ed in seconda battuta, di confrontare questi risultati con i dati epidemiologici ottenuti con i precedenti criteri diagnostici in donne residenti nello stesso ambito territoriale.

Soggetti e metodi. Abbiamo studiato tutte le donne in gravidanza progressivamente afferite a quattro punti prelievo di due città della regione Toscana (Pisa e Livorno) da Luglio 2010 a Gennaio 2011. In accordo con le attuali raccomandazioni le gestanti sono state valutate alla prima visita in gravidanza mediante la determinazione della glicemia plasmatica a digiuno. Se il valore della glicemia risultava ≥ 92 mg/dl (5,1mmol/l) e < 126 mg/dl (7,0mmol/l) veniva posta diagnosi di DG. Se la glicemia a digiuno alla prima visita era < 92 mg/dl e/o senza precedente diagnosi di diabete manifesto, indipendentemente dalla presenza di eventuali fattori di rischio per DG, veniva eseguito OGTT con 75gr di glucosio tra la 24° e la 28° settimana di gestazione con prelievi venosi ai tempi 0', 60' e 120' per la determinazione della glicemia su plasma. La diagnosi di DG veniva posta quando uno o più valori risultavano uguali o superiori a quelli soglia: glicemia a digiuno ≥ 92 mg/dl (5,1mmol/l), glicemia a 1 ora ≥ 180 mg/dl (10,0mmol/l), glicemia a 2 ore ≥ 153 mg/dl (8,5mmol/l).

Le analisi statistiche sono state eseguite mediante programma Statview SE (SAS institute, Cary NC) utilizzando appropriatamente il test di Student e il test χ^2 .

I dati sono stati presentati come percentuali o media \pm deviazione standard (SD) e tutti i confronti statistici sono stati considerati significativi per $p < 0,005$.

Risultati: Durante il periodo dello studio abbiamo reclutato 660 donne in gravidanza: età media $33,5 \pm 5,2$ anni; familiarità per diabete 18,5%; primipare 58,1%; IMC pre-gravidico $23 \pm 3,9$ Kg/m² (Tabella 2).

In 18 casi (2,7%) è stata posta diagnosi di DG con un valore di glicemia a digiuno (FPG) ≥ 92 mg/dl prima della 24[°] settimana gestazionale. Le altre 642 donne (97,3%) hanno eseguito un carico orale di glucosio (OGTT) tra la 24[°] e la 28[°] settimana: 118 (17,9%) hanno avuto diagnosi di DG mentre le rimanenti 524 (79,4%) sono risultate normotolleranti (NTG). Il DG è

Tabella 2. Caratteristiche cliniche ($M \pm DS$, %, N°:range).

	Donne sottoposte a screening secondo le nuove linee guida (2010-2011)	Donne sottoposte a screening secondo le linee guida ADA (1995-2001) ⁽⁴⁾
Casi N°	660	3950
Prevalenza DG (%)	20,6	8,7
Età (anni) $M \pm DS$ (range)	$33,5 \pm 5,2$ (17- 46)	$31,1 \pm 4,7$ (15 - 50)
Familiarità per diabete (%)	18,5 (n=120)	18 (n=715)
Primipare N. (%)	379 (58,1)	2215 (56,1)
Peso pregravidico $M \pm DS$ (kg) (range)	$62,3 \pm 11,2$ (40-123)	$60,8 \pm 10,7$ (38,5-122)
Altezza (m)	$1,64 \pm 0,06$	$1,64 \pm 0,06$
IMC pregravidico M (Kg/m ²) (range)	$23 \pm 3,9$ (15,1-41,8)	$22,5 \pm 3,7$ (15,6-48,8)

stato quindi riscontrato in un totale di 136 casi (20,6%).

Le donne con DG, rispetto alle donne NTG, presentavano una familiarità per diabete e un IMC significativamente maggiore (26,9% vs 16,3%, $p < 0,0049$; $24,7 \pm 4,5$ Kg/m² vs $22,6 \pm 3,6$ Kg/m², $p < 0,0001$; rispettivamente). Non si sono evidenziate differenze per quanto riguarda età ($34,2 \pm 5,1$ vs $33,3 \pm 5,2$ anni) e parità (primipare 56,5% vs 58,5%).

Abbiamo quindi paragonato questi risultati con i dati epidemiologici ottenuti su una popolazione di donne residenti nello stesso ambito territoriale, con la precedente procedura di screening⁽⁴⁾: N: 3950 donne; età media $31,1 \pm 4,7$ anni; familiarità per diabete 18,1%; primipare 56,1%; IMC pre-gravidico $22,5 \pm 3,7$ Kg/m² (Tabella 1).

Dal confronto di questi dati è stato registrato un incremento della prevalenza del DG pari al 136,8%, passando da un 8,7% all'attuale 20,6%.

Con la precedente procedura, il 6,7% delle donne appartenenti a quella coorte presentava un'iperglicemia isolata in corso di OGTT e, nel nostro centro, veniva pertanto sottoposta a monitoraggio metabolico al pari dei casi con DG. Aggiungendo tale percentuale al totale della prevalenza calcolata, la percentuale dei soggetti con alterazione del metabolismo glucidico in gravidanza risulterebbe del

15,4% vs l'attuale 20,6%, con un aumento della prevalenza pari al 33,8%.

Conclusioni: I nostri dati, seppur preliminari, mostrano come i nuovi criteri diagnostici abbiano portato ad un incremento della prevalenza del DG, che tuttavia appare di minore entità se i risultati vengono confrontati con le diverse categorie di alterato metabolismo glucidico in gravidanza previste dalla precedente procedura di screening. L'impatto della diagnosi mediante FPG prima della 24[°] settimana gestazionale è risultato significativo. Rimane da valutare se questa maggiore accuratezza diagnostica raccomandata dall'IADPSG che implica un forte impegno di risorse per trattare le donne con gradi lievi e moderati di iperglicemia si traduce in un miglioramento degli outcomes materno-fetali.

Al momento esistono due studi controllati che hanno esaminato i vantaggi del trattamento di gradi lievi di iperglicemia in gravidanza: l'Austarlian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women⁽⁵⁾ ed il Multicenter, Randomized Trial of treatment for mild GDM⁽⁶⁾ che ha un disegno analogo ma utilizza differenti livelli soglia di glicemia. Entrambi gli studi hanno utilizzato come criterio diagnostico la glicemia post carico ed hanno evidenziato: il primo una significativa riduzione degli esiti neonatali avversi nel gruppo di trattamento e il secondo differenze clinicamente significative riguardanti la riduzione del peso alla nascita, la frequenza di macrosomia, della distocia di spalla e del numero dei tagli cesarei, e la riduzione dei casi di pre-eclampsia e ipertensione arteriosa rispetto ai controlli.

Nonostante le raccomandazioni dell'IADPSG siano basate su importanti ricerche epidemiologiche e supportate da due recenti trial randomizzati d'intervento, che peraltro hanno utilizzato criteri meno restrittivi ed ignorato la glicemia a digiuno come criterio diagnostico, sono necessari ulteriori studi per evidenziare le implicazioni cliniche e la valutazione dei costi-benefici di queste raccomandazioni.

BIBLIOGRAFIA

- Jovanovic L, Pettitt DJ. Gestational diabetes mellitus. JAMA 286:2516-8, 2001.
- HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 358:1991-2002, 2008.
- 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 33:676-82, 2010.
- Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cucurru I, Ghio A et al. Diabetes Res Clin Pract 62:131-7, 2003.
- Crowter CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 352:2477-86, 2005.
- 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 361:1339-48, 2009.