

## Screening e diagnosi del diabete gestazionale

**Annunziata Lapolla, Maria Grazia Dalfrà**

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università degli Studi di Padova

### ABSTRACT

**Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus.** Gestational diabetes is a pathology which has shown an increasing frequency during the last years and, if not treated, may still have adverse fetal and maternal outcomes. This condition has therefore to be diagnosed in time and properly treated, although actually the screening and diagnosis procedures of the disease are not univocal. Waiting for the results of the current studies, that will give definite answers to the still open questions, the Study Group on Diabetes and Pregnancy of the SID chooses not to modify the screening and diagnosis criteria of gestational diabetes, which are reported in this paper.

### INTRODUZIONE

Il Diabete Gestazionale (GDM), è una condizione di "intolleranza ai carboidrati, di gravità variabile, ad esordio o primo riconoscimento nel corso della gravidanza, indipendentemente dal tipo di trattamento e dal fatto che la condizione possa persistere dopo il parto".

Questa patologia complica la gravidanza con una frequenza che varia dall'1 al 14%; questa variabilità è legata ai diversi criteri diagnostici utilizzati ed alle diverse popolazioni valutate<sup>1,2</sup>. Recentemente, inoltre, è stato segnalato un aumento della frequenza di Diabete Gestazionale dal 2.8% al 8.8%, nel corso degli ultimi 20 anni, nei paesi in via di sviluppo e soprattutto nelle popolazioni immigrate da paesi sottosviluppati a paesi ricchi<sup>3</sup>.

Dal punto di vista eziopatogenetico il GDM è considerato, come il diabete di tipo 2, un insieme di condizioni morbose con momenti patogenetici diversi<sup>4</sup>; infatti, raramente il GDM è il momento dell'esordio di un diabete tipo 1, come dimostrato dalla frequenza piuttosto bassa, anche se variabile a seconda delle varie casistiche esaminate, dei markers immunologici predittivi di diabete tipo 1, quali gli ICA, gli IAAs gli anti GAD<sup>5,6</sup>. Più frequentemente, invece, il GDM è caratterizzato da una ridotta secrezione di insulina accompagnata da un aumento dell'insulino-resistenza periferica, due condizioni tipiche del diabete tipo 2<sup>7,8</sup>. Nelle pazienti con Diabete Gestazionale la secrezione insulinica non è in grado di compensare l'insulinoresistenza caratteristica della gravidanza; la perdita della prima fase di secrezione insulinica determina, in queste pazienti, iperglicemia postprandiale, mentre la ridotta soppressione della produzione epatica di glucosio è responsabile dell'iperglicemia a digiuno<sup>9</sup>.

La ridotta azione dell'insulina, nella gravida con GDM, determina un eccessivo incremento nel sangue di nutrienti, quali il glucosio, i lipidi, gli aminoacidi, che passando attraverso la placenta (passaggio facilitato dalle loro concentrazioni più basse nel feto) determinano un iperinsulinismo in grado di favorire, a sua volta, un

aumento del tessuto adiposo con organomegalia e macrosomia.

I meccanismi fisiopatologici che determinano il Diabete Gestazionale danno ragione dell'elevata frequenza di sviluppo di diabete tipo 2 dopo il parto.

In questo contesto, recentemente, Kim e coll hanno verificato la relazione tra GDM e diabete di tipo 2 analizzando gli studi presenti su PubMed dal 1965 al 2001<sup>10</sup>. Da tale analisi emerge come vi sia una grossa variabilità nell'incidenza cumulativa di diabete di tipo 2, nelle donne con precedente GDM, e questo è dovuto alla diversa lunghezza del follow-up considerato nei vari studi, ai differenti criteri utilizzati per la diagnosi di malattia, alla diversa etnia delle popolazioni esaminate.

Il tasso di progressione della incidenza di diabete, nelle pazienti con pregresso GDM, aumenta soprattutto nei primi 5 anni dopo il parto e poi presenta un andamento a plateau, con una frequenza cumulativa che varia dal 2.6 al 70% in studi di follow-up tra 6 settimane e 28 anni. Sulla base di tali riscontri gli autori concludono che, nonostante lo screening universale per il GDM non sia eseguito ovunque, le conoscenze attuali relative alla possibile prevenzione del diabete di tipo 2 inducono a promuovere tale screening.

Occorre sottolineare, inoltre, che oltre che un'aumentata frequenza di sviluppo di diabete di tipo 2, le pazienti con pregresso GDM presentano anche un maggior rischio di sviluppo di ipertensione, iperlipemia e sindrome plurimetabolica, condizione quest'ultima da non sottovalutare visto il maggior rischio di malattia cardiovascolare cui si associa<sup>11,12</sup>. Se però l'associazione Diabete Gestazionale sviluppo di diabete di tipo 2 è ben validata, recentemente l'associazione Diabete Gestazionale - aumento delle complicanze a breve termine della madre e del nato, quali la macrosomia, la distocia di spalla, la Sindrome da Distress Respiratorio, l'ipoglicemia, l'iperbilirubinemia, la policitemia, l'ipocalcemia nonché la preeclampsia, è stata messa in dubbio.

In questo contesto la US Preventive Services Task Force ha preso in considerazione gli articoli sullo scree-

ning del GDM pubblicati su PubMed dal 1994 al 2002<sup>13</sup>; dall'analisi degli articoli emerge come non vi siano studi randomizzati e controllati che mettano in evidenza un reale beneficio derivante dallo screening del GDM. Anche se la terapia insulinica riduce la frequenza di macrosomia nelle donne affette da GDM con gradi severi di iperglicemia, non vi è evidenza che ci sia un reale beneficio conseguente al trattamento delle pazienti con GDM che mostrano gradi lievi di iperglicemia, che sono la maggior parte. La US Preventive Services Task Force conclude che è necessario ed urgente la messa a punto di uno studio randomizzato e controllato per verificare la reale importanza di screenare e diagnosticare il Diabete Gestazionale.

Per definire il Diabete Gestazionale una reale entità clinica è necessario che vi siano la evidenza di una deviazione dalla normale fisiologia, la dimostrazione che essa determina in gravidanza outcome avversi, la verifica, infine, che il trattamento di tale patologia è in grado di ridurre tali eventi avversi. A questi quesiti in gran parte rispondono Langer e coll in un recente studio che ha valutato l'outcome materno e fetale in 555 pazienti con GDM non trattate, 1110 pazienti con GDM trattate, con terapia dietetica ed insulinica quando necessario, e 110 gravide non diabetiche scelte come controlli<sup>14</sup>. Prendendo in considerazione un "indice totale" di outcome neonatale, che comprende la mortalità neonatale, la macrosomia, l'ipoglicemia, l'iperbilirubinemia, la policitemia, un "outcome totale negativo" è stato evidenziato nel 59% delle GDM non trattate, nel 18% delle GDM trattate e nel 11% dei controlli non diabetici.

Sulla base di tali risultati gli autori concludono che il Diabete Gestazionale non sottoposto a trattamento si accompagna ad una aumentata morbilità fetale, morbilità che può essere drasticamente ridotta se tale condizione viene seguita a trattata adeguatamente.

In questo contesto bisogna sottolineare che lo studio che sicuramente darà una risposta definitiva a tali quesiti è l'HAPO Study (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes)<sup>15</sup>, uno studio multicentrico che coinvolgerà 25.000 gravide di varie etnie. Gli endpoints di tale studio sono quelli di rilevare la relazione tra iperglicemia materna e frequenza di taglio cesareo, macrosomia, iperinsulinemia fetale, morbilità neonatale (distocia di spalla, ipoglicemia, policitemia, iperbilirubinemia, di stress respiratorio). È auspicabile quindi che nel giro di 2-3 anni siano disponibili i risultati finali dello studio che sicuramente stabilirà a livello internazionale quale è il livello di iperglicemia materna associato ad un rischio misurabile per il feto; a quale livello di iperglicemia materna si deve intervenire per ridurre la morbilità materna e fetale, quale è il range di normalità da tenere in considerazione per la curva da carico orale di glucosio con 75 grammi di zucchero, la possibilità di utilizzare l'OGTT con 75 g per la diagnosi in un'unica fase del GDM.

## SCREENING DEL GDM

I presupposti per lo screening di una condizione morbosa sono stati codificati sin dal 1975 da Sackett<sup>16</sup> e

sono i seguenti: la malattia deve costituire un importante problema sanitario per prevalenza nella popolazione generale. È necessaria una buona conoscenza della storia naturale della malattia, che deve risultare associata a rilevante morbilità, immediata ed a distanza. Deve essere disponibile un test diagnostico codificato, affidabile, e riproducibile considerato il "Gold Standard". Alla diagnosi deve poter seguire una terapia efficace nel prevenire o contenere gli effetti della malattia. Il test di screening deve avere sensibilità e specificità, rapidità e semplicità di esecuzione, costo contenuto. Deve essere previsto, infine, un rapporto costo/benefici favorevole.

In questo contesto, la considerazione che la presenza di fattori di rischio per lo sviluppo di GDM consente di sottoporre ad un programma diagnostico per tale malattia solo il 50% delle gravide e la consapevolezza della necessità di una diagnosi precoce di una patologia con importanti conseguenze per la madre ed il nato, hanno fatto sì che il "Second International Workshop Conference on Gestational Diabetes" decidesse di consigliare di sottoporre a screening per il GDM tutte le donne gravide, indipendentemente dalla presenza o meno di fattori di rischio per tale patologia, alla 24a - 28a settimana di gravidanza, (*screening universale*)<sup>17</sup>. Quale test di screening la Consensus consigliava il "minicarico di glucosio", che consiste nella somministrazione di 50 g di glucosio e nella valutazione della glicemia plasmatica un'ora dopo. Il test viene considerato positivo quando la glicemia è  $< 0 = a 140$  mg/dL; la positività del test è una indicazione ad eseguire un test diagnostico, costituito in tal caso dalla curva da carico orale di glucosio (OGTT).

Il Gruppo di Studio SID Diabete e Gravidanza, per consentire una diagnosi più precoce, in accordo con altri autori, ha consigliato l'anticipazione dello screening alla 14a - 16a settimana di gravidanza in presenza di fattori di rischio per GDM (Tab. 1)<sup>18,19</sup>.

Recentemente il gruppo di esperti dell'ADA, che ha proposto i nuovi criteri di classificazione e diagnosi del diabete ha proposto anche nuove indicazioni all'esecuzione dello screening<sup>20</sup>. Su tali indicazioni si è allineata anche la "Fourth Consensus Conference on GDM"<sup>21</sup>, che ha distinto le gravide in pazienti a *rischio basso*, *medio* ed *elevato* (Tab. 2).

Secondo tali esperti nelle gravide che presentino età  $< 25$  anni, peso corporeo normale, assenza di familiarità per diabete, e che non appartengano a gruppi etnici ad alta prevalenza di diabete, non è necessario eseguire lo screening per la bassa prevalenza in esse di GDM.

Le gravide ad *elevato rischio*, quelle cioè che presentano marcata obesità, familiarità di primo grado per diabete, pregresso GDM, o IGT, glicosuria, devono essere sottoposte a screening il più precocemente possibile; lo screening se negativo, andrà poi ripetuto alla 24<sup>ma</sup> - 28<sup>ma</sup> settimana di gravidanza.

Le pazienti a *rischio medio*, quelle in cui manca almeno una delle caratteristiche che identificano il basso rischio ma non rientrano nelle classi ad alto rischio, devono essere sottoposte a screening alla 24<sup>ma</sup> - 28<sup>ma</sup> settimana di gravidanza. Le etnie considerate a rischio sono quelle che presentano una elevata prevalenza di

**Tabella 1**

*Fattori di rischio per Diabete Gestazionale (Linee guida SID)*

Anamnestici Maggiori 1 solo criterio	Anamnestici Minori Almeno 2 criteri	Attuali 1 solo criterio
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pregresso GDM o IGT</li> <li>• Familiarità di 1° grado per diabete</li> <li>• Età &gt;30 anni</li> <li>• Obesità (BMI&gt;28)</li> <li>• Pregressa macrosomia (&gt;4kg) o LGA (&gt;90°C)</li> <li>• Mortalità perinatale da causa ignota</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sovrappeso</li> <li>• Ipertensione arteriosa</li> <li>• Due o più aborti</li> <li>• Polioidramnios</li> <li>• Gestosi</li> <li>• Elevata parità</li> <li>• Parti pre-termine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incremento ponderale &gt;1,2 kg nel 1° trimestre e/o 400 g/settimana nel 2°-3° trimestre</li> <li>• Ricorrente glicosuria a digiuno</li> <li>• Polioidramnios</li> <li>• Crescita fetale accelerata e disomorfica</li> </ul>

**Tabella 2**

*Criteri ADA per la valutazione del grado di rischio per GDM*

Basso rischio Screening non indicato	Medio Screening fra 24 <sup>ma</sup> -28 <sup>ma</sup> s.g.	Alto Screening appena possibile
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Appartenenza a gruppo etnico con bassa prevalenza GDM</li> <li>• Familiarità negativa per diabete mellito</li> <li>• Anamnesi ostetrica priva di esiti sfavorevoli</li> <li>• Nessun precedente di anormale tolleranza al glucosio</li> <li>• Età inferiore a 25 aa</li> <li>• Normopeso</li> </ul>	<p>Caratteristiche intermedie tra basso e alto rischio</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Familiarità positiva per diabete in parenti di 1° grado</li> <li>• Pregresso riscontro di intolleranza glucidica</li> <li>• Macrosomia in gravidanze precedenti</li> <li>• Obesità</li> <li>• Glicosuria marcata nella gravidanza in corso</li> </ul>

diabete di tipo 2 e cioè quelle latino-americana, africana, americana (nativi), Sud-Est asiatica, australiana (indigena), isole del Pacifico.

Dopo il IV Workshop una serie di punti sono stati messi in discussione in relazione allo screening del GDM, tra i quali l'estensione dello screening, la definizione del cut-off più adeguato per il test di screening, il possibile utilizzo di metodi alternativi al minicarico di glucosio, il possibile utilizzo dei glucometri nella procedura di screening.

Per quanto riguarda l'estensione dello screening, Moses e coll<sup>22</sup> hanno valutato la prevalenza di GDM tra le gravide considerate a basso rischio dall'ADA ed hanno evidenziato come in esse la prevalenza del GDM è del 2.8% non sottovalutabile, e che tali gravide hanno gli stessi outcomes delle altre GDM.

Lo screening, secondo le raccomandazioni della Consensus Conference<sup>21</sup>, può essere eseguito indipendentemente dai pasti; dobbiamo però sottolineare che il pasto determina un'iperinsulinemia che riduce il livello della glicemia, perciò in tal caso il valore soglia del test è di 130 mg/dL<sup>23</sup>. In considerazione, quindi, di tale variabilità è consigliabile comunque l'esecuzione del test a digiuno tenendo come valore soglia di glicemia i 140 mg/dL.

Sul valore soglia studi di Bonomo et al<sup>24</sup> segnalano il possibile uso di cut-off differenziati in funzione del livello di alterazione diagnostica che si vuole identificare Diabete Gestazionale o alterazioni minori della tolleranza ai carboidrati.

Su tale problema, comunque, la "Fourth Consensus Conference on Gestational Diabetes"<sup>21</sup> si è espressa a favore dei 140 mg/dL; tale valore presenta una specificità del 87% ed una sensibilità del 79% che sono da considerarsi più che accettabili per un test di screening.

Sulla possibilità di utilizzare i fattori di rischio anamnestici come metodo di screening, recentemente alcuni autori hanno proposto un modello basato su 5 indicatori di rischio (familiarità per diabete, pregressa macrosomia, pregresso GDM, BMI: pregravidico >27, glicosuria)<sup>25</sup>, la sensibilità del test dell'80.6% è simile a quella del minicarico di glucosio, purtroppo la specificità è bassa, cioè pari al 64.5%.

Diversi cut-off sono stati proposti nel considerare la glicemia a digiuno quale test di screening, ma come evidente dalla tabella 3 vi è una grande variabilità nei livelli di sensibilità e specificità dovuti alle differenti popolazioni valutate, ai differenti metodi di analisi utilizzati<sup>26-29</sup>.

Anche la possibilità di utilizzare il dosaggio

**Tabella 3***Glicemia a digiuno utilizzata quale metodo di screening del GDM*

Autore	Cut-off mmol/l (mg/dl)	Sensibilità (%)	Specificità (%)
Agarwal (2000)	5.3 (95.4)	79	91
Atilano (1999)	5.8 (104.4)	20.2	99.7
Perrucchini (1999)	4.8 (86.4)	81	76
Reichelt (1998)	4.9 (88.2)	88	78

dell'HbA1c quale test di screening è stata recentemente rivalutata, considerando quale soglia diagnostica un valore di HbA1c > o = a 5,5%; la sensibilità è risultata del 72.8% e la specificità del 66%, più basse di quelle del minicarico di glucosio<sup>30</sup>.

Infine, i glucometri vengono periodicamente riproposti a tale proposito perché permettono di avere un risultato immediato, a costo minore, con possibilità di abbreviare il successivo percorso diagnostico. Nonostante il miglioramento delle prestazioni diagnostiche ottenute con l'evoluzione tecnologica di tali strumenti<sup>31</sup>, essi mostrano ancora una variabilità non compatibile con il loro utilizzo nelle procedure di screening né in quelle di diagnosi ed attualmente non sono approvati per tale utilizzo dalle società nazionale ed internazionali.

La positività del test di screening è indicazione all'esecuzione di un test diagnostico costituito, in questo caso, dalla curva da carico orale di glucosio.

## DIAGNOSI DEL GDM

La diagnosi del GDM ancora oggi è un argomento controverso; nonostante 4 workshop internazionali e prese di posizioni più o meno ufficiali da parte delle varie società scientifiche internazionali, non vi è ancora univocità nelle indicazioni riguardanti l'utilizzo della curva da carico orale di glucosio con 100 g (secondo O'Sullivan) o con 75 g (secondo l'OMS).

O'Sullivan e coll<sup>32</sup> hanno valutato 752 donne, non selezionate, sottoposte ad OGTT con 100 grammi di glucosio e determinazione della glicemia su sangue intero ogni ora per tre ore. I limiti diagnostici sono stati stabiliti utilizzando il criterio statistico delle 2 deviazioni standard oltre la media, sulla base del loro valore predittivo nei confronti di una successiva comparsa di diabete nella madre. La diagnosi di GDM è stata stabilita sulla base della presenza di due valori uguali o superiori al livello soglia. La prevalenza del GDM, con tali criteri, è risultata del 2%.

Dobbiamo sottolineare che la validazione di questi criteri diagnostici è stata fatta sulla base della successiva evoluzione della madre verso un diabete e non sull'esito negativo ostetrico e/o perinatale della gravidanza.

Questi criteri sono stati adottati nel 1978 dall'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)<sup>33</sup> e poi dal NDDG<sup>34</sup>. In tale occasione è stata apportata una modifica ai limiti diagnostici, infatti in considerazione del passaggio della determinazione della glicemia su sangue intero a quello su plasma,

i singoli cut-off sono stati aumentati del 15%.

Una successiva modifica è stata poi apportata da Carpenter e Coustan<sup>35</sup>, che in considerazione del passaggio dal metodo di Somogy-Nelson ai metodi enzimatici più specifici per la misura della glicemia, hanno operato una riduzione di 5 mg/dL ai valori di riferimento dell'OGTT. Questi criteri, sicuramente metodologicamente più corretti, sono stati adottati dalla SID già dal 1994<sup>36</sup>; tuttavia sino a poco tempo fa sia l'ACOG sia l'ADA sia altre importanti istituzioni scientifiche internazionali hanno continuato ad adottare i criteri del NDDG.

In questo contesto, la Fourth International Consensus Conference on GDM<sup>21</sup> ha tentato di omologare i test utilizzati per la diagnosi del GDM ribadendo la necessità di utilizzare quale test diagnostico l'OGTT con 100 grammi di glucosio (Tab. 4), interpretato secondo i criteri di Carpenter e Coustan (Tab. 5)<sup>35</sup>.

L'adozione dei nuovi criteri diagnostici, meno elevati e più restrittivi, determina una maggiore prevalenza di GDM, prevalenza che in due studi eseguiti su casistiche molto ampie, è stata calcolata intorno al 5%<sup>37,38</sup>.

Anche sull'approccio da adottare per la diagnosi del GDM, in due fasi con minicarico di glucosio ed OGTT, o in unica fase con solo OGTT, non vi è consenso; infatti, mentre l'ADA e l'ACOG consigliano il procedimento in due fasi, l'OMS già nel 1985 ha proposto di utilizzare un unico test cioè l'OGTT con 75 grammi di glucosio, con prelievi a digiuno e dopo 2 ore, interpretato secondo i criteri utilizzati nella popolazione generale<sup>39</sup>.

Questa posizione è stata ribadita anche recentemente, recependo, però i nuovi livelli diagnostici a digiuno, proposti dall'Expert Committee dell'ADA<sup>20</sup>. Adottando questo criterio, un valore di glicemia 2 ore dopo OGTT superiore o uguale a 140 mg/dL è diagnostico per IGT in gravidanza, condizione che andrebbe trattata come il GDM.

Il limite dell'adozione di questi criteri sta nella non validazione del test in gravidanza; inoltre, con gli stessi si ha un netto incremento della frequenza di GDM, come dimostrato da alcuni studi<sup>40,41</sup>.

L'adozione dei criteri di Carpenter e Coustan non prevede di considerare la condizione di IGT in gravidanza, tuttavia una serie di studi ha messo in evidenza come le pazienti affette da alterazioni minori della tolleranza ai carboidrati (un solo valore dell'OGTT alterato) presentano una frequenza di morbilità materna e fetale (macrosomia, taglio cesareo) più elevata rispetto alle gravidie normali<sup>42,43</sup>.

Perciò sarebbe utile, come suggerito da Ramus e

**Tabella 4**

Modalità di esecuzione dell'OGTT (100 g e 75 g)

Dieta	Almeno 150 g carboidrati/die per 3gg
Orario	Al mattino dopo 8-14 ore di digiuno
Carico	75 g o 100 g glucosio disciolti in acqua 400 ml, da ingerire in 5'
Prelievo	Venoso basale, poi ogni ora per 2-3 ore
Dosaggio	Su plasma con metodo enzimatico
Comportamento	Durante il test posizione seduta, non fumare

**Tabella 5**

Criteri diagnostici secondo le raccomandazioni ADA per l'OGTT in gravidanza con 100 g e 75 g di glucosio

mg/dl plasma venoso	OGTT 100 g	OGTT 75g
0'	95	95
1h	180	180
2h	155	155
3h	140	-

Diagnosi GDM: 2 o più valori > a quelli indicati

Kitzmiller<sup>44</sup>, monitorare tali pazienti e ripetere l'OGTT dopo 4 settimane, per valutare l'eventuale evoluzione verso il GDM.

In questo contesto la Fourth International Consensus Conference on GDM<sup>21</sup> ha cercato una posizione di intermediazione indicando la possibilità di utilizzare l'OGTT con 75 g di glucosio e prelievi ogni ora per due ore, come per il soggetto non in gravidanza, ma, in considerazione del fatto che i livelli soglia dell'OGTT con 75 g non sono stati validati, la Consensus consiglia di usare anche per l'OGTT con 75 g gli stessi livelli soglia dell'OGTT con 100 g. Infine, la Consensus ha indicato la possibilità di utilizzare sia un procedimento in due fasi, minicarico più OGTT, sia un procedimento in fase unica che prevede l'esecuzione del solo OGTT.

Le ultime raccomandazioni dell'ADA<sup>45</sup> e dell'ACOG<sup>46</sup> sono allineate su questa posizione, in particolare, tenendo conto della presenza di fattori di rischio, essa consiglia l'esecuzione dell'OGTT, senza il preventivo screening, nelle pazienti a rischio elevato e che appartengano a popolazioni con alto rischio di diabete, e l'esecuzione dello screening seguito, in caso di positività dello stesso, da un OGTT con 100 g di glucosio interpretato secondo i criteri di Carpenter e Coustan, in tutti gli altri casi.

In alternativa è possibile usare l'OGTT con 75 g di glucosio, tuttavia bisogna tener presente che tale prassi non è ancora validata.

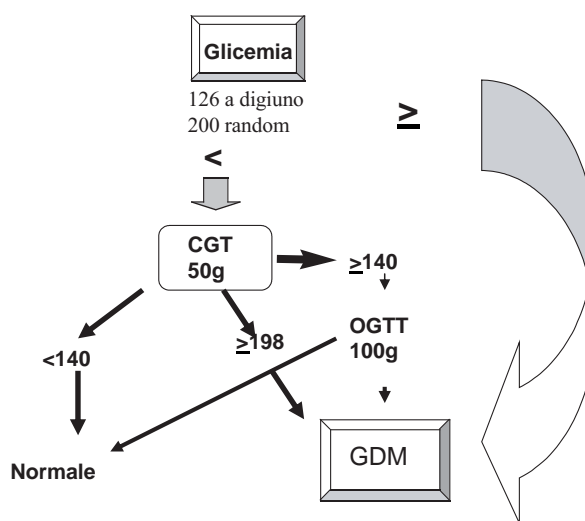
Come ribadito anche dall'ADA<sup>45</sup>, il riscontro, anche nella donna in gravidanza, di una glicemia plasmatica a digiuno > o = a 126 mg/dL e/o di una glicemia plasmatica non a digiuno > o = a 200 mg/dL, se confermate in una successiva occasione, permettono già di fare diagnosi di diabete, senza ricorrere a test di screening e di diagnosi.

Una serie di studi hanno poi indicato la possibilità di riconoscere un risultato del minicarico di glucosio da considerare diagnostico di GDM. Carpenter e Coustan hanno individuato la soglia dei 182 mg/dL superata la quale l'OGTT risultava positivo nel 95% dei casi. Anche su questo punto manca un consenso internazionale; in attesa di dati validati, comunque è giustificata una soglia di sicurezza diagnostica, quale quella individuata da Ramus e Kitzmiller<sup>44</sup> di 198 mg/dL.

Il Gruppo di Studio Diabete e Gravidanza della SID, in attesa dei risultati dell'HAPO Study, si è allineato su una posizione per così dire *conservativa* consigliando perciò di continuare ad eseguire lo *screening universale*, utilizzando il procedimento in due fasi.

Lo screening con minicarico di glucosio da eseguirsi a digiuno va fatto perciò a tutte le gravide tra la 24<sup>ma</sup> e la 28<sup>ma</sup> settimana di gravidanza, se la donna non è a rischio, ed al più presto se presenta fattori di rischio per GDM; il cut off da considerare è 140 mg/dL.

Il test diagnostico da utilizzare è l'OGTT con 100 g di glucosio interpretato secondo i criteri di Carpenter e Coustan, come evidenziato nella figura 1.



**Figura 1**  
Screening e diagnosi del GDM (Linee guida SID; i valori di glicemia sono in mg/dL).

Fra la 24<sup>a</sup> e la 28<sup>a</sup> settimana od appena possibile in presenza di fattori di rischio

## CONCLUSIONI

Da quanto su esposto emerge come persiste nel campo dello screening e della diagnosi del Diabete Gestazionale una situazione di non univocità. In attesa di risultati degli studi in corso, che consentiranno di operare scelte chiare sulle questioni ancora in sospeso, il Gruppo di Studio Diabete e Gravidanza della SID ritiene di non modificare, per il momento, i criteri di screening e diagnosi del GDM, criteri riassunti appunto nella figura 1.

## BIBLIOGRAFIA

- King H. Epidemiology of glucose intolerance and Gestational Diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 1998; 21(suppl 2):B9-B13.
- Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, Di Cianni G. Epidemiology of diabetes in pregnancy: a review of italian data. *Diab Nutr Metab* 2004;17:358-367.
- Betscher NA, Wein P, Sheedy MT, Steffler B. Identification and treatment of women with hyperglycemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perinatal mortality rates. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1996;36:239-247.
- Khul C. Etiology and pathogenesis of Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(suppl 2):B19-B26.
- Mauricio D, de Leiva A. Autoimmune gestational diabetes mellitus: a distinct clinical entity? *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:422-428.
- Lapolla A, Betterle C, Sanzari M et al. An immunological and genetic study of patients with gestational diabetes. *Acta Diabetol* 1996; 33:139-144.
- Pendergrass M, Fazioni M, De Fronzo R A. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus: same disease, another name? *Diab Rev* 1995;3:566-581.
- Buchanan TA, Catalano PM. The pathogenesis of GDM: implications for diabetes after pregnancy. *Diab Rev* 1995;3:584-601.
- Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diab Met Res Rev*, 2003;19:259-70.
- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1862-1868.
- Dalfrà MG, Lapolla A, Masin M, Giglia G, Dalla Barba B, Toniato R, Fedele D. Antepartum and early post-partum predictors of type 2 diabetes development in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2001;27:675-680.
- Verma A, Boney C, Tucher R, Vohr B. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *JCEM* 2002;87:3327-35.
- Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Service Task Force. *Obstet & Gynecol* 2003;101:380-392.
- Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EMJ. Gestational diabetes: the consequence of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:989-997.
- Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study. NIH multinational study protocol. ORSPH Award 15466, 1999.
- Sackett DL, Holland WW. Controversy in the detection of disease. *Lancet* 1975;23:357-359.
- Proceedings of the Second International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1985;34(suppl 2):1-30.
- Società Italiana di Diabetologia. Criteri diagnostici ed orientamenti terapeutici nel diabete gestazionale: linee guida. *Il Diabete* 1996;8:88-94.
- Gruppo di Studio SID Diabete e Gravidanza. Diabete Gestazionale: aspetti critici dello screening e della diagnosi. *Il Diabete* 2000;12:309-319.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197.
- American Diabetes Association. Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(suppl 2):B1-B167.
- Moses R G, Moses J, Davis WS. Gestational Diabetes: do lean young caucasian women need to be tested? *Diabetes Care* 1998;21:1803-1806.
- Lewis GF, McNally C, Blackman JD, Polonsky KS, Barron WM. Prior feeding alters the response to the 50 g glucose challenge test in pregnancy. *Diabetes Care* 1993;16:1551-6.
- Bonomo M, Gandini ML, Mastropasqua A, Begher C, Valentini U, Faden D, Morabito A. Which cutoff level should be used in screening for glucose intolerance in pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:179-85.
- Molsted-Pedersen J, Beck-Nielsen H, Westergaard JG, Ovesen P, Damm P. Screening for gestational diabetes mellitus by a model based on risk indicators: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1383-1388.
- Agarwal MM, Hughes PF, Punnose J, Ezimokhai M. Fasting plasma glucose as a screening test for gestational diabetes in a multi-ethnic, high-risk population. *Diabetic Med* 2000;17:720-726.
- Atilano LC, Lee-Parriz A, Lieberman E, Choen AP, Barbieri RL. Alternative methods of diagnosing gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1158-1161.
- Perucchini D, Fischer U, Spinass GA, Huch R, Huch A, Lehman R. Using fasting plasma glucose concentration to screen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study. *BMJ* 1999;319:798-799.
- Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI. Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) Working Group. *Diabetes Care* 1998;21:1246-1249.
- Agarwal MM, Hughes PF, Punnose J, Ezimokhai M, Thomas M. Gestational diabetes screening of a multiethnic, high-risk population using glycated proteins. *Diab Res Clin Pract* 2001;51:67-73.
- Buhling KJ, Henrich W, Kjos SL, Siebert G, Starr E, Dreweck C, Stein U, Dudenhausen JW. Comparison of point-of-care-testing glucose meters with standard laboratory measurement of the 50g-glucose-challenge test (GCT) during pregnancy. *Clin Biochem* 2003;36:333-337.
- O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of diabetes mellitus in pregnancy. Technical Bulletin 948. ACOG, Washington DC, 1978.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-57.
- Carpenter M W, Coustan D R. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768-773.
- Società Italiana di Diabetologia, Gruppo di Studio Diabete

- e Gravidanza. Criteri diagnostici e orientamenti terapeutici nel diabete gestazionale: linee guida. *Il Diabete* 1996;8:88-94.
37. Schwartz ML, Ray WN, Lubarsky SL. The diagnosis and classification of gestational diabetes mellitus: is it time to change our tune? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1560-71.
  38. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA* 1993;269:609-15.
  39. World Health Organization. Diabetes mellitus: report of a WHO Study Group. Tech Rep Ser No 727. World Health Organization, Geneva, 1985.
  40. Pettitt DJ, Bennet PH, Hanson RL, Narayan KMV, Knowler WC. Comparison of World Health Organization and National Diabetes Data Group procedures to detect abnormalities of glucose tolerance during pregnancy. *Diabetes Care* 1994;17:1264-8.
  41. Deerochanawong C, Putiyanum C, Wongsuryat M, Seriat S, Jinayon P. Comparison of National Diabetes Data Group and World Health Organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1996;39:1070-3.
  42. Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R. The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:758-763.
  43. Vambergue A, Nuttens MC, Verier-Mine O, Dognin C, Cappel JP, Fontaine P. Is mild gestational hyperglycemia associated with maternal and neonatal complications? The Diagest Study. *Diabet Med* 2000;17:203-208.
  44. Ramus D, Kitzmiller JL. Diagnosis and management of gestational diabetes. *Diab Rev* 1994;2:43-52.
  45. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (suppl 1):S88-S90.
  46. ACOG Practice Bulletin. Gestational Diabetes. Number 30, September 2001, pp 525-538.