

## Il Diabete Mellito Gestazionale: nuove raccomandazioni

M. Carta<sup>a</sup>, R. Testa<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio di Chimica clinica ed Ematologia, Ospedale "S. Bortolo", Vicenza

<sup>b</sup>Centro Ricerche Metaboliche sul Diabete e gli Alimenti, INRCA, Ancona

### Summary

#### New consensus criteria for Gestational Diabetes Mellitus

Gestational Diabetes Mellitus is defined as any degree of glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy and is associated with substantial rates of maternal and perinatal complications.

More than 40 years ago, O'Sullivan developed glucose-tolerance test criteria for the diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. The diagnostic thresholds that they developed were based on the subsequent development of adult diabetes.

The recent Hyperglycemia and Adverse Pregnancy

Outcome (HAPO) study, a large multicenter multinational blinded trial, described a strong continuous association between maternal glucose concentration and increasing birth weight and markers of perinatal complications. The HAPO study used a 2-h 75 g glucose load with no preliminary screening based on either risk factors or a challenge test.

After the release of this study a group was created to formulate recommendations for glucose tolerance testing in pregnancy based on the results of the Hapo study. In the march of 2010 in Rome was organized a Consensus Conference for discussing the impact of these recommendations in Italy.

Il Diabete Gestazionale (GDM) classicamente definito come una "intolleranza ai carboidrati di grado e severità variabile con inizio o primo riscontro in gravidanza", complica la gravidanza con frequenza variabile a seconda delle modalità di diagnosi e delle popolazioni valutate, ma che in Italia è intorno al 6%.

Il Diabete Gestazionale è gravato da una elevata incidenza di morbilità materna e fetale: sono state riportate frequenze più elevate di microsomia, policitemia, sindrome da distress respiratorio, iperbilirubinemia, ipoglicemia, preclampsia e taglio cesareo nelle donne affette da GDM rispetto ai controlli sani<sup>1-3</sup>.

Studi recenti hanno dimostrato che lo screening è efficace: il riconoscimento e il trattamento intensivo di questa condizione determinano outcome materni e fetali simili a quelli delle donne non diabetiche<sup>4,5</sup>.

I criteri di screening e diagnosi non sono univoci:

fino ad oggi due erano le principali strategie seguite.

Da un lato la proposta originaria di O'Sullivan di più di 40 anni fa<sup>6</sup>, poi riadattata da Carpenter e Coustan<sup>7</sup>, seguita negli USA e raccomandata dalle principali società di Diabetologia e Ginecologia e Ostetricia anche in Italia, che prevede l'esecuzione dello screening in 2 step, minicarico con 50 grammi di glucosio e prelievo dopo 1 ora seguito da curva con 100 grammi di glucosio nelle gravide risultate positive allo screening (glicemia >140 mg/dL); dall'altro quella proposta dall'OMS nel 1985 che prevede l'esecuzione di una unica curva da carico o con 75 grammi di glucosio come per l'adulto con determinazione della glicemia a digiuno e dopo 2 ore o con 100 grammi di glucosio e prelievi prolungati fino alla terza ora con i cut off diagnostici di Carpenter.

Al di là dell'eterogeneità dell'approccio e di altri svan-

taggi come ad esempio l'inevitabile ritardo diagnostico dovuto alla procedura in due step, si deve anche notare che i criteri utilizzati per diagnosticare il diabete derivavano da studi rivolti a valutare il rischio di sviluppare il diabete dopo il parto nelle donne affette da GDM e non sull'outcome materno e fetale.

In questo contesto nel 1998 viene disegnato lo studio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome)<sup>8</sup> che si propone di individuare i livelli glicemici associati ad outcome materni e fetali avversi: 25.000 donne in tutto il mondo vengono sottoposte a carico orale di glucosio (OGTT) con 75 gr di glucosio in un periodo compreso tra la 24<sup>a</sup> e la 32<sup>a</sup> settimana di gravidanza. Lo studio era condotto in cieco ma i risultati venivano svelati se le gravide presentavano una glicemia basale >105 mg/dL o una glicemia alla 2<sup>a</sup> ora >200 mg/dL. In questo caso le donne uscivano dallo studio per essere trattate. Gli outcome primari dello studio erano il peso fetale alla nascita >90 percentile, il taglio cesareo primario, i valori di C-peptide del cordone ombelicale superiori al 90 centile, l'ipoglicemia neonatale; gli outcome secondari erano la preeclampsia, il parto pretermine, la distocia di spalla, l'iperbilirubinemia, il ricovero del neonato in unità di cura intensiva.

Lo studio ha evidenziato la presenza di una relazione lineare tra l'aumento dei livelli di glicemia e l'aumento della frequenza degli outcome primari e secondari avversi.

Nel 2008 il gruppo di studio IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) ha organizzato a Pasadena una "International Workshop conference on Gestational Diabetes diagnosis and classification" cui hanno partecipato studiosi di tutto il mondo, per analizzare i risultati dello studio HAPO e di altri studi inerenti l'argomento e per cercare di stabilire i nuovi criteri di screening e diagnosi di GDM. I risultati di questo gruppo di lavoro sono stati pubblicati recentemente su *Diabetes Care*<sup>9</sup>.

Il gruppo di studio "Diabete e gravidanza" SID (Società Italiana di Diabetologia) e AMD (Associazione Medici Diabetologi) ha organizzato una consensus conference il 27 marzo di quest'anno invitando alla

partecipazione due delegati per ogni società scientifica coinvolta nello studio del Diabete Gestazionale (tra cui naturalmente anche le società di medicina di Laboratorio). Scopo di questa consensus conference era quello di discutere punto per punto le raccomandazioni dell'IADPSG valutando la loro applicabilità nella realtà italiana.

Il ruolo fondamentale del Laboratorio è emerso fin dalle prime battute: si è discusso del peso della variabilità analitica e biologica sul dato glicemico, sulle modalità per l'esecuzione di un OGTT corretto e su altri aspetti prettamente di laboratorio.

**Di seguito riportiamo le raccomandazioni decise nella consensus conference cui eravamo presenti come delegati SIMeL.**

## Bibliografia

1. Hod M, Rabinerson D, Peled Y. Gestational diabetes mellitus: is it a clinical entity? *Diabetes Rev* 1995; 3:603-7.
2. Ogata ES. Perinatal morbidity in offspring of diabetic mother. *Diabetes Rev* 1995; 3:652-9.
3. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl 2):B79-84.
4. 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.
5. 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.
6. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13:278-85.
7. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obst Gynecol* 1982;144:768-73.
8. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358:1991-2002.
9. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group. Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676-82.

## Conferenza nazionale di consenso per Raccomandazioni e implementazione delle nuove linee Guida per lo screening e la diagnosi del Diabete Gestazionale (GDM)

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 dai delegati di tutte le società scientifiche e professionali e dagli esperti interessati alla cura e allo studio del Diabete Gestazionale a tergo riportati, riunita a Roma in data 27 marzo 2010.

### Premesso che

1. Lo screening, la diagnosi e il trattamento del Diabete Gestazionale risultano efficaci in termini di costi-benefici.
2. I criteri attualmente in uso per lo screening e la diagnosi del 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 fetale.
3. Lo studio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), condotto in cieco su circa 25.000 donne in 15 centri distribuiti nelle varie nazioni del mondo, ha messo in evidenza che vi è una relazione lineare tra i livelli di glicemia registrati a digiuno e dopo 1 e 2 ore dal carico orale con 75 grammi di glucosio e l'aumento della frequenza degli outcomes primari e secondari avversi.
4. 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" cui hanno partecipato 225 studiosi di 40 paesi che hanno analizzato i risultati dello studio HAPO e di altri studi pubblicati sull'argomento, per 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 pubblicato le nuove proposte in materia di screening e diagnosi di GDM.
5. I criteri proposti dall'IADPSG risultano condivisi da questa Conferenza Nazionale, che li giudica idonei e applicabili nel nostro territorio nazionale.

### Formula le seguenti raccomandazioni

1. Per lo screening e la diagnosi di GDM si raccomanda di utilizzare una procedura in fase unica, così come quella adottata nell'HAPO Study.
2. La procedura in due fasi ("minicarico glucidico" + OGTT nei casi con minicarico positivo) attualmente in uso è da considerarsi superata e pertanto non rac-

comandata.

3. Alla prima visita in gravidanza deve essere valutata la presenza di un diabete manifesto mediante la determinazione della glicemia plasmatica a digiuno.
- Il riscontro ripetuto in due occasioni di un valore glicemico  $\geq 126$  mg/dl permette di porre diagnosi di diabete manifesto.
- La diagnosi di diabete manifesto può avvenire anche mediante l'esecuzione di una glicemia random (eseguita in qualsiasi momento della giornata). Il riscontro di un valore glicemico  $\geq 200$  mg/dl, permette di porre diagnosi di diabete manifesto, dopo conferma con glicemia plasmatica a digiuno  $\geq 126$  mg/dl.

I valori che permettono la diagnosi di diabete manifesto sono di seguito riportati:

#### A. Diagnosi di diabete manifesto in gravidanza.

Glicemia a digiuno (FPG)	$\geq 126$ mg/dl (7.0 mmol/l)
	2 riscontri
Glicemia Random (RPG)	$\geq 200$ mg/dl (11.1 mmol/l)
	da riconfermare con glicemia plasmatica a digiuno ( $\geq 126$ mg/dl)

4. Le gestanti con diagnosi di diabete manifesto devono essere prontamente avviate ad un monitoraggio metabolico intensivo, così come raccomandato per il diabete pregestazionale.
5. Se il valore della glicemia alla prima visita in gravidanza risulta  $\geq 92$  mg/dl (5.1 mmol/l) e  $< 126$  mg/dl (7.0 mmol/l) si pone diagnosi di Diabete Gestazionale.
6. Tutte le gestanti 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.
7. L'OGTT dovrà essere eseguito con 75 grammi di

#### B. Diagnosi di Diabete Gestazionale mediante OGTT da eseguire alla 24ma-28ma settimana\*.

Glicemia	Valori soglia di concentrazioni di glucosio <sup>+</sup>	
	mg/dl	mmol/l
FPG	92	5.1
1-hr PG	180	10.0
2-hr PG	153	8.5

\*Carico glucidico: si raccomanda di somministrare 75 grammi di glucosio anidro sciolti in 300 ml di acqua.

### C. Strategie proposte per la diagnosi delle condizioni di iperglicemia in gravidanza.

#### Prima Visita in Gravidanza

Valutare FPG o RPG in tutte le donne

Se i risultati indicano un diabete manifesto:

Trattamento e follow-up come per diabete pre-gestazionale

Se i risultati non indicano un diabete manifesto, ma:

\* FPG = 92 e <126 mg/dl: diagnosi di Diabete Gestazionale

\* FPG < 92 mg/dl: eseguire OGTT tra 24ma-28ma settimana

#### 24<sup>ma</sup> - 28<sup>ma</sup> settimana di Gestazione

OGTT 2 ore 75 g: In tutte le donne non precedentemente diagnosticate come GDM o diabete manifesto nel corso dell'attuale gravidanza.

- GDM se 1 o più valori superano la soglia diagnostica
- Normale se tutti i valori dell'OGTT sono inferiori alla soglia diagnostica

glucosio e prelievi venosi ai tempi 0', 60' e 120' per la determinazione della glicemia su plasma. Si pone diagnosi di GDM quando uno o più valori risultano uguali o superiori a quelli soglia.

8. Le donne affette da Diabete Gestazionale dovranno rivalutare la tolleranza glucidica mediante OGTT (2 ore -75 grammi) a distanza di 8-12 settimane dal parto.

9. Il percorso per lo screening e la diagnosi del Diabete Gestazionale ed il successivo monitoraggio delle donne affette sia da diabete manifesto che gestazionale, devono essere eseguiti da un team multidisciplinare che veda coinvolte le diverse figure professionali interessate, secondo protocolli di gestione condivisi.

#### Invita

Tutti i soggetti interessati a diffondere le nuove raccomandazioni in materia di screening e diagnosi del Diabete Gestazionale, per far sì che queste trovino pronta applicazione presso tutte le strutture pubbliche e private-accreditate presenti su tutto il territorio nazionale.

*Letto, approvato e sottoscritto*

Lapolla Annunziata (*Referente Consensus*), Mannino Domenico (*Referente Consensus*), Di Cianni Graziano (*Segretario Consensus*), Gentile Sandro (*Presidente AMD*), Cavallo-Perin Paolo (*Presidente SID*), Aiello Antimo (*Direttivo AMD*), Alberico Salvatore (*Delegato FIOG*), Bonomo Matteo (*Esperto*), Branca Maria Teresa (*Delegata OSDI*), Bruno Alberto (*Direttivo SID*), Cali Giu-

seppe (*Delegato SIGO*), Carta Mariarosa (*Delegata SIMeL*), De Micheli Alberto (*AMD Comunicazione*), Di Benedetto Antonino (*Coordinamento GdS Diabete e Gravidanza*), Disoteo Olga (*Delegata AME*), Dotta Francesco (*Direttivo SID*), Dubini Valeria (*Delegata AOGOI*), Fedele Domenico (*Esperto*), Fogliani Paolo (*Direttivo AMD*), Franzetti Ivano (*Coordinamento Gds Diabete e Gravidanza*), Fresa Raffaella (*Esperta*), Genna Maria Ludovica (*Delegata AIPaCMeM*), Gentile Luigi (*Gruppo Scuola AMD*), Gentile Francesco (*Direttivo AMD*), Giorgino Francesco Libero (*Delegato FIOG*), Greco Pantaleo (*Delegato FIOG*), Guana Miriam (*Fed.Naz.Collegio Ostetriche*), Magiar Alice Valeria (*Gruppo Clinical Governance AMD*), Manicardi Valeria (*Direttivo AMD*), Medea Gerardo (*Delegato SIMG*), Mello Giorgio (*Delegato AGUI*), Menato Guido (*Delegato AGUI*), Mosca Andrea (*Delegato SIBioC*), Mulas Maria Franca (*Direttivo AMD*), Napoli Angela (*Esperta*), Paciotti Vincenzo (*Direttivo AMD*), Pisanti Paola (*Rappresentante Ministero Salute*), Pizzini Andrea (*Delegato FIMMG*), Pugliese Giuseppe (*Direttivo SID*), Romeo Nicola (*Delegato SIN*), Rossi Francesco (*AIPaCMeM*), Siacca Laura (*Coordinamento GdS Diabete e Gravidanza*), Suraci Concetta (*Direttivo AMD*), Taddei Fabrizio (*Delegato SIGO*), Testa Roberto (*Delegato SIMeL*), Toniato Rosanna (*Delegata OSDI*), Tonutti Laura (*Coordinamento GdS Diabete e Gravidanza*), Torlone Elisabetta (*Coordinamento GdS Diabete e Gravidanza*), Tortato Elena (*Direttivo AMD*), Vitacolonna Ester (*Coordinamento GdS Diabete e Gravidanza*), Zaninotto Martina (*Delegata SIBioC*).