

DIABETE E GRAVIDANZA: QUALE LINEA GUIDA?

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Mi è stato chiesto un commento sull'articolo di Prutsky e coll. (1), preparatorio alla stesura di Linee-Guida sullo *screening* del diabete mellito gestazionale (GDM), pubblicate contemporaneamente da una *Task Force* appositamente designata dalla *Endocrine Society* (2). Si tratta in realtà di una metanalisi, che si propone di esaminare le evidenze attualmente disponibili sull'argomento, in particolare sulle questioni sollevate dalla pubblicazione dei dati dell'*Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study* (3), e dalle raccomandazioni che su questa base sono successivamente state proposte dalla *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)* (4) e accolte, con qualche modificazione, dagli ambienti scientifici di molti Paesi, fra i quali il nostro.

L'interesse dell'articolo mi sembra limitato e molto "tecnico", trattandosi della rivalutazione critica di pubblicazioni già abbondantemente note e discusse. Non aiuta a fare chiarezza la poco netta distinzione fra test di *screening* e test diagnostico, che porta gli Autori a considerare insieme procedure come il "*Glucose Challenge Test*" 50 g (il cosiddetto "mini-carico" di glucosio) e l'OGTT interpretato secondo i criteri del *National Diabetes Data Group* (5) o di Carpenter e Coustan (6) (senza citare l'entità del carico di glucosio, se 75 o 100 g). Non è approfondito il **valore dei fattori di rischio anamnestici o clinici**, che andrebbero invece considerati una modalità di *screening* preliminare al test diagnostico di convalida, che ora vengono frequentemente riproposti in alternativa all'approccio "universale", rilanciando l'idea di un *iter* diagnostico in due fasi.

Nel testo viene sottolineato il limite rappresentato dall'assenza di studi che abbiano confrontato l'*outcome* della gravidanza in donne sottoposte o meno a *screening* per GDM. Va sottolineato che **qualsiasi valutazione degli effetti di un procedimento di screening e di diagnosi viene influenzata dalla terapia messa in atto alla diagnosi nei soggetti positivi**. Lo studio fattibile sarebbe quello attuato con l'HAPO, mettendo in relazione gli esiti perinatali con il grado di alterazione metabolica emersa nel test diagnostico, seguendo poi la storia naturale delle gravidanze senza interventi terapeutici, con il *bias* di escludere i casi di maggiore gravità.

È ben noto come la diagnosi di GDM sia stata da tempo oggetto di accese discussioni, sia per quel che riguarda l'**estensione dello screening** (universale o mirato sui fattori di rischio), che i **test diagnostici da utilizzare**. In Italia, l'orientamento prevalente è stato a lungo quello di uno *screening* universale, o comunque escludente solo le donne a bassissimo rischio, condotto in due fasi: la prima con uno *screening* consistente in un "mini-carico" di 50 g di glucosio, seguito, nei casi positivi, da un OGTT 100 g di conferma, protratto per 3 ore, con i *cut-off* glicemici proposti da Carpenter e Coustan nel 1982 (95 - 180 - 155 - 140 mg/dL, rispettivamente ai tempi 0', 60', 120' e 180'). Altre nazioni hanno invece adottato uno schema differente, a lungo condiviso anche dall'OMS, che prevedeva una fase unica di diagnosi, con OGTT 75 g; questo approccio aveva l'evidente vantaggio di una maggiore semplicità, e dell'utilizzazione dello stesso strumento diagnostico usato fuori dalla gravidanza.

La situazione è però radicalmente mutata a partire dal 2010, con la proposta di una nuova strategia diagnostica da parte di un *Panel* della IADPSG. Questo documento ha adottato un *Odds Ratio* (OR) di 1.75 per una serie di *outcome* della gravidanza, sostanzialmente indicatori di uno stato di iperinsulinizzazione fetale, e ha individuato *cut-off* glicemici quasi sovrapponibili a quelli precedentemente in uso (0' = 92 mg/dL; 60' = 180 mg/dL; 120' = 153 mg/dL), stabilendo però il valore diagnostico anche di un unico punto alterato della curva (anziché due). C'era poi una scelta definitiva per il procedimento in fase unica, con carico di glucosio di 75 g della durata di 2 ore, da effettuarsi alla 24°-28° settimana, ma veniva considerata diagnostica anche una sola glicemia > 92 mg/dL, in fase molto precoce, alla prima valutazione in gravidanza. Sull'alternativa fra *screening* universale o mirato non c'era invece un pronunciamento preciso del *Panel*, che affidava la scelta alle singole realtà locali.

La speranza di avere finalmente trovato un *iter* diagnostico comune, applicabile a livello internazionale, ha avuto purtroppo vita breve. Lo stesso numero di *Diabetes Care*, dove erano pubblicate le prime conclusioni IADPSG, conteneva anche un editoriale di E. Moses (7), dove si avanzava il dubbio se la soluzione proposta, invece di semplificare le cose, non aprisse in realtà un "vaso di Pandora", per i problemi che poteva originare.



Matteo Bonomo (matteo.bonomo@ospedaleniguarda.it)
SSD Diabetologia, Ospedale Niguarda, Milano

A cura di:
Renato Cozzi

La previsione non era sbagliata: la nuova impostazione è stata subito al centro di un serrato dibattito, tuttora in atto, i cui temi sono, sostanzialmente, proprio quelli segnalati da Moses. Primo fra tutti **l'aumento di prevalenza di questa condizione**, inevitabilmente destinato a verificarsi con l'applicazione dei criteri IADPSG: sulla popolazione dello studio HAPO si è, infatti, calcolata una frequenza di diagnosi intorno al 18%, quindi più che doppia rispetto a quella precedentemente stimata intorno al 7-8%. Un simile aumento comporta evidentemente il rischio dell'ulteriore medicalizzazione di una situazione per definizione fisiologica come la gravidanza, oltre che di una lievitazione dei costi dell'assistenza, e di un sensibile aggravio del carico di lavoro per i centri dedicati alla cura.

Partendo da queste criticità, la discussione si è sviluppata a vari livelli, sia rivalutando singoli punti della strategia diagnostica proposta dall'IADPSG, senza metterne in discussione l'impianto generale, che respingendo *in toto* le nuove raccomandazioni, perché non sostenute da evidenze "forti".

La prima strada è stata quella percorsa in Italia, dove, dopo un'iniziale accettazione completa delle indicazioni IADPSG, avvenuta nel corso di una "*Consensus Conference*" nazionale tenutasi a Roma nel marzo 2010, si è aperto un confronto, con l'obiettivo di trovare una soluzione condivisa sui punti più controversi. Il documento approvato, inserito nell'Aggiornamento 2011 delle Linee-Guida sulla Gravidanza Fisiologica (8), ha reintrodotta una **stratificazione dei fattori di rischio** (*screening "mirato"*, anche se in modo non molto selettivo) e ha eliminato la possibilità di diagnosi basata sulla sola glicemia a digiuno nelle prime settimane di gestazione, poco sostenibile sul piano fisio-patologico. Non sono modificate invece le scelte di fondo (**carico unico da 75 g con prelievi basale, a 1 e 2 h, nuovi cut-off glicemici derivati dai risultati HAPO, diagnosi basata anche su un singolo punto alterato**). La stessa scelta è stata fatta dalla *Société Francophone du Diabète* (9) e, seppure in termini non definitivi, dalla *American Diabetes Association* (10).

Ben diverso è stato l'atteggiamento che ha prevalso in altre realtà e in altri ambiti scientifici (11-13), che ha sottolineato la carenza di evidenze e le possibili conseguenze economiche. Anche se vengono riconosciuti i potenziali vantaggi della proposta IADPSG (concentrare l'*iter* diagnostico in un solo giorno, uniformare il test a quello utilizzato universalmente fuori dalla gravidanza), alla fine la mancanza di studi che documentino in modo incontrovertibile il miglioramento degli esiti della gravidanza con il trattamento delle forme di GDM diagnosticate secondo i nuovi criteri ha fatto pendere ancora il piatto della bilancia verso il mantenimento del procedimento in due fasi. Ma è condivisibile questa posizione? Davvero non ci sono evidenze, e davvero bisogna attendere la realizzazione di uno studio randomizzato *trattamento vs non trattamento* per dirimere definitivamente questa questione?

In realtà, oggi non si discute più se il GDM sia o no un'entità clinica: sono ben riconosciuti i rischi ostetrici, fetali e neonatali delle forme conclamate, anche di quelle meno impegnative (14) o "*mild*" (15), e non ci sono dubbi sull'efficacia di un trattamento adeguato e sull'opportunità di metterlo in atto. **L'incertezza riguarda invece le forme caratterizzate da un'alterazione metabolica più sfumata**, in particolare quelle che verrebbero diagnosticate come patologiche solo in conseguenza dell'applicazione dei nuovi criteri più "inclusivi". **Su questa popolazione credo opportuno sia considerare quello che si conosce sull'evoluzione spontanea di queste gravidanze in assenza di trattamento, che valutare se un intervento terapeutico attivo porti effettivamente a un miglioramento degli esiti.**

Sul primo punto, l'*HAPO Study* ha dimostrato che **esiste una relazione lineare fra l'aumento dei valori glicemici, a digiuno o dopo carico, e la frequenza di una serie di outcome sfavorevoli**. In assenza di un *cut-off* ben individuabile, la scelta del livello al quale porre il limite diagnostico è arbitraria. Nella definizione delle soglie glicemiche per l'OGTT è stato scelto un OR di 1.75, che individua una popolazione di donne certamente ampia ma caratterizzata da un'elevata prevalenza di *outcome* sfavorevoli, indicatori di iperinsulinizzazione fetale (peso alla nascita, C-peptide del cordone, percentuale di grasso neonatale > 90° centile). Certo questa considerazione non porta con sé automaticamente la prova di un sicuro vantaggio conseguente allo *screening*, cioè all'individuazione di questa popolazione a rischio, perché manca la dimostrazione di un effetto positivo dell'intervento terapeutico, in quanto HAPO non era stato concepito come studio di intervento. Tuttavia, indicazioni interessanti si possono ricavare da studi già pubblicati, condotti su casistiche di gestanti con forme di alterazioni "minori" della tolleranza glucidica e non classificabili come GDM in base ai criteri diagnostici

precedenti. Quattro studi di questo genere, riportati in una revisione Cochrane del 2012 (16), hanno dimostrato che un approccio blandamente interventistico (**consigli dietetici e monitoraggio metabolico**) in gravidanze con **“GDM borderline”** ottiene **risultati significativamente migliori rispetto alla comune assistenza ostetrica** adottata nei gruppi di controllo, in termini di macrosomia e di neonati LGA (*large for gestational age*). Lo stesso risultato era emerso da uno studio osservazionale italiano su oltre 600 donne con un solo punto di glicemia alterato all’OGTT 100 g (17).

Queste esperienze, per quanto limitate, consentono di affermare che **anche alterazioni glicemiche minori comportano un aumento dei rischi per l’esito della gravidanza e che tali rischi possono essere controllati e minimizzati con un trattamento adeguato**. Il riconoscimento tempestivo di queste situazioni, presupposto indispensabile per un loro trattamento, parrebbe quindi giustificare una strategia di *screening* come quella ora in discussione.

In **conclusione**, pur tenendo presenti tutti i dubbi ricordati all’inizio, sembrano esserci motivi fondati per mantenere la scelta fatta nel nostro Paese nel 2011 con la pubblicazione delle “Linee Guida per la Gravidanza Fisiologica”, accettando nelle loro linee generali le raccomandazioni derivate dall’HAPO *Study*. Anche l’OMS nel 2013 ha cambiato la propria posizione e ha adottato quasi *in toto* la strategia diagnostica per il GDM proposta dall’IADPSG (18). Pur attribuendo ai criteri proposti un grado di evidenza “molto bassa” e una forza della raccomandazione “debole”, il “*Guideline Development Group* (GDG)”, deputato alla stesura del documento OMS, “ha ritenuto il metodo proposto dall’IADPSG appropriato e consigliabile adottare la stessa metodologia per stabilire i *cut-off* diagnostici”, “nell’interesse di muoversi verso una raccomandazione universale *standard* per la diagnosi di GDM”. Anche la *Task Force* dell’*Endocrine Society*, pur prendendo atto della scarsità di evidenze, ha deciso, a maggioranza, di adeguarsi alle nuove indicazioni, con motivazioni sovrapponibili a quelle dell’OMS.

Rimane certamente il problema posto dall’aumento della prevalenza, e della sua sostenibilità in termini di costi economici, di carico di lavoro, di medicalizzazione della popolazione delle gravide. Se con i nuovi criteri meno selettivi il numero delle gestanti affette da GDM è destinato ad aumentare in modo considerevole, bisogna anche considerare che questo fenomeno è in buona parte dovuto all’inserimento nel campo patologico di una serie di alterazioni glico-metaboliche in passato considerate come *borderline*. La netta espansione della popolazione classificata come affetta da GDM va quindi affrontata con modalità di intervento più articolate che in passato, come la scelta della struttura di riferimento, gli obiettivi di controllo glicemico da adottare, l’indicazione all’auto-controllo e alla sua gestione ottimale, la frequenza dei controlli ambulatoriali diabetologici e ostetrici, gli esami di laboratorio, gli accertamenti ecografici, la sede e la modalità del parto. **Alla base deve però esserci una condivisione dei criteri per individuare una donna affetta da GDM come soggetto a rischio elevato o non elevato di *outcome* sfavorevole, così da potere selezionare il livello di intensità di cura ritenuto adeguato**. Come realizzare e “tarare” questa differenziazione è questione complessa, che esula dai compiti di questo articolo, ma che al problema dell’*iter* diagnostico è inevitabilmente strettamente connessa.

Bibliografia

1. Prutsky G, Domecq, Elriayah T, et al. Screening of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 4311–8](#).
2. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 4227-49](#).
3. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* [2008, 358: 1991-2002](#).
4. 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](#).
5. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* [1979, 28: 1039–57](#).

6. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* [1982, 144: 768-73](#).
7. Moses RG. New consensus criteria for GDM: problem solved or a Pandora's box? *Diabetes Care* [2010, 33: 690-1](#).
8. Ministero della Salute, ISS, CeVEAS - Sistema Nazionale per le linee guida. Gravidanza Fisiologica – [Aggiornamento 2011](#).
9. Expert consensus on gestational diabetes mellitus. Summary of expert consensus. *Diabetes Metab* [2010, 36: 695-9](#).
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. Detection and diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Care* [2014, 37 \(suppl 1\): S18-S20](#).
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* [2013, 122: 406-16](#).
12. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: diagnosing gestational diabetes mellitus, March 4-6, 2013. *Obstet Gynecol* [2013, 122: 358-69](#).
13. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* [2013, 37: S168-83](#).
14. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* [2005, 352: 2477-86](#).
15. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* [2009, 361: 1339-48](#).
16. Han S, Crowther CA, Middleton P. Interventions for pregnant women with hyperglycaemia not meeting gestational diabetes and type 2 diabetes diagnostic criteria. *Cochrane Database Syst Rev* [2012: CD009037](#).
17. Lapolla A, Bonomo M, Dalfrà MG, et al. Prepregnancy BMI influences maternal and fetal outcomes in women with isolated gestational hyperglycaemia: a multicenter study. *Diabetes Metab* [2010, 36: 265-70](#).
18. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy ([visitato il 28-01-2014](#)).