

## Diabete mellito gestazionale

**Donald R. Coustan**

Department of Obstetrics and Gynecology, Warren Alpert Medical School of Brown University and Division of Maternal-Fetal Medicine, Women & Infants Hospital of Rhode Island, Providence, USA

Traduzione a cura di Francesca Avemaria e Andrea Mosca

### ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus, defined as diabetes diagnosed during pregnancy that is not clearly overt diabetes, is becoming more common as the epidemic of obesity and type 2 diabetes continues. Newly proposed diagnostic criteria will, if adopted universally, further increase the prevalence of this condition. Much controversy surrounds the diagnosis and management of gestational diabetes. This review provides information regarding various approaches to the diagnosis of gestational diabetes and the recommendations of a number of professional organizations. The implications of gestational diabetes for both the mother and the offspring are described. Approaches to self-monitoring of blood glucose concentrations and treatment with diet, oral medications, and insulin injections are covered. Management of glucose metabolism during labor and the *postpartum* period are discussed, and an approach to determining the timing of delivery and the mode of delivery is outlined.

### INTRODUZIONE

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è quella forma di diabete diagnosticata durante la gravidanza, che non è diabete conclamato (1). Questa condizione è associata a esiti avversi nella gravidanza, che includono macrosomia fetale, prematurità, disturbi metabolici neonatali e altri problemi correlati (2). Inoltre, i figli di madri con GDM presentano un aumentato rischio di sviluppare diabete e obesità e le donne con GDM sviluppano più facilmente diabete negli anni successivi alla gravidanza (3-6). È ancora aperto il dibattito sul grado di rischio associato al GDM, sui criteri diagnostici più appropriati, sul miglior modo di identificare e trattare il GDM per migliorare l'esito della gravidanza, e sul rapporto costo/beneficio di tali sforzi.

### DIAGNOSI

Sin dal 1882, J. Matthews Duncan aveva notato che il diabete poteva manifestarsi durante il periodo della gravidanza e terminare con essa (7). Negli anni '50, Jackson aveva osservato un'alta percentuale di nati prematuri e di macrosomia fetale in donne con diabete (8) e nel 1957 Carrington et al. coniarono il termine

“diabete gestazionale” (9). In quel periodo negli Stati Uniti la diagnosi di diabete veniva effettuata mediante il test di tolleranza al glucosio per via orale (OGTT) con carico di 100 g e la misura della glicemia fino a 3 ore, utilizzando i criteri del servizio sanitario pubblico (“US Public Health Service Criteria”). Nel 1964 O'Sullivan e Mahan (10) notarono che i risultati dell'OGTT potevano essere alterati dalla gravidanza e per questo motivo riportarono i risultati dell'OGTT su 752 donne gravide, la maggior parte delle quali era stata sottoposta all'esame durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. I cut-off potenziali erano 1, 2 e 3 DS al di sopra della media per ciascuno dei 4 valori di glicemia. Questi cut-off furono poi applicati retrospettivamente a una seconda serie di dati di OGTT ottenuti in 1013 gravidanze precedenti di donne poi sottoposte a OGTT una volta terminata la gravidanza. Come criterio diagnostico, erano utilizzati due o più valori aumentati di glicemia, rispetto a un singolo risultato anomalo, per superare il limite derivante dalla variabilità della misura eseguita in un singolo laboratorio. Questo lavoro pionieristico rivelò che utilizzando come soglia il dato di glicemia 2DS al di sopra dei valori medi, la prevalenza di GDM sarebbe stata del 1,99%, valore simile a quello riportato per la prevalenza

*\*Questo articolo è stato tradotto con il permesso dell'American Association for Clinical Chemistry (AACC). AACC non è responsabile della correttezza della traduzione. Le opinioni presentate sono esclusivamente quelle degli Autori e non necessariamente quelle dell'AACC o di Clinical Chemistry. Tradotto da Clin Chem 2013;59:1310-21 su permesso dell'Editore.*

*Copyright originale © 2013 American Association for Clinical Chemistry, Inc. In caso di citazione dell'articolo, riferirsi alla pubblicazione originale in Clinical Chemistry.*

**Tabella 1**

Criteria di O'Sullivan e livelli decisionali successivamente proposti per la diagnosi di diabete gestazionale utilizzando l'esame di tolleranza al glucosio per via orale con 100 g di carico e prelievi fino a 3 ore

Tempo di misurazione della glicemia	Livelli decisionali glicemia, mg/dL (mmol/L)			
	Valori originali [O'Sullivan e Mahan (10)], sangue intero venoso, metodo Somogyi-Nelson	Valori O'Sullivan arrotondati	Valori modificati NDDG, plasma	Valori modificati da Carpenter e Coustan (12), plasma, metodo glucosio ossidasi
Digiuno	90 (5,00)	90 (5,00)	105 (5,83)	95 (5,27)
1 ora	165 (9,16)	165 (9,16)	190 (10,55)	180 (9,99)
2 ore	143 (7,94)	145 (8,05)	165 (9,16)	155 (8,60)
3 ore	127 (7,05)	125 (6,94)	145 (8,05)	140 (7,77)

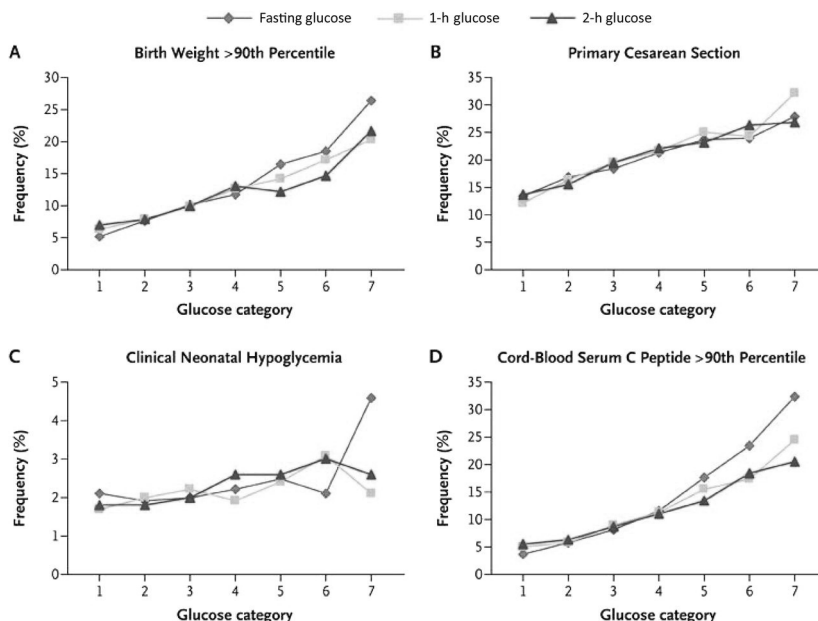
NDDG, "National Diabetes Data Group".

di diabete nella popolazione generale in quello stesso periodo. Inoltre, il 22,6% delle donne diagnosticate come GDM avrebbe sviluppato il diabete entro i successivi 8 anni. I livelli decisionali di O'Sullivan, sia quelli originali che quelli arrotondati più facili da ricordare, descritti nella Tabella 1, sono stati ampiamente utilizzati a partire dal 1970. Queste soglie facevano riferimento all'analisi della glicemia mediante tecnica Somogyi-Nelson su campioni di sangue intero venoso. Dato che la maggior parte dei laboratori era passata all'analisi su plasma o siero, nel 1979 il "National Diabetes Data Group" (NDDG) propose nuove soglie (11). I criteri di O'Sullivan già arrotondati erano aumentati del 15% per tenere conto delle differenze dei valori di glucosio tra sangue intero, plasma e siero. Nel 1982 fu pubblicata una seconda serie di valori soglia, questa volta derivati dai dati grezzi di O'Sullivan e Maham, ma con una diminuzione di 5 mg/dL (0,28 mmol/L) per tenere conto del cambiamento internazionale nei metodi di laboratorio, da quelli che utilizzavano il principio di Somogy-Nelson, che misurava ~5 mg/dL di sostanze riducenti oltre al glucosio, ai metodi enzimatici più specifici (12). I valori ottenuti sono stati poi aumentati del 14% per tenere conto del passaggio da sangue intero a plasma. Comunemente, i due criteri decisionali, entrambi derivati dai criteri di O'Sullivan e Maham, sono noti come criteri NDDG e criteri di Carpenter e Coustan (C&C). Entrambi sono stati accettati dall'"American College of Obstetricians and Gynecologists" (ACOG) e sono ancora raccomandati come alternative accettabili (13). Un confronto tra i due criteri, utilizzando la metodologia originale di O'Sullivan e Maham vs. plasma con determinazione con metodo glucosio-ossidasi, ha evidenziato che i valori soglia del criterio C&C erano entro un limite di confidenza del 95% rispetto ai valori originali, mentre quelli relativi al criterio NDDG erano al di sopra del 95% di confidenza per ciascuna delle 3 misurazioni nel tempo dopo il carico (14). L'"American Diabetes Association" (ADA) ha quindi approvato il criterio C&C, che è rimasto il criterio raccomandato fino al 2011, quando nuovi criteri diagnostici sono stati incorporati nelle raccomandazioni ADA (1).

Poiché il criterio di O'Sullivan, e di conseguenza i valori soglia derivati, era validato unicamente basandosi

sulla capacità di predire lo sviluppo di diabete nella madre, apparve subito evidente che sarebbe stato meglio usare criteri basati sull'evidenza, validati sulla loro capacità di predire gli esiti negativi della gravidanza. Inoltre, in altre parti del mondo sono utilizzati altri criteri diagnostici (15). Essi includono i criteri WHO, che si basano sull'OGTT con carico di 75 g e prelievi fino a 2 ore con una soglia uguale per le donne in gravidanza e per le donne non gravide (16). Il GDM è diagnosticato utilizzando i criteri per una diminuita tolleranza al glucosio nelle donne non gravide con un valore di glicemia a digiuno <126 mg/dL (6,99 mmol/L) più un valore a 2 ore compreso tra 140 e 199 mg/dL (8,27–11,05 mmol/L). Viene posta diagnosi di diabete mellito per valori di glicemia a digiuno ≥126 mg/dL o valori a 2 ore ≥200 mg/dL (≥11,1 mmol/L). L'utilizzo di criteri differenti e di diversi carichi di glucosio nel mondo rende però impossibile confrontare le prevalenze di GDM e i risultati del trattamento nei diversi Paesi. Le prevalenze pubblicate variano infatti da 1,7% a 11,7% nel mondo (17) e da 3,4% a 7,2% negli USA (18). L'OGTT 75 g 2 ore è stata accettata a livello mondiale come esame da utilizzare per le donne non gravide, ma l'utilizzo di esami differenti per valutare il carico di glucosio nelle donne in gravidanza nei vari centri (ad es., 50, 75 o 100 g) rende praticamente impossibile il confronto tra i vari studi e i risultati.

Per questi motivi è stato concepito lo studio "Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome" (HAPO), che si proponeva di valutare la relazione tra concentrazioni di glucosio plasmatico, misurate dopo OGTT 75 g 2 ore, e i vari esiti avversi in gravidanza (19). Lo scopo era quello di sviluppare criteri diagnostici basati sull'evidenza, che potevano poi essere ampiamente utilizzati. Sono state sottoposte a OGTT in cieco oltre 23.000 donne gravide tra la fine del secondo e l'inizio del terzo trimestre arruolate in 14 centri di 9 diversi Paesi nel mondo. Gli esiti primari di macrosomia (peso alla nascita >90° centile), di iperinsulinemia fetale (concentrazioni di C peptide del cordone ombelicale >90° percentile), di ipoglicemia neonatale clinica e di parto cesareo primario sono stati tutti correlati a ognuna delle tre misurazioni di glucosio nel plasma (digiuno, 1 ora e 2 ore) in maniera continua fino alla concentrazione



**Figura 1**

Associazione tra ciascuno dei tre valori di glicemia ottenuti con esame da carico orale di glucosio e i 4 esiti primari dello studio HAPO (“Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome”). Ripreso con permesso da rif. 19.

di glucosio più bassa, senza punti di flessione (Figura 1). Allo stesso modo, sono stati correlati anche gli esiti secondari, come preeclampsia, grasso corporeo neonatale (spessore della plica cutanea), ammissione alla terapia intensiva neonatale (NICU) e nascite premature. I risultati hanno mostrato una correlazione diretta tra i valori dell’OGTT a 24-32 settimane di gestazione e gli esiti della gravidanza, supportando l’ipotesi di Pedersen (20), secondo cui l’iperglicemia materna, causando iperinsulinemia fetale, porterebbe a un aumento dei depositi di grasso e a macrosomia. Sebbene lo studio HAPO non avesse preso in considerazione la correlazione tra i valori di glicemia a digiuno  $\geq 105$  mg/dL ( $\geq 5,83$  mmol/L) o i valori a 2 ore  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) e gli esiti negativi della gravidanza, numerosi altri studi hanno poi dimostrato l’esistenza di questa associazione. Il fatto che questa relazione rimanga valida anche alle più basse concentrazioni di glucosio suggerisce che alla base ci sia un fenomeno biologico.

Data la mancanza di un punto di flesso per ciascuna di queste relazioni, non c’erano evidenze per fissare cut-off diagnostici. La selezione dei criteri diagnostici sarebbe quindi stata necessariamente arbitraria. L’“International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups” (IADPSG) è stato pertanto chiamato a supervisionare un processo in cui sono stati presentati i dati e sollecitati gli input da un vasto gruppo di esperti mondiali (21). È stato dato rilievo all’utilizzo dei cut-off nell’OGTT, che permettevano l’identificazione con un

“odds ratio” di 1,5, 1,75 o 2,0 (rispetto ai valori medi) del rischio di macrosomia fetale, adiposità neonatale e iperinsulinemia fetale (tutte definite come  $>90^{\circ}$  percentile). E’ stato definito che ciascuno dei tre valori di glicemia nel corso dell’OGTT contribuiva indipendentemente alla predizione degli esiti avversi, anche se sarebbe stato preferibile utilizzare un singolo valore di glucosio rispetto a un esame completo di OGTT. Di conseguenza, IADPSG ha raccomandato l’uso del test OGTT 75 g 2 ore con cut-off pari a un “odds ratio” di 1,75 (Tabella 2). Dato che nella maggior parte del mondo è utilizzato il Sistema Internazionale di Unità (mmol/L), mentre negli Stati Uniti si utilizza come unità di misura mg/dL, sono stati raccomandati i valori non arrotondati, anche perchè approssimando per eccesso o per difetto di 5 mg/dL (o 0,5 mmol/L) si avrebbe un’influenza significativa sulla prevalenza di GDM.

Applicando le raccomandazioni IADPSG ai dati HAPO si sarebbe identificata una percentuale di donne in gravidanza con GDM del 16,1% e questo dato sarebbe aumentato fino al 18% una volta prese in considerazione anche quelle donne escluse dallo studio a causa dei valori elevati di glucosio (21). Questa raccomandazione è stata oggetto di controversie ed è possibile trovare in letteratura argomenti a favore o contrari (22, 23). Una prevalenza così alta di GDM ha infatti grandi implicazioni sull’assistenza sanitaria<sup>a</sup>. Tuttavia, le soglie raccomandate per il GDM non differiscono significativamente dagli attuali criteri diagnostici universalmente accettati per il prediabete in

<sup>a</sup> Per quanto riguarda le raccomandazioni adottate a livello nazionale, fare riferimento a: Lapolla A, Mosca A. Screening e diagnosi del diabete gestazionale: definite le raccomandazioni. *Biochim Clin* 2012;36:12-4 (NdE).

**Tabella 2**

Raccomandazioni "International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups" (IADPSG) per la diagnosi di diabete gestazionale

Alla prima visita in gravidanza, porre diagnosi di diabete preesistente se si presentano uno dei seguenti valori:

- Glucosio plasmatico a digiuno (FPG)  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 6,99$  mmol/L)
- HbA<sub>1c</sub>  $\geq 48$  mmol/mol
- Glucosio plasmatico "random"  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) (confermato da FPG o HbA<sub>1c</sub>)

Alla prima visita, porre diagnosi di diabete gestazionale se è presente:

- FPG  $\geq 92$  mg/dL ( $\geq 5,11$  mmol/L) e  $< 126$  mg/dL ( $< 6,99$  mmol/L)

A 24–28 settimane di gravidanza, effettuare l'esame da carico orale di glucosio con 75 g, con prelievi fino a 2 ore. Porre diagnosi di diabete gestazionale se uno o più dei valori di glucosio plasmatico è uguale o supera i seguenti valori:

- A digiuno, 92 mg/dL (5,11 mmol/L)
- Dopo 1 ora, 180 mg/dL (9,99 mmol/L)
- Dopo 2 ore, 153 mg/dL (8,49 mmol/L)

**Tabella 3**

Criteria dell'"American Diabetes Association" per la diagnosi di diabete e prediabete in donne non gravide

	Glucosio plasmatico a digiuno	Glucosio plasmatico 2 ore dopo carico orale di 75 g di glucosio	HbA <sub>1c</sub>	Glucosio plasmatico "random"
Diabete	$\geq 126$ mg/dL <sup>a</sup> ( $\geq 6,99$ mmol/L)	$\geq 200$ mg/dL <sup>a</sup> ( $\geq 11,1$ mmol/L)	$\geq 48$ mmol/mol <sup>a</sup> 39–47 mmol/mol	$\geq 200$ mg/dL <sup>b</sup> $\geq 11,1$ mmol/L
Prediabete				
Alterata glicemia a digiuno	100–125 mg/dL (5,55–6,94 mmol/L)			
Diminuita tolleranza al glucosio		140–199 mg/dL 7,77–11,05 mmol/L		

<sup>a</sup>In assenza di iperglicemia inequivocabile, il risultato deve essere confermato ripetendo l'esame.

<sup>b</sup>In un soggetto con sintomi classici di iperglicemia o crisi iperglicemica.

donne non gravide (Tabella 3). Alla luce delle attuali prevalenze di diabete (11,3%) e di prediabete (35%) nella popolazione adulta statunitense (24, 25), l'aumento ottenuto nella prevalenza di GDM non sembra essere così irragionevole. ADA, a differenza dell'ACOG, ha quindi approvato le raccomandazioni IADPSG per la diagnosi di GDM.

IADPSG ha proposto ulteriori raccomandazioni per riuscire a identificare una condizione di diabete preesistente durante gli stadi iniziali della gravidanza (21). Valori di glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dL (6,99 mmol/L), valori "random" di glucosio plasmatico  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) oppure un valore di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>)  $\geq 48$  mmol/mol rappresenterebbero le basi per fare diagnosi (Tabella 2). ADA ha approvato tali raccomandazioni, sebbene si richieda un secondo esame di conferma (1). ADA definisce diabete conclamato per valori "random" di glicemia  $\geq 200$  mg/dL solo in pazienti con sintomi classici di iperglicemia o con crisi iperglicemiche. Al contrario, valori "random" di glicemia  $\geq 200$  mg/dL possono essere utilizzati in presenza o assenza di tali sintomi, ma devono essere confermati da un valore positivo di HbA<sub>1c</sub> o di glicemia a

digiuno, in accordo con le raccomandazioni IADPSG. IADPSG suggerisce di valutare tutte le donne gravide oppure solo quelle che presentano fattori di rischio alla prima visita prenatale, mentre ADA raccomanda di valutare solo le donne con fattori di rischio. Entrambe le organizzazioni raccomandano l'esame OGTT con 75 g e prelievi fino a 2 ore per il GDM tra la 24<sup>a</sup> e la 28<sup>a</sup> settimana per tutte quelle donne in cui non è già stata fatta precedentemente diagnosi di diabete o GDM.

## STRATEGIE DI SCREENING E VALUTAZIONE

ACOG raccomanda lo screening universale come approccio più sensibile, ma alcune donne in gravidanza a basso rischio non ricaverrebbero beneficio dal fatto di essere sottoposte a esame. Sono considerate a basso rischio le donne che hanno un'età  $< 25$  anni e non appartengono a gruppi etnici o razziali in cui è nota un'alta prevalenza di diabete, non sono in sovrappeso, non presentano anomalie di tolleranza al glucosio o gravidanze patologiche e non hanno un parente di primo grado diabetico.

Il primo passo per lo screening del GDM è un OGTT

con carico di 50 g e prelievo a un'ora tra la 24<sup>a</sup> e la 28<sup>a</sup> settimana (13). Per concentrazioni  $\geq 130$  mg/dL ( $\geq 7,22$  mmol/L) o  $\geq 140$  mg/dL ( $\geq 7,77$  mmol/L) si esegue un OGTT con 100 g di carico e prelievi fino a 3 ore. Per fare diagnosi di GDM due o più valori devono essere aumentati. Sono accettati entrambi i criteri NDDG e C&C (Tabella 1). La nuova raccomandazione ADA per la diagnosi di GDM che prevede OGTT con carico di 75 g e prelievi fino a 2 ore (1) non è un esame di screening quanto piuttosto un esame diagnostico.

### CONSEGUENZE DEL GDM

L'iperglicemia materna, causata sia da una condizione diabetica preesistente o da GDM, porta a iperglicemia fetale, perché il glucosio è in grado di attraversare facilmente la placenta. Il pancreas del feto risponde all'aumento di concentrazione di glucosio producendo e rilasciando una maggiore quantità di insulina. È proprio l'iperinsulinemia fetale a causare la maggior parte dei problemi del feto, noti collettivamente come fetopatia diabetica, osservati in una gravidanza diabetica (26). La macrosomia fetale rappresenta uno dei problemi maggiori e sembra essere collegata all'attività di promozione della crescita da parte dell'insulina fetale. Una crescita eccessiva genera disarmonia e porta a un importante accumulo di grasso sottocutaneo e al formarsi di spalle larghe, che possono predisporre il bambino a una distocia della spalla al momento del parto. I bambini di madri con GDM nati prematuri sembrano inoltre più inclini a sviluppare la sindrome da distress respiratorio e altri problemi legati alla prematurità. I bambini iperinsulinemici possono sviluppare ipoglicemia durante il primo periodo neonatale, nel momento in cui sono appena stati isolati dalla fonte di glucosio materno e hanno ancora elevate concentrazioni di insulina in circolo. Altre problematiche presenti in questi bambini includono ipocalcemia, iperbilirubinemia e ipervolemia. La presenza di una di queste condizioni richiede un monitoraggio accurato in NICU. Infine, figli di madri con GDM hanno un aumentato rischio di sviluppare obesità e diabete (3-5).

Il GDM ha conseguenze anche per la madre. Nelle donne con GDM non diagnosticato e non sottoposte ad alcun trattamento è stato osservato un aumento di preeclampsia e di parti cesarei, che potrebbe essere prevenuto da una corretta diagnosi e trattamento adeguato (27, 28). Nonostante il parto cesareo non sia di per sé obbligatorio nelle donne con GDM, potrebbe essere richiesto a causa delle complicanze. Per esempio, in caso di preeclampsia si può ricorrere a un parto cesareo a causa della necessità di indurre un parto prematuro prima che la cervice sia "pronta". Inoltre, ACOG raccomanda un parto cesareo per evitare la distocia della spalla quando la stima del peso fetale è nell'ordine dei 4500 g (29). Su lungo periodo, la diagnosi di GDM potrebbe essere considerata come un test di induzione per un futuro diabete. Nei loro studi pionieristici, O'Sullivan e Maham avevano trovato che ~50% delle donne con precedente GDM aveva sviluppato diabete,

principalmente diabete di tipo 2, entro 20 anni dalla loro gravidanza (6). Altri studi hanno confermato l'aumento del rischio, con un'entità che variava in accordo alla prevalenza del diabete di tipo 2 nella popolazione (4, 30, 31).

### TRATTAMENTO MEDICO

#### Automonitoraggio della glicemia

La gestione medica si propone di mantenere le concentrazioni di glucosio circolanti entro gli intervalli di riferimento per le donne in gravidanza. Prima dell'automonitoraggio, disponibile solo dalla fine degli anni '70, le donne con GDM dovevano recarsi presso un laboratorio per misurare la loro glicemia. Questo implicava che il giorno in cui veniva effettuato l'esame della glicemia non fosse un giorno qualunque e che probabilmente i risultati ottenuti non riflettevano accuratamente la biologia della donna. Con l'arrivo delle strisce reattive e dei glucometri a riflettanza, è stato possibile integrare l'esame della glicemia nel normale stile di vita.

Nelle gravidanze diabetiche gli obiettivi di controllo glicemico facevano in principio riferimento a studi effettuati su donne gravide sane (32). Altri studi avevano visto come i tassi di mortalità perinatale fossero più bassi nelle gravidanze diabetiche nelle quali le concentrazioni medie di glucosio erano mantenute all'interno degli intervalli di riferimento (33). ACOG raccomanda valori a digiuno  $< 95$  mg/dL (5,27 mmol/L), valori postprandiali a a un'ora  $< 130-140$  mg/dL (7,22-7,77 mmol/L) e a 2 ore  $< 120$  mg/dL (6,66 mmol/L) (34). ADA ha emesso raccomandazioni simili (1). Va sottolineato che queste raccomandazioni si basano principalmente su evidenze scientifiche limitate e sull'opinione di esperti. Le pazienti con GDM sono normalmente consigliate di automonitorare la glicemia a digiuno e dopo 1 o 2 ore da ciascun pasto. Nonostante molti endocrinologi consiglino la misura della glicemia preprandiale per le donne non in gravidanza, i vantaggi dell'esame postprandiale nelle donne con GDM sono stati dimostrati in uno studio randomizzato su donne con GDM che facevano uso di insulina. In tale studio venivano messe a confronto la glicemia preprandiale misurata tre volte al giorno con la glicemia a digiuno e la glicemia postprandiale, anch'essa misurata tre volte al giorno (35). L'esame postprandiale era associato a un minor rischio di partorire figli grandi per l'età gestazionale, a un numero minore di parti cesarei e a meno episodi di ipoglicemia neonatale. Sembra quindi che il pancreas del feto sia maggiormente sensibile all'intensità dell'escursione glicemica nel sangue, che tipicamente si verifica dopo i pasti.

#### Dieta

La terapia medica nutrizionale è il primo passo per raggiungere l'euglicemia nel GDM (36). Le pazienti devono essere assistite da una dietista, qualora disponibile, o almeno da una persona competente. La definizione della dieta individuale tiene conto del peso e

dell'altezza della paziente e si basa sia sulle esigenze nutrizionali della gravidanza che sui principi dietetici in caso di diabete. Il successo della dieta sta nel raggiungimento degli obiettivi di glicemia descritti precedentemente. Inoltre, la dieta serve a evitare la chetosi e ad aiutare la madre ad acquisire un peso appropriato. Le raccomandazioni dell'Istituto di Medicina (IOM) per l'aumento di peso durante la gravidanza, riviste nel 2009 (37), si basano sull'indice di massa corporea ("body mass index", BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) pregravidico. Alle madri sottopeso (BMI <18,5) si consiglia un aumento di peso di 12,5-18 kg durante la gravidanza, mentre alle donne normopeso (BMI, 18,5-24,9) si raccomanda un aumento di 11-16 kg. Le donne in sovrappeso (BMI, 25-29,9) dovrebbero aumentare di 7-11 kg e le donne obese (BMI >30) di 5-9 kg. Alle donne con GDM si raccomanda di evitare dolci e cibi adulterati, a causa della loro capacità di aumentare rapidamente le concentrazioni di glucosio circolante. L'esecuzione di una dieta calorica restrittiva nelle pazienti obese con GDM è oggetto di dibattito. Alcuni studi hanno dimostrato una diminuzione della macrosomia nella prole (38); altri studi hanno evidenziato il rischio di chetonemia e chetonuria nelle madri (39), che potrebbero portare a un ritardo mentale e motorio del bambino tra i 3 e 7 anni di età (40, 41). IOM non raccomanda una perdita di peso durante la gravidanza, nemmeno per le donne obese (37).

### Ipoglicemizzanti orali

I farmaci antidiabetici orali costituiscono la seconda linea di trattamento per il diabete di tipo 2 e sono generalmente prescritti quando la terapia medica nutrizionale non è stata sufficiente a garantire un adeguato controllo glicemico. C'è un grande interesse per il loro impiego durante la gravidanza, perché l'insulina, il "gold standard" terapeutico convenzionalmente accettato, richiede iniezioni sottocutanee che per le pazienti possono risultare scomode e sgradite. Due classi di farmaci orali sono state ampiamente utilizzate. Le sulfoniluree stimolano la produzione di insulina e il suo rilascio dal pancreas; possono causare ipoglicemia e sono efficaci solo nel caso in cui il pancreas sia capace di produrre insulina. Questo tipo di farmaco non può essere quindi utilizzato nelle donne con diabete di tipo 1. È stato anche dimostrato che le sulfoniluree di prima generazione erano in grado di attraversare la placenta e causare ipoglicemia neonatale. In uno studio clinico randomizzato, che coinvolgeva donne con GDM con livelli di glicemia che richiedevano un trattamento farmacologico, è stato visto che la gliburide, una sulfonilurea di seconda generazione, aveva effetti simili a quelli dell'insulina nel migliorare le concentrazioni di  $\text{HbA}_{1c}$ , ridurre la macrosomia fetale e prevenire l'ipoglicemia neonatale (42). I risultati di altri studi hanno supportato l'efficacia di questo farmaco, con l'aggiunta di insulina nel 6-25% di pazienti con GDM (43). Le prime pubblicazioni sul gliburide avevano riportato che questo farmaco non era in grado di attraversare l'isolato perfuso

cotiledone placentare dalla circolazione della madre a quella del feto e non era stato trovato nel sangue del cordone (42, 44). Tuttavia, pubblicazioni successive hanno riportato che le concentrazioni fetali di questo farmaco al momento del parto erano ~70% delle concentrazioni della madre (45), sebbene entrambe le concentrazioni fossero basse a causa del tempo trascorso dall'ultima somministrazione al momento del parto. È stato notato che gli effetti collaterali fetali e neonatali, come l'ipoglicemia neonatale e la macrosomia, non aumentano con l'utilizzo del gliburide durante la gravidanza, anche se non sono stati effettuati studi a lungo termine sulla prole. È quindi importante informare le pazienti delle questioni in sospeso quando vengono prescritte le sulfoniluree (46).

L'altra classe di farmaci ampiamente utilizzata durante la gravidanza è quella delle biguanidi, di cui l'unico agente disponibile è la metformina. La metformina agisce sensibilizzando il fegato e gli organi periferici all'azione dell'insulina, non causando ipoglicemia. Uno studio randomizzato che metteva a confronto metformina e insulina in donne con GDM, che richiedevano un intervento farmacologico, ha dimostrato che i due approcci erano ugualmente efficaci nel prevenire gli effetti avversi (47). Come ci si sarebbe aspettato, le donne preferivano la metformina all'insulina. Tuttavia, circa la metà delle donne cui era stato assegnato il trattamento con metformina richiedevano un'aggiunta di insulina per raggiungere un adeguato controllo glicemico. Altri studi hanno riportato risultati simili (43). La metformina può attraversare la placenta e le sue concentrazioni fetali sono decisamente maggiori rispetto a quelle materne (48). Non sono stati riportati aumenti di esiti avversi nelle gravidanze, anche se non sono disponibili studi a lungo termine sulla prole. Quando viene prescritta la metformina durante la gravidanza, la paziente deve essere informata del fatto che il farmaco può attraversare la placenta e giungere al feto e che non ne sono ancora noti i possibili effetti.

Per trattare il diabete in donne non in gravidanza sono disponibili altre classi di farmaci. L'acarbiosio, un inibitore dell' $\alpha$ -glucosidasi, previene l'assorbimento dello zucchero da parte del tratto gastrointestinale ed è stato valutato in due studi pilota (49, 50). Sebbene diminuisca le escursioni postprandiali di glicemia, possono verificarsi alcuni fastidiosi effetti collaterali, come crampi ed eccessiva flatulenza. Solo una piccola quantità viene assorbita a livello sistemico. I sensibilizzatori dell'insulina, come i tiazolidindioni, sono capaci di attraversare la placenta e generalmente non sono utilizzati durante la gravidanza.

### Insulina

L'insulina è stata a lungo considerata il "gold standard" terapeutico quando la dieta e l'esercizio fisico non sono sufficienti a controllare la glicemia delle donne con GDM. Inizialmente, veniva utilizzata l'insulina prodotta da pancreas animali (maiale o mucca), ma questo in molti pazienti scatenava una risposta immune con la produzione di anticorpi anti-insulina. La tecnologia

**Tabella 4***Caratteristiche farmacologiche dei vari tipi di insulina (sulla base dei foglietti illustrativi)*

	Inizio azione farmacologica, ore	Picco, ore	Durata, ore
<b>Analoghi ad azione rapida</b>			
Insulina lispro (Humalog)	<0,25–0,5	0,5–2,5	3–5
Insulina aspart (Novolog)	<0,25	1–3	3–5
Insulina glulisine (Apidra)	<0,25	0,75–2	3–5
<b>Azione breve</b>			
Insulina regolare, zinco-cristallina solubile	0,5–1	2–3	5–8
<b>Azione intermedia</b>			
“Neutral protamine hagedorn”, isofano	2–4	4–10	10–16
<b>Analoghi ad azione prolungata</b>			
Insulina glargina (Lantus)	2	Relativamente piatta	11–24
Insulina detemir (Levemir)	1–2	Relativamente piatta	Dosi dipendente: - 12 per 0,2 U/kg - 14 per 0,4 U/kg (intervallo: 7,6–24 ore)

del DNA ricombinante ha permesso la produzione di insulina umana, che non è antigenica. Sono stati adottati diversi metodi per ritardare l'assorbimento dell'insulina, con la produzione di insulina ad azione rapida [regolare, nota anche come insulina zinco-cristallina (CZI)], insulina ad azione intermedia [“neutral protamine hagedorn” (NPH)] e insulina ad azione prolungata (ultralenta). Recentemente, sono stati sviluppati degli analoghi sintetici dell'insulina, con una singola sostituzione amminoacidica, che cambia le caratteristiche di assorbimento. Le insuline comunemente disponibili sono riportate nella Tabella 4. L'insulina lispro (51) e l'insulina aspart (52) sembrano non attraversare la placenta e sono comunemente utilizzate durante la gravidanza. Esse sono analoghi dell'insulina ad azione rapida con una breve durata d'azione; quindi, possono essere prese subito prima dei pasti fornendo una maggiore flessibilità sul loro orario di assunzione rispetto all'insulina regolare, che deve invece essere somministrata 20-30 min prima del pasto. L'insulina NPH è un'insulina ad azione intermedia e può essere somministrata insieme alle insuline ad azione breve in modo da coprire il pasto immediato e quello successivo. Gli analoghi biosintetici ad azione prolungata sono disponibili e utilizzati per riprodurre la produzione di insulina basale. Questi tipi di analoghi dell'insulina sembrano non avere un picco d'azione, almeno nelle donne non in gravidanza, e agiscono per oltre 24 ore. L'insulina detemir è stata utilizzata per trattare donne gravide con una condizione di diabete preesistente ed è stata confrontata con l'insulina NPH in uno studio clinico randomizzato (53). È stato dimostrato che l'insulina detemir non è inferiore all'insulina NPH, se si vanno a guardare le concentrazioni di HbA<sub>1c</sub> a 36 settimane; inoltre, la glicemia a digiuno era più bassa

con il detemir a 24 e 36 settimane di gestazione. Le frequenze di ipoglicemia erano simili in entrambi i gruppi. Tuttavia, non sono ancora stati pubblicati dati riguardanti la capacità dell'insulina detemir di attraversare la placenta. L'insulina glargina non attraversa la placenta se utilizzata in dosi terapeutiche (54). Studi di meta-analisi non hanno mostrato alcuna differenza tra insulina glargina e NPH per quanto riguarda gli esiti materni o fetali (55, 56). Come regola generale, pazienti con GDM possono essere trattate efficacemente e in sicurezza con una combinazione di NPH e analoghi dell'insulina ad azione rapida, senza l'utilizzo di analoghi a lunga durata d'azione.

## GESTIONE NEL TRAVAGLIO E NEL PUERPERIO

La gestione del diabete durante il travaglio e il puerperio ha lo scopo di mantenere l'euglicemia materna ed evitare l'ipoglicemia neonatale. Un feto iperinsulinemico di una madre diabetica, esposto a iperglicemia durante la gravidanza, mostra una risposta rapida dell'insulina ai cambiamenti di glicemia. Se le concentrazioni di glucosio materne sono aumentate poco prima del parto, sembra che l'ipoglicemia neonatale si sviluppi quando il neonato si abitua a non ricevere il supplemento di glucosio dalla placenta. È necessario evitare l'ipoglicemia neonatale perché può causare convulsioni e altri problemi. Per questa ragione, presso la nostra istituzione, le concentrazioni di glucosio da sangue capillare con sistema “point-of-care” sono controllate frequentemente durante il travaglio, con l'obiettivo di mantenerle a 70–120 mg/dL (3,89–6,66 mmol/L). Sebbene le concentrazioni di glucosio materne intorno a 60 e anche 50 mg/dL sono generalmente ben tollerate, i neonati sani dimezzano approssimativamente

le loro concentrazioni di glucosio durante le prime ore di vita; quindi al momento del parto è meglio mantenere le concentrazioni di glucosio materne non <70 mg/dL. La maggior parte delle donne con GDM non diventano iperglicemiche durante il travaglio, perché non mangiano (anche se generalmente bevono liquidi). Spesso viene infusa una soluzione intravenosa di destrosio al 5% per assicurare l'apporto calorico necessario al parto. Se le concentrazioni materne di glucosio plasmatico superano 120 mg/dL, deve essere somministrata una infusione costante di insulina a partire da 1 U/ora. Questo tipo di intervento è sempre richiesto nel caso di gravidanze in donne con diabete di tipo 1, qualche volta per donne con diabete di tipo 2 e raramente per donne con GDM.

Una volta avvenuto il parto, quando l'unità feto-placenta non rilascia più ormoni che causano insulino-resistenza, il metabolismo del glucosio della madre torna rapidamente normale. Dato che alcune donne con GDM hanno effettivamente una condizione non diagnosticata di diabete preesistente alla gravidanza, noi misuriamo la glicemia a digiuno la mattina dopo il parto per essere certi che non ci sia bisogno di alcun ulteriore trattamento.

## TRATTAMENTO OSTETRICO

### Esami per il benessere fetale

Le gravidanze complicate dal GDM presentano un rischio maggiore di nascite premature (2). Sebbene non esista alcun singolo approccio basato sull'evidenza per monitorare lo stato di salute del feto nelle gravidanze con GDM, ACOG ha dichiarato che "nonostante la mancanza di dati conclusivi, sarebbe ragionevole trattare le donne che presentano GDM non ben controllato, che richiedono insulina oppure che presentano altri fattori di rischio come ipertensione o una storia ostetrica negativa, come soggetti con diabete preesistente alla gravidanza. La scelta del particolare test preparto (nonstress, delle contrazioni o del profilo biofisico) dovrebbe essere effettuata in accordo alla pratica locale" (34). Nella nostra istituzione le madri con GDM e altri fattori di rischio, a seconda della loro gravità, sono sottoposte due volte a settimana al test nonstress e alla misurazione degli indici del liquido amniotico, tra la 32<sup>a</sup> e 36<sup>a</sup> settimana. Nelle donne che non presentano alcun fattore di rischio e nelle quali le concentrazioni di glucosio circolanti sono all'interno dei "target" con sola terapia nutrizionale, i test si fanno settimanalmente a partire dalla 36<sup>a</sup> settimana.

### Crescita fetale

I tassi di macrosomia nel GDM variano a seconda del criterio diagnostico e del metodo di trattamento utilizzati. In uno studio randomizzato per l'identificazione e il trattamento di forme lievi di GDM, la macrosomia (peso alla nascita >4000 g) era presente nel 21% (27) e nel 14% (28) delle gravidanze non trattate, con una frequenza di circa il doppio rispetto ad altri studi in cui le gravidanze con GDM erano state

identificate e trattate. Dato che il GDM è associato a macrosomia fetale e la macrosomia in un feto di una madre diabetica è associata a un rischio di distocia di spalla aumentato rispetto a quello osservato in un feto con peso simile di una madre non diabetica, è molto importante normalizzare il glucosio materno per prevenire questo problema. Tuttavia, questi sforzi non sempre hanno buon esito e qualche volta nascono bambini grossi da madri in cui il GDM era stato ben controllato. Per questo motivo, viene periodicamente utilizzata l'ecografia fetale per stimare peso e crescita del feto. A causa del relativamente ampio margine di errore, i risultati ecografici vanno interpretati con cautela. Una serie di studi ha dimostrato il successo dell'ecografia nella stima della crescita fetale per determinare quali madri con GDM potessero beneficiare o meno del trattamento con insulina (57, 58).

### Tempistica del parto

Le gravidanze con GDM presentano un rischio aumentato di nascite premature, specialmente quando le concentrazioni di glicemia sono al di fuori dell'intervallo "target" e il feto è iperinsulinemico. Nel 2011, in un workshop organizzato dall' Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development" e dalla "Society for Maternal-Fetal Medicine", è stato raccomandato che nelle gravidanze con GDM in cui le concentrazioni di glicemia siano ben controllate, con o senza trattamento, il parto non deve avvenire prima della 39<sup>a</sup> settimana (59). Se il GDM è scarsamente controllato, il momento in cui la paziente deve partorire è individualizzato e generalmente cade tra 34<sup>a</sup> e 39<sup>a</sup> settimana. In California sono state analizzate ~200.000 gravidanze complicate dalla presenza di GDM nell'arco di 10 anni e sono state confrontate la frequenza di nascite premature e la mortalità infantile con il parto a differenti settimane di gestazione per determinare il rischio associato con parto prematuro vs. quello del parto posticipato di una settimana (60). I rischi non erano differenti con parto tra la 36<sup>a</sup> e la 38<sup>a</sup> settimana, ma dalla 39<sup>a</sup> settimana in poi il rischio relativo di complicanze superava quello del parto. Le differenze erano minime ma significative, con un numero necessario di parti alla 39<sup>a</sup> settimana (vs. 40<sup>a</sup> settimana) pari a 1518 per prevenire un singolo decesso. Dato l'aumento di morbilità perinatale associato a un parto precedente la 39<sup>a</sup> settimana (61), un parto tra 39<sup>a</sup> e 40<sup>a</sup> settimana in caso di gravidanza con GDM sembra rappresentare un ragionevole compromesso. Nella nostra istituzione raccomandiamo l'induzione del travaglio per le donne con GDM ben controllato che non hanno ancora partorito tra la 39<sup>a</sup> e 40<sup>a</sup> settimana di gestazione, a seconda della volontà della paziente. Il parto è spesso effettuato più precocemente in pazienti in cui il GDM non è ben controllato.

### Modalità di parto

La presenza di GDM non implica necessariamente

l'esecuzione di un parto cesareo. Tuttavia, questo è molto più comune nelle gravidanze con GDM rispetto a quelle non diabetiche. Il tasso assoluto dipende dai criteri utilizzati per diagnosticare il GDM e dalla prevalenza di parti cesarei nei diversi centri. Negli studi randomizzati per l'identificazione e il trattamento di forme lievi di GDM, il parto cesareo è stato effettuato nel 32% delle gravidanze non trattate vs. il 31% di quelle trattate (27), e nel 34% delle gravidanze con GDM non trattate vs. il 27% di quelle trattate (28), con una differenza significativa nel secondo studio. Per esempio, la preeclampsia è più frequente nelle gravidanze con GDM rispetto alle gravidanze non diabetiche e il suo trattamento può richiedere un parto prematuro quando la cervice non è ancora pronta. Può quindi rendersi necessario il parto cesareo. Come detto, la macrosomia viene riscontrata più comunemente e in questo caso il parto cesareo è necessario a causa della disproporzione tra feto e bacino della madre. Dato che un feto di una madre diabetica può avere le spalle più larghe rispetto alla testa, è probabile che si verifichi una distocia di spalla a parità di peso alla nascita (62). Un'analisi decisionale ha portato alla conclusione che se viene effettuata una politica di parto cesareo elettivo per pesi fetali  $\geq 4500$  g, sarebbero necessari 3695 parti cesarei per prevenire un caso di paralisi permanente di Erb in gravidanze non diabetiche, mentre per le gravidanze diabetiche ne servirebbero 443 (63). ACOG suggerisce di offrire il parto cesareo senza travaglio quando il peso del feto in una gravidanza diabetica è  $\geq 4500$  g (29). Il parto cesareo viene anche offerto alle pazienti incinta, con un bambino nato con distocia di spalla da una gravidanza precedente, che hanno un feto con un peso simile o maggiore a quello della precedente gravidanza. Un'altra possibile causa di aumento dei parti cesarei nelle gravidanze con GDM è la preoccupazione dell'ostetrico della possibilità che possa verificarsi una distocia di spalla, anche quando il feto non è grande. Uno studio canadese ha dimostrato che quando gli ostetrici non erano a conoscenza della diagnosi di GDM lieve e del fatto che le pazienti non fossero state trattate, il numero parti cesarei effettuati era maggiore rispetto a quello delle gravidanze non diabetiche ed erano associati a feti macrosomici (64). Tuttavia, quando gli operatori sanitari erano stati messi al corrente della diagnosi di una forma più severa di GDM e del trattamento previsto, la frequenza di macrosomia era ridotta, ma i parti cesarei effettuati erano ancora maggiori rispetto alla popolazione non diabetica, e questi parti cesarei non si limitavano a feti macrosomici. Si può quindi concludere che gli ostetrici, in base alle loro conoscenze su GDM, preferivano intervenire a causa delle loro preoccupazioni su macrosomia e distocia.

### GESTIONE POSTPARTUM

Le pazienti con GDM hanno maggiore probabilità di sviluppare diabete di tipo 2 più avanti durante il corso della vita. In uno studio di "follow-up" (6), a ~40% delle donne con GDM è stato diagnosticato il diabete entro 20

anni dalla gravidanza nella quale era stato diagnosticato il GDM. Dato che i criteri diagnostici utilizzati per il GDM non sono molto differenti da quelli utilizzati per la diagnosi di prediabete in donne non gravide (Tabella 3), non sorprende che molte donne con GDM abbiano una condizione di prediabete al termine della gravidanza. Alcune di loro svilupperanno diabete ed è possibile che queste donne lo avessero già prima della gravidanza, ma che non fosse stato diagnosticato. In una popolazione ispano-americana ad alto rischio, il 9% delle donne con GDM precedente aveva diabete di tipo 2 quando valutate a 5-8 settimane dal parto, mentre un altro 10% presentava un'alterata tolleranza al glucosio (65). Una revisione sistematica della letteratura ha rivelato che l'incidenza totale di diabete di tipo 2 dopo una gravidanza con GDM aumenta molto rapidamente durante i primi 5 anni dal parto e sembra stabilizzarsi dopo 10 anni (66). Per queste ragioni, sia ADA (36) che ACOG (34) raccomandano alle donne con GDM di sottoporsi a OGTT 75 g 2 ore durante il controllo alla 6<sup>a</sup> settimana dopo il parto. Sebbene la diagnosi di diabete possa essere effettuata anche misurando glicemia a digiuno o HbA<sub>1c</sub>, i dati della "National Health and Nutrition Examination Survey" raccolti dal 2005 al 2008 hanno dimostrato che solo il 31% degli adulti con glicemia a digiuno alterata [100-125 mg/dL (5,55-6,94 mmol/L)] presentava anche un'alterata tolleranza al glucosio [glucosio plasmatico a 2 ore dopo un OGTT 75 g, 140-199 mg/dL (7,77-11,05 mmol/L)] e solo il 58% degli adulti con tolleranza al glucosio alterata aveva anche una glicemia a digiuno alterata (67). Un valore di HbA<sub>1c</sub> >39 mmol/mol era presente solo nel 32% di coloro che avevano una glicemia a digiuno alterata e nel 32% di coloro che avevano una tolleranza al glucosio alterata. Uno studio condotto su donne in cui era stato precedentemente diagnosticato GDM, testate tra 6 settimane e 36 mesi dopo il parto, ha trovato che i valori di HbA<sub>1c</sub> erano solo moderatamente sensibili all'individuazione di un'anomala tolleranza al glucosio (68). Madri con una precedente diagnosi di GDM sono ancora presumibilmente in età fertile e una diagnosi di prediabete o diabete potrebbe essere importante per future gravidanze. L'OGTT è l'esame più sensibile per effettuare diagnosi di diabete e prediabete (67, 68). ADA raccomanda alle donne con una storia di GDM di sottoporsi allo screening per diabete e prediabete almeno ogni 3 anni per tutta la vita (1).

L'identificazione dei pazienti con prediabete permette di intervenire preventivamente per evitare lo sviluppo di diabete di tipo 2. Nel "Diabetes Prevention Program" (69), donne con precedente diagnosi di GDM e con una tolleranza al glucosio alterata, la cui glicemia a digiuno era tra 95 e 125 mg/dL (5,27-6,94 mmol/L), erano randomizzate al placebo, con uno sviluppo di diabete con un tasso del 15% annuo. Questo tasso di progressione era ridotto al 7,4% l'anno con un intervento radicale sullo stile di vita e al 7,8% l'anno con il trattamento con metformina.

### IMPLICAZIONI SANITARIE

Dato l'aumento della prevalenza del GDM, è giusto chiedersi che impatto esso possa avere in termini sanitari. Pertanto, è essenziale conoscere le risorse necessarie alla diagnosi e al trattamento e il relativo rapporto costo-beneficio. Un'analisi del rapporto costo-beneficio per la diagnosi e il trattamento di forme lievi di GDM [glicemia dopo due ore da OGTT 75 g pari a 140–199 mg/dL (7,77–11,05 mmol/L)] ha riportato che il costo incrementale di degenza e ambulatorio per il trattamento di una paziente con una forma lieve di GDM era di 539,85 dollari australiani e che le spese aggiuntive sostenute dalla famiglia della paziente erano pari a 65,21 dollari (70). Per ogni 100 casi di GDM identificati e trattati, 2,2 bambini in meno soffrivano di complicanze perinatali gravi (morte, distocia di spalla, fratture ossee e paralisi nervosa) e un bambino in meno moriva durante il periodo perinatale. Il costo incrementale per la prevenzione delle gravi complicanze perinatali era di 27.503 dollari. C'è ora una preoccupazione crescente che riguarda le nuove raccomandazioni IADPSG/ADA, che potrebbero far aumentare i costi sanitari senza apportare alcun reale beneficio alla popolazione (71). Uno studio randomizzato canadese (72) ha riportato che il costo diretto per paziente dello screening e della diagnosi di GDM sarebbe maggiore (108,38 dollari canadesi) utilizzando un approccio a uno "step" con i criteri WHO (16) rispetto a un protocollo a due "step", che utilizzi i criteri raccomandati dal NDDG (11) (OGTT 100 g con prelievi fino a tre ore) (91,61 dollari) o i criteri della "Canadian Diabetes Association" (73) (89,03 dollari). Purtroppo, in questo studio randomizzato non sono stati presi in considerazione i nuovi criteri IADPSG/ADA. La prevalenza del GDM era simile (3,6%-3,7%) in ciascuno dei tre gruppi. Assumendo che la prevalenza di GDM secondo i nuovi criteri ADA sia del 16%, il costo per caso di GDM diagnosticato diminuirebbe presumibilmente da 3010 a 677 dollari e quindi l'approccio raccomandato dall'ADA sarebbe notevolmente più costo-efficace dell'approccio a due "step". Per fare un confronto tra il non effettuare lo screening e il vigente approccio ACOG (13) e l'approccio di screening IADPSG/ADA (1) è stato utilizzato un modello di analisi decisionale (74). Rispetto al non effettuare lo screening, la strategia IADPSG/ADA aveva lo stesso rapporto costo-beneficio della vigente strategia ACOG solo se il trattamento includeva le cure post-parto, che riducono l'incidenza di diabete successivo. Ci si aspettano maggiori informazioni riguardanti le implicazioni sanitarie se e quando i nuovi criteri verranno utilizzati più diffusamente.

Indipendentemente dai criteri utilizzati, la prevalenza mondiale di GDM è in aumento e cresce parallelamente all'aumento della prevalenza di obesità e diabete di tipo 2. Sicuramente, questi cambiamenti incidono sul sistema sanitario. Si spera che vengano sviluppati approcci di diagnosi e trattamento più efficienti e scientifici per stare al passo con essi. L'obiettivo finale deve essere comunque la prevenzione.

### CONFLITTO DI INTERESSI

No authors declared any potential conflicts of interest.

### BIBLIOGRAFIA

1. ADA. Standards of medical care in diabetes - 2013. *Diabetes Care* 2013;36(suppl 1):s11–66.
2. O'Sullivan JB, Gellis SS, Dandrow RV, et al. The potential diabetic and her treatment in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1966;27:683–9.
3. Pettitt DJ, Bennett PH, Saad MF, et al. Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima Indian women: long-term effects on offspring. *Diabetes* 1991;40(suppl 2):126–30.
4. Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *Int J Gynecol Obstet* 2009;104:525–6.
5. Dabalkea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2007;30(suppl 2):S169–74.
6. Sutherland HW, Stowers JM, O'Sullivan JB. Subsequent morbidity among gestational diabetic women. In: Sutherland HW, Stowers JM, eds. *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*. New York: Churchill Livingstone, 1984:174–80.
7. Duncan JM. On puerperal diabetes. *Trans Obstet Soc Lond* 1882;24:256–85.
8. Jackson WPU. Studies in pre-diabetes. *Br Med J* 1952;3:690–6.
9. Carrington ER, Shuman CR, Reardon HS. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1957;9:664–9.
10. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278–85.
11. NDDG. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039–57.
12. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768–73.
13. ACOG. Committee opinion no. 504: screening and diagnosis of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2011;118:751–3.
14. Sacks DA, Abu-Fadil S, Greenspoon JS, et al. Do the current standards for glucose tolerance testing in pregnancy represent a valid conversion of O'Sullivan's original criteria? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:638–41.
15. Cutchie WA, Cheung NW, Simmons D. Comparison of international and New Zealand guidelines for the care of pregnant women with Diabetes. *Diabet Med* 2006;23:460–8.
16. WHO. About diabetes. [http://www.who.int/diabetes/action\\_online/basics/en/index1.html](http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index1.html)
17. Schneider S, Bock C, Wetzel M, et al. The prevalence of gestational diabetes in advanced countries. *J Perinat Med* 2012;40:511–20.
18. Bardenheier BH, Elixhauser A, Imperatore G, et al. Variation in prevalence of gestational diabetes among hospital discharges for obstetric delivery across 23 states in the United States. *Diabetes Care* 2013;36:1209–14.
19. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991–2002.
20. Pedersen J. Pathogenesis of the characteristic features of

- newborn infants of diabetic women. In: The pregnant diabetic and her newborn; problems and management. Baltimore: Williams & Wilkins Co., 1967:128–37.
21. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. IADPSG recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676–81.
  22. Coustan DR. Point: the American Diabetes Association and the International Association of Diabetes and Pregnancy study groups recommendations for diagnosing gestational diabetes should be used worldwide. *Clin Chem* 2012;58:1094–7.
  23. Blackwell SC. Counterpoint: enough evidence to treat? The American College of Obstetricians and Gynecologists guidelines. *Clin Chem* 2012;58:1098–100.
  24. ADA. Diabetes statistics. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics>
  25. ADA. National diabetes fact sheet, 2011. <http://www.diabetes.org/in-my-community/local-offices/miami-florida/assets/files/national-diabetes-fact-sheet.pdf>
  26. Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG, et al. The biology of abnormal fetal growth and development. In: Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG, eds. *Diabetes in women*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:159–67.
  27. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477–86.
  28. 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.
  29. ACOG. Fetal macrosomia. 2000. ACOG practice bulletin no. 22. Available from: [http://www.acog.org/Resources\\_And\\_Publications](http://www.acog.org/Resources_And_Publications).
  30. Coustan DR, Carpenter MW, O'Sullivan PS, et al. Gestational diabetes: predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1139–44.
  31. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, et al. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:751–6.
  32. Lewis SB, Wallin JD, Kuzuya H, et al. Circadian variation of serum glucose, C-peptide immunoreactivity and free insulin in normal and insulin-treated diabetic pregnant subjects. *Diabetologia* 1976;12:343–50.
  33. Karlsson K, Kjellmer I. The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood glucose level. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:213–20.
  34. ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces technical bulletin number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001;98:525–38.
  35. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333:1237–41.
  36. ADA. Gestational diabetes mellitus [Position statement]. *Diabetes Care* 2004;27(suppl 1):S88–90.
  37. IOM of the National Academies. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. <http://iom.edu/Reports/2009/Weight-Gain-During-Pregnancy-Reexamining-the-Guidelines.aspx>
  38. Dornhorst A, Nicholls JSD, Probst F, et al. Calorie restriction for treatment of gestational diabetes. *Diabetes* 1991;40(suppl 2):161–4.
  39. Knopp RH, Magee MS, Raisys V, et al. Hypocaloric diets and ketogenesis in the management of obese gestational diabetic women. *J Am Coll Nutr* 1991;10:649–67.
  40. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, et al. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. *N Engl J Med* 1991;325:911–6.
  41. Rizzo TA, Dooley SL, Metzger BE, et al. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1753–8.
  42. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134–8.
  43. Nicholson W, Baptiste-Roberts K. Oral hypoglycaemic agents during pregnancy: the evidence for effectiveness and safety. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:51–63.
  44. Elliott BD, Langer O, Schenker S, et al. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:807–12.
  45. Hebert MF, Ma X, Naraharisetti SB, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:607–14.
  46. Lau C, Roger JM, Desai M, et al. Fetal programming of adult disease: implications for prenatal care. *Obstet Gynecol* 2011;117:978–85.
  47. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003–15.
  48. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, et al. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83:1575–8.
  49. Zárate A, Ochoa R, Hernández M, et al. Effectiveness of acarbose in the control of glucose tolerance worsening in pregnancy. *Ginecol Obstet Mex* 2000;68:42–5.
  50. deVeciana M, Trail PA, Lau TK, et al. A comparison of oral acarbose and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2002;99(suppl):5S.
  51. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, et al. The metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1422–6.
  52. McCance DR, Damm P, Mathiesen ER, et al. Evaluation of insulin antibodies and placental transfer of insulin aspart in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008;51:2141–3.
  53. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2012–7.
  54. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, et al. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care* 2010;33:29–33.
  55. Lepercq J, Lin J, Hall GC, et al. Meta-analysis of maternal and neonatal outcomes associated with the use of insulin glargine versus NPH insulin during pregnancy. *Obstet Gynecol Int* 2012;649070.
  56. Pollex E, Moretti ME, Koren G, et al. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2011;45:9–16.
  57. Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001;24:1904–10.
  58. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, et al. Use of fetal

- ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994;17:275-83.
59. Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, et al. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 2011;118:323-33.
  60. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, et al. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:309.e1-7.
  61. Tita AT, Landon MB, Spong CY, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 2009;360:111-20.
  62. Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 1985;66:762-8.
  63. Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, et al. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA* 1996;276:1480-6.
  64. Naylor CD, Sermer M, Chen E, et al. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators. *JAMA* 1996;275:1165-70.
  65. Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, et al. Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:93-8.
  66. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1862-8.
  67. James C, Bullard KM, Rolka DB, et al. Implications of alternative definitions of prediabetes for prevalence in US adults. *Diabetes Care* 2011;34:387-91.
  68. Kim C, Herman WH, Cheung NW, et al. Comparison of hemoglobin A1c with fasting plasma glucose and 2-h postchallenge glucose for risk stratification among women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:1949-51.
  69. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endo Metab* 2008;93:4774-9.
  70. Moss JR, Crowther CA, Hiller JE, et al; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women Group. Costs and consequences of treatment for mild gestational diabetes mellitus: evaluation from the ACHOIS randomized trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007;7:27.
  71. Langer O, Umans JG, Miodovnik M. Perspectives on the proposed gestational diabetes mellitus diagnostic criteria. *Obstet Gynecol* 2013;121:177-82.
  72. Meltzer SJ, Snyder J, Penrod JR, et al. Gestational diabetes mellitus screening and diagnosis: a prospective randomised controlled trial comparing costs of one-step and two-step methods. *BJOG* 2010;117:407-15.
  73. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32:S1-201.
  74. Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, et al. Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? *Diabetes Care* 2012;35:529-35.