



**GRUPPO DI STUDIO DIABETE E GRAVIDANZA**

# **Diabete gestazionale: aspetti critici dello screening e della diagnosi.**

**COORDINATORE: A. LAPOLLA.**

**COMITATO DI COORDINAMENTO: M. BONOMO, R.M. BOTTA, G. DI CIANNI, R. FRESA, D. MANNINO, G. STEFANELLI.**

**CON LA COLLABORAZIONE DI: I. CASADIDIO, M. G. DAL FRA', E. MION, A. NAPOLI, L. VOLPE.**

## **Introduzione**

Il diabete gestazionale (GDM), classicamente definito come una "intolleranza ai carboidrati, di variabile grado e severità con inizio o primo riscontro durante la gravidanza" (1), complica la gravidanza con frequenza che varia a seconda della modalità di diagnosi e delle popolazioni valutate.

I dati epidemiologici (2) infatti indicano che il GDM è una patologia ad elevata frequenza, mostrando una sensibile variabilità in relazione alle diverse razze ed etnie esaminate: poco frequente negli Americani di origine africana (prevalenza 1,7%), nella popolazione bianca della California (1,6%) e nella razza caucasica in genere (1,5%), ha invece una elevata prevalenza nella

tribù indiana Zuni del Nuovo Messico (14,5%), nelle popolazioni asiatiche e del subcontinente indiano (7-14%).

Indipendentemente dalla diversa distribuzione geografica, il GDM è poco frequente sotto i 25 anni di età, mentre interessa oltre il 10-20% delle donne con età maggiore di 35 anni. Probabilmente a causa delle mutate abitudini alimentari e per l'aumentata età media delle gestanti, la frequenza del GDM è aumentata sensibilmente negli ultimi decenni, con un raddoppio dei tassi di incidenza in tutti i gruppi etnici.

Negli ultimi anni diverse sono state le esperienze epidemiologiche maturate in Italia.

Tra i primi studi eseguiti e presenti in letteratura, merita menzione lo studio retrospettivo di Scandiano (1982-91) che ha stimato la prevalenza del GDM al 2,2-2,3% (3), mentre in Umbria (4) ed in Lombardia (5) la prevalenza è risultata rispettivamente del 5,6 e del 12,7%. Un'elevata prevalenza (10,8%) è stata registrata anche a Padova (6), dove nei casi maggiormente a rischio per GDM la diagnostica è stata ripetuta alla 30<sup>a</sup>-34<sup>a</sup> settimana di gestazione. Questo dato suggerisce che, specie nei casi con importanti fattori di rischio, una rivalutazione tardiva rispetto a quella prevista, permette una maggiore identificazione del GDM. Altri studi, condotti a Vicenza (7) e a Massa (8), indicano una prevalenza compresa tra il 3 e il 4%. Infine, uno studio multicentrico in Toscana (9) ha sottoposto a screening universale 2750 gravide e la prevalenza del GDM è risultata del 6,32%; i casi con ridotta tolleranza sono stati il 6,1%; quindi oltre il 12% delle donne studiate, ha presentato alterazioni del metabolismo glucidico in gravidanza.

L'analisi globale degli studi riportati, pur mostrando una variabilità di risultati da collegarsi in primo luogo alle diverse metodiche usate, permette di stimare la prevalenza del GDM in Italia intorno al 6% (Tab.1).

Che il diabete gestazionale sia una reale entità clinica è dimostrato dal fatto che tale affezione, spesso paucisintomatica, è gravata da una elevata incidenza di morbilità materna e fetale; studi effettuati da centri che hanno valutato campioni molto ampi di popolazioni (10-12) riportano infatti frequenze notevolmente più elevate di macrosomia, policitemia, sindrome da distress respiratorio,

iperbilirubinemia, ipoglicemia, ipocalcemia, preclampsia e taglio cesareo nelle donne affette da GDM rispetto ai controlli sani (Tab.2).

Le donne affette da GDM inoltre, costituiscono una popolazione ad elevato rischio per lo sviluppo del diabete mellito tipo 2 negli anni successivi: per entrambe queste due forme di diabete sono infatti simili i più importanti fattori di rischio, quali l'obesità, la distribuzione viscerale del tessuto adiposo, la familiarità per diabete (13).

Lo screening, la diagnosi precoce e lo stretto monitoraggio del diabete gestazionale hanno sicuramente ridotto la frequenza della morbidità materna e fetale, come mostrato molto recentemente da Hod e coll. (14).

Tuttavia, numerose sono le problematiche correlate a tale patologia, derivanti soprattutto dal fatto che non vi è uniformità di screening e diagnosi e che non tutti gli studi sono stati in grado di dimostrare una chiara relazione tra GDM e morbidità materna e fetale.

La discussione riguardante le strategie di screening e diagnosi del GDM si è sviluppata in questi anni lungo due direttive principali: da un lato quella originaria di O'Sullivan del 1964 (15), poi accettata dal NDDG (16) e dai primi 3 Workshops di Chicago (17,18,1), con una serie successiva di adattamenti, l'ultimo dei quali, ad opera di Carpenter e Coustan (19), ha avuto una larghissima applicazione negli USA e in molti altri Paesi, fra i quali il nostro, essendo stato fatto proprio tanto dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) che dalla Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) (20); dall'altro quella proposta dall'OMS nel 1985 (21), che ha avuto a sua volta una notevole diffusione, essendo stata, tra l'altro, recepita nelle sue linee essenziali anche dalla European Association for the Study of Diabetes (EASD) (22).

A fronte di questa situazione, un tentativo di sintesi è stato effettuato al 4° Workshop di Chicago nel 1997 (23), che ha rappresentato a questo proposito l'ultima grande occasione di confronto a livello internazionale, e va pertanto considerato, al momento attuale, la fonte più autorevole di riferimento; i risultati non sembrano però aver portato quel momento di chiarificazione che è ormai ritenuto indispensabile.

Nella trattazione seguente verranno sinteticamente richiamate, sui singoli punti in discussione, le principali posizioni emerse, e le opzioni attualmente più accreditate, richiamando brevemente l'iter attraverso il quale si è giunti alla loro definizione; una ricognizione di questo tipo è infatti essenziale per poter suggerire una linea di comportamento uniforme a livello italiano, con un comune metodo di lavoro che consenta un confronto di casistiche e di risultati fra i Centri attivi in questo campo, in attesa che anche a livello internazionale si giunga alla definizione di un modello omogeneo.

### **Diabete Gestazionale - lo screening**

L'epidemiologia indica con il termine di "screening" una procedura clinica che non ha lo scopo di diagnosticare una malattia, ma di identificare un sottogruppo a rischio per una determinata patologia. Quando questa procedura viene estesa a tutta la popolazione, indipendentemente dalla presenza dei fattori di rischio correlati alla patologia che si vuole identificare, lo screening è definito universale. Per la diagnosi definitiva, gli individui risultati "positivi" ad un test di screening dovranno pertanto essere sottoposti ad un ulteriore accertamento e quindi avviati ad un trattamento precoce che possa produrre il miglior beneficio possibile. Il test di screening deve essere ben definito, di semplice esecuzione, riproducibile e poco costoso.

La "Third Workshop on Gestational Diabetes" oltre ad affermare l'importanza di un programma di screening universale per il diabete gestazionale, ha anche codificato lo screening in un test da carico glucidico con 50 gr di glucosio (*Glucose Challenge Test - GCT*) e la determinazione della glicemia a 60' dal carico, da eseguire in tutte le gravidanze tra la 24a-28a settimana di gestazione, eventualmente da anticipare alla 14a-18a in presenza di fattori di rischio (1). Il GCT risulta essere decisamente più affidabile di altri test e criteri proposti a questo scopo (24); fra questi vanno ricordati la valutazione dei fattori di rischio (25), le Fruttosamine (26,27), la HbA1c (28,29).

Le conclusioni del “Third Workshop” del 1991 sono state fatte proprie dalle diverse società scientifiche internazionali.

*Test di screening: modalità di esecuzione.*

Le modalità di esecuzione del GCT sono state ribadite ancora al IV Workshop (23), senza sostanziali novità rispetto alla conferenza precedente (1). Alcuni problemi permangono, malgrado l'apparente accordo raggiunto, e riguardano l'orario, cioè la relazione con i pasti, il substrato utilizzato (plasma o sangue capillare), la tecnica di dosaggio (con metodi enzimatici in laboratorio o con glucometro). Il primo punto, risolto a Chicago con la conferma della non necessità del digiuno, per motivi essenzialmente pratici, porta con sé tuttavia problemi di riproducibilità e di precisione, oltre che di sensibilità. E' stato dimostrato in studi diversi, sia da Coustan nel '86 (30) che da Lewis nel '93 (31), che la risposta glicemica al carico di 50 g è minore in fase post-prandiale che non a digiuno, probabilmente a causa di una aumentata sensibilità periferica all'insulina, causata da una sorta di "priming" (effetto "Staub-Traugott"). In base a questi dati, quindi, il cutoff andrebbe abbassato (a 130 mg/dl secondo Coustan), per raggiungere lo stesso livello di sensibilità ottenuto con i 140 mg/dl a digiuno. Più recentemente altri Autori hanno però contestato questo orientamento, documentando una sensibilità invariata anche in fase post-prandiale, condizione nella quale, oltretutto, si otterrebbe una migliore riproducibilità del test (32); a questo proposito è stata segnalata una affidabilità "moderata" del test da parte del gruppo di Sacks nel 1989 (33). Se attualmente non sembrano esserci alternative al GCT come metodica di screening, anche sul cutoff ottimale di questo test c'è oggi un sostanziale accordo su una glicemia di 140 mg/dl dopo 60': questo livello avrebbe, secondo Carr (34), una sensibilità del 79% e una specificità del 87%. Un nostro studio su una casistica di oltre 700 donne (35) ha fornito risultati quasi sovrapponibili per quanto riguarda sensibilità e specificità del cutoff a 140 mg/dl, che oltretutto nella nostra esperienza è risultato adeguato anche allo scopo di individuare i soggetti "borderline", con 1 solo punto elevato al OGTT. Anche il “Fourth Workshop” ha voluto analizzare anche il valore glicemico che permette

di considerare il GCT positivo, e ha sottolineato che la riduzione del cut-off da 140 mg/dl (7,8 mmol/l) a 130 mg/dl (7,2 mmol/l) si associa ad una maggiore sensibilità del test, ma non è accompagnato da un sensibile incremento dei casi diagnosticati di GDM. L' *American Diabetes Association*, continua comunque ad indicare a 140 mg/dl il valore soglia per la positività del GCT (16).

#### *Screening Universale per il GDM: Valutazione Costi / Benefici*

L'applicazione dello screening universale per l'identificazione del GDM, così come raccomandato dalle linee guida del "*Third Workshop-Conference on Gestational Diabetes*" del 1991 (1), ha fatto sorgere nella seconda metà degli anni novanta, un vivace dibattito circa l'utilità di questa procedura. Le diverse osservazioni epidemiologiche che mostravano una bassa incidenza del GDM nelle donne "a basso rischio" hanno messo in discussione la necessità di uno screening universale soprattutto in relazione al rapporto costo/benefici (36,37,38).

Sulla base di tali osservazioni il "*Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes*" del 1997 (23) ha proposto uno screening selettivo preceduto dalla quantificazione del rischio per GDM (Tab.3). In particolare, la valutazione dei dati anamnestici, clinici ed antropometrici, eseguita nel corso della prima visita, consente di classificare le donne in tre categorie di rischio: basso, medio ed alto.

Le prove di tolleranza glucidica non sono più ritenute necessarie nelle donne "a basso rischio", ossia quelle di età inferiore a 25 anni, normopeso, appartenenti ad un gruppo etnico con bassa prevalenza di GDM, senza familiarità per diabete mellito e senza precedenti ostetrici avversi. Lo screening mediante carico orale con 50 grammi di glucosio deve essere eseguito prima possibile nelle donne classificate "ad alto rischio" per la presenza di uno o più fattori quali obesità, familiarità positiva per diabete in parenti di primo grado, pregresso riscontro di intolleranza glucidica, macrosomia in gravidanze precedenti, glicosuria marcata nella gravidanza in corso. In caso di

negatività, lo screening potrà essere ripetuto alla 24a-28a. settimana di gestazione o tutte le volte che la paziente manifesti sintomi o segni indicativi di iperglicemia.

Le donne con caratteristiche intermedie tra il basso e l'alto rischio, vengono classificate "a medio rischio"; in tal caso la procedura di screening è consigliata tra la 24a. e la 28a. settimana di gestazione.

Le conclusioni del "*Fourth Workshop*" hanno aperto un acceso dibattito: Moses (39), analizzando i dati di una campagna di screening eseguita su 2907 donne, stima la prevalenza del GDM nelle gravide "a basso rischio" del 2,8%; in questo gruppo, costituito probabilmente anche da donne con diabete tipo 1 ad insorgenza in gravidanza, l'outcome neonatale non differisce da quello registrato nelle donne a medio e ad alto rischio e pertanto ribadisce l'utilità dello screening universale. Allo stesso modo uno studio retrospettivo condotto nel Michigan su una popolazione di oltre 25.000 gravide (40) sottolinea il minimo vantaggio economico che si può trarre dall'applicazione di uno screening selettivo: le donne a basso rischio rappresentano solo il 10% dei casi e costituiscono il 4% delle donne affette da GDM. Un'ulteriore osservazione (41) condotta alla Yale University (11486 casi) ha mostrato una prevalenza del 3% di GDM nelle donne di età inferiore a 25 anni.

Per quanto ci riguarda, abbiamo voluto valutare retrospettivamente anche nella nostra popolazione l'efficacia e il rapporto costo/benefici dello screening universale (42). L'incidenza del GDM e l'outcome neonatale in una popolazione sottoposta a screening universale è stata confrontata con quella di un'altra popolazione non sottoposta a screening universale; entrambi i gruppi, simili per caratteristiche cliniche, hanno partorito in epoche diverse (1987-92 e 1994-97) presso lo stesso reparto ostetrico.

Nella popolazione sottoposta a screening universale, 1338 casi, sono stati individuati 89 casi di GDM (6,68%) mentre nella popolazione di controllo, 4035 casi, la prevalenza del GDM è risultata sensibilmente minore (2,25%). Lo screening ha inoltre consentito di individuare 187 donne (8,3%) con ridotta tolleranza ai carboidrati. Nell'ambito della popolazione sottoposta a screening solo 80 donne (5%) potevano definirsi "a basso rischio" e solo in una è stata posta diagnosi di GDM.

Il costo dello screening universale, applicando le tariffe in vigore nel nostro SSN é risultato di 676.000 lire per ogni caso di GDM diagnosticato; prendendo in considerazione anche le donne affette da ridotta tolleranza ai carboidrati, il costo scende a 305.000 lire per ogni gravida con alterata tolleranza ai carboidrati.

La stima dei costi dello screening selettivo indica una riduzione della spesa di appena il 5% (L.647.000/GDM) (Tab.4).

Il costo dello screening potrebbe invece essere significativamente ridotto esonerando da tale procedura le donne ad alto rischio, quale quelle affette da obesità pregravida (43); considerando l'elevata positività (61,7%) del GCT nelle donne obese da noi esaminate, abbiamo stimato una riduzione dei costi del 19%, se tali donne venissero direttamente sottoposte a test diagnostico (OGTT).

Interessante infine notare come l'applicazione di un programma terapeutico intensivo (monitoraggio glicemico domiciliare, frequenti visite ambulatoriali, programma dietetico, ecc.) a fronte di una spesa valutabile intorno alle 600.000 lire per caso di diabete gestazionale, garantendo una minore morbilità materno-fetale consente una significativa riduzione della spesa, derivante dall'attribuzione di DRG meno onerosi: circa tre milioni in meno per ogni cesareo evitato e oltre 4,5 milioni per ogni neonato che nasce senza affezioni maggiori.

Le problematiche dello screening per GDM restano quindi ancora aperte. Gli studi recentemente pubblicati (44) e i nostri stessi dati non chiariscono definitivamente il rapporto costo/benefici dello screening selettivo. Probabilmente ulteriori analisi dei costi e studi comparativi di donne a basso rischio trattate e non trattate per GDM serviranno a chiarire meglio quale popolazione dovrà essere sottoposta a screening.

**Diabete gestazionale- aspetti critici della diagnosi**

Anche la diagnosi del GDM è un argomento estremamente controverso: a tutt'oggi, infatti malgrado 4 Workshop internazionali, numerosi meetings, decine di pubblicazioni e di prese di posizione più o meno ufficiali accumulate negli ultimi anni, siamo ancora ben lontani da una definizione precisa e inequivocabile delle principali questioni sul tappeto. Le discordanze interessano, oltretutto, non aspetti marginali, ma la stessa strategia del procedimento diagnostico: è quindi comprensibile come tale perdurante situazione di incertezza incida in modo rilevante sulla possibilità di razionalizzare ed uniformare l'approccio complessivo a questa patologia.

#### *Diagnosi in 2 fasi o in fase unica*

Questa questione è, in realtà, difficilmente scindibile da quella della scelta del test diagnostico: nel campo del GDM, in effetti, la utilizzazione di un test piuttosto che di un altro comporta anche una diversa strategia diagnostica. In generale, il presupposto di un procedimento in due fasi successive è di utilizzare un primo test (ad alta sensibilità, ma non necessariamente ad alta specificità) in grado di ridurre il ricorso al test diagnostico (solitamente più lungo, complesso e costoso), limitandone l'applicazione solamente su popolazioni a rischio aumentato di malattia. D'altra parte il procedimento in 2 fasi è più indaginoso, e nei casi positivi ritarda i tempi di diagnosi e, conseguentemente, di inizio della terapia.

La scelta fra una di queste due strategie dipende da diversi fattori, di tipo epidemiologico e organizzativo: la dimensione della popolazione indagata (e qui si inserisce la questione dello screening mirato o universale), la prevalenza stimata della malattia al suo interno, la complessità e i costi relativi dei test a disposizione per lo screening e per la diagnosi (45,46).

E' chiaro che, se si disponesse di un test diagnostico rapido, non invasivo, poco costoso, il problema sarebbe risolto a favore della fase unica. Al momento questo per il GDM non si verifica ancora, così che dobbiamo confrontarci con le 2 ipotesi sul campo.

Nell'ipotesi di un iter diagnostico in 2 fasi, per la scelta della metodica di screening come già detto c'è ora accordo a livello internazionale (34) a favore del carico orale di glucosio con 50 g (GCT).

### *Test diagnostico*

Come già detto, riguardo al test da utilizzare per la diagnosi di GDM, da anni si è di fronte all'alternativa fra il carico di glucosio con 100 g (secondo O'Sullivan), e quello con 75 g (secondo l'OMS).

Il lavoro di O'Sullivan del 1964 (15) coinvolse una casistica di 752 donne non selezionate, sottoposte a un carico orale di 100 g di glucosio. Il test prevedeva un dosaggio della glicemia su sangue intero ogni ora per 3 ore. I limiti diagnostici, riportati in tab. 5 (1<sup>a</sup> colonna), vennero stabiliti dagli autori con un criterio statistico, a 2 DS oltre la media, sulla base del loro valore predittivo nei confronti di una successiva comparsa di DM nella madre (per fare questo venne esaminata retrospettivamente una seconda casistica di 1013 donne, testate durante la gravidanza e poi seguite per 5-10 anni dopo il parto). Si decise di richiedere, per la diagnosi, che almeno 2 valori fossero uguali o superiori ai livelli soglia, per ridurre al minimo il rischio di un risultato falsamente positivo per errori di laboratorio, o per anomalie di assorbimento del carico di glucosio. La prevalenza, con questi criteri, risultò di circa il 2%.

E' da notare quindi che, in origine, la validazione di questi criteri diagnostici proveniva non dal loro valore predittivo di un esito negativo (ostetrico o perinatale) della gravidanza, ma dalla successiva evoluzione della madre verso un Diabete Mellito conclamato. Questo venne poi criticato come un limite del test, ma osservazioni successive di O'Sullivan (25) dimostrarono che il set di criteri proposto era anche in grado di individuare un gruppo di gestanti caratterizzato da più elevata mortalità perinatale. Quindi una sorta di validazione "a posteriori" veniva trovata anche in relazione ai rischi per la gravidanza in corso.

Questi criteri furono adottati nel '78 dall' American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)(47) e, nell'anno successivo, dal NDDG (16). In questa occasione, tuttavia, fu apportata una prima modificazione dei limiti diagnostici, (tab. 5, 2<sup>a</sup> colonna) aumentando i singoli cutoff di circa il 15%, tenendo conto delle modificazioni intervenute nelle pratiche di laboratorio per quanto

riguarda la determinazione della glicemia, passata ovunque dal dosaggio su sangue intero a quello su plasma.

Un'altra modificazione venne apportata nel 1982 da Carpenter e Coustan (19), adattando ancora i criteri originari di O'Sullivan, alla luce del cambiamento non più solo del substrato, ma anche delle metodiche di laboratorio, con il passaggio dal Somogy-Nelson ai metodi enzimatici specifici. Si eliminava così una sovrastima di circa 5 mg/dl, dovuta alla non completa eliminazione di sostanze riducenti diverse dal glucosio. I cutoff così ricalcolati, con una diminuzione di 5 mg/dl, e un successivo innalzamento del 14%, sono riportati ancora in tab. 5 (3a colonna).

Questo adattamento risultava certamente più corretto, e in quanto tale la SID lo aveva adottato già dal 1994 (48); tuttavia fino a pochi mesi fa sia la ACOG e l'ADA negli USA, sia altre importanti istituzioni scientifiche internazionali, avevano preferito non modificare i criteri del NDDG, data la loro ampia diffusione. Come vedremo, la situazione si è finalmente evoluta al 4° Workshop di Chicago, nelle cui Raccomandazioni Finali pubblicate nel 1998 (23), per la valutazione dell'OGTT 100 g si fa riferimento solamente ai criteri di Carpenter e Coustan.

La adozione dei nuovi criteri diagnostici, meno elevati e quindi più restrittivi, comporta inevitabilmente una maggiore prevalenza del GDM, che in due studi separati, condotti su casistiche molto ampie, è stata calcolata intorno al 5%, con un aumento percentuale di poco superiore al 50% (49,50). E' evidente che in questo modo vengono ad essere classificate come francamente patologiche anche fasce di popolazione caratterizzate da un'alterazione metabolica di minore entità, che con i criteri precedentemente in uso sarebbero state considerate normali o "borderline".

Questo aspetto ha dato luogo ad una serie di considerazioni critiche: un aumento di tale entità dei casi inseriti in programmi di trattamento, comporterebbe costi economici e di altro tipo non giustificati dall'effettivo miglioramento complessivo dell'outcome. Secondo lo studio di Schwartz, infatti, aumentando del 50% il numero delle donne trattate, il beneficio in termini di riduzione del tasso di macrosomia nella popolazione sarebbe minimo: dal 17.1% al 16.9% (50).

Come già per il GCT, le modalità di esecuzione del test, che sono riportate schematicamente nella tab. 6, sono rimaste invariate rispetto a quelle già codificate prima del IV Workshop, e sono le stesse per il test con 100 g e per quello con 75 (tranne ovviamente per l'entità del carico di glucosio).

#### *Procedimento in fase unica*

Il secondo tipo di approccio (che si identifica, per buona parte, con la scelta della diagnosi in unica fase), è riconducibile alla posizione dell'OMS, che nel 1985 propose di utilizzare anche in gravidanza gli stessi criteri utilizzati nella popolazione generale (21). Questa posizione è stata ribadita ancora ultimamente (51), recependo però i nuovi limiti diagnostici a digiuno proposti dall'Expert Committee dell'ADA (38).

Il test consiste quindi in un carico orale di glucosio di 75 g (non più di 100 g), con determinazione della glicemia a digiuno e alla 2a ora. La diagnosi di DM si pone con un solo punto uguale o superiore ai valori-soglia riportati in tab.7; tuttavia il valore di 140 mg/dl alla 2a ora, indicativo di IGT fuori dalla gravidanza, sarebbe in gravidanza da interpretare come significativo di alterata tolleranza glucidica, e quindi da trattare alla stessa stregua del GDM.

La adozione di questi criteri comporterebbe però un nettissimo aumento di prevalenza rispetto sia ai criteri NDDG che a quelli di Carpenter e Coustan (52,53). A parte ciò, il difetto fondamentale imputato a questa proposta è quello di essere stata automaticamente ripresa e trasportata da una realtà diversa, quale quella dello stato extra-gravidanza, senza una validazione relativa all'outcome perinatale o all'occorrenza di DM post-parto. Partendo ancora dal presupposto di dare la preferenza al carico di 75 g, così da consentire un confronto con i test effettuati fuori dalla gravidanza, altri set di criteri sono stati proposti, calcolati sempre su base statistica, successivamente alla proposta OMS. In quest'ambito vanno citate la proposta di uno studio multicentrico dell'EASD (22) e, soprattutto quella di Sacks e coll. (54), derivata da una casistica molto ampia (3505 gestanti non selezionate, con elevata percentuale di soggetti a rischio), dove i cutoff sono stati calcolati come  $m + 2 DS$ .

Anche questi ultimi criteri hanno avuto scarsa applicazione, ma l'importanza dello studio consiste nel fatto che proprio su questi dati sono stati elaborati i criteri proposti dal IV Workshop (23), con un assestamento però su valori leggermente inferiori, fissati a 1.5 DS oltre la media. Un modesto adattamento del valore alla 2a ora ha poi permesso di giungere a un set di parametri del tutto sovrapponibile a quello che Carpenter e Coustan avevano indicato per il test con 100 g.

La proposta attualmente più autorevole è quindi di basare la diagnosi di GDM su un test da carico di glucosio da 75 o da 100 g di glucosio, nel primo caso limitando i prelievi alla 2a ora, altrimenti proseguendo fino ai 180', utilizzando comunque gli stessi parametri di riferimento, e richiedendo almeno 2 punti uguali o superiori ai cutoff per la diagnosi di GDM (Tab.8).

I limiti di questa impostazione sono evidenti, e consistono nella persistenza di una eterogeneità di metodiche che si sperava invece potesse finalmente essere eliminata. Non viene superata, infatti, quella difficoltà nel confronto dei risultati ottenuti dai diversi gruppi attivi nel campo del GDM, che ha caratterizzato negativamente la attività scientifica in questi ultimi anni. E' sperabile che una soluzione a questo "impasse", con la definitiva individuazione di metodiche diagnostiche non contestabili, in quanto effettivamente validate sull'esito materno e fetale, possa venire da alcuni studi internazionali attualmente in corso.

*Altre questioni aperte: Livelli glicemici di per sé diagnostici .*

La recente posizione dell'Expert Committee dell'ADA (38) ha raccomandato la adozione di criteri diagnostici basati sia sulla glicemia a digiuno, che su glicemie "random" nel corso della giornata. Come é noto, questi livelli sono stati fissati, per la diagnosi generale di Diabete Mellito, in valori su plasma di 126 mg/dl a digiuno, e di 200 mg/dl random (purché confermati); gli stessi limiti sono ritenuti validi per lo stato di gravidanza. Facendo ancora una volta riferimento al IV Workshop di Chicago (23), questa parte del documento ADA è stata accettata senza modificazioni, rettificando quindi l'impostazione precedente, che fissava a 140 mg/dl il cutoff diagnostico a digiuno (19);

nessun cambiamento è stato invece necessario per la glicemia random, dove era già riconosciuta una soglia a 200 mg/dl.

E' da ricordare che, nel nostro Paese, sin dal Congresso Nazionale SID di Napoli del 1996 (55) era stata indicata per il GDM una soglia diagnostica a digiuno leggermente più bassa, a 130 mg/dl, superata la quale era ritenuto superfluo procedere a test da carico. Per motivi di omogeneità, pare oggi opportuno uniformarsi all'orientamento internazionale, sostanzialmente sovrapponibile.

#### *Diagnosi basata sul solo GCT*

Da più parti, in passato, sono state avanzate proposte di riconoscere un risultato del GCT 50 g da considerare automaticamente diagnostico di GDM, senza necessità di test di convalida: si può ricordare la posizione di Carpenter e Coustan, che individuavano una soglia di 182 mg/dl, superata la quale un eventuale OGTT diagnostico era destinato a risultare positivo nel 95% dei casi (19); analogamente un cutoff di 180 mg/dl era stato proposto da Forsbach nel 1988 (56), e più recentemente Landy e coll (57) hanno segnalato elevati livelli di specificità (95.9%, con 98.2% di valore predittivo negativo) per un livello-soglia di 185 mg/dl .

Anche su questo punto manca, al momento, una posizione univoca a livello internazionale; in attesa di dati validati, pare comunque giustificata la individuazione di un livello immediatamente diagnostico anche per il carico ridotto di 50 g, attestandosi su valori glicemici di sicurezza: in tal senso può essere confermato il cutoff di 198 mg/dl già precedentemente indicato, sulla base delle posizioni di Ramus e Kitzmiller (58,59).

#### **Prospettive future**

A conclusione dei lavori del IV Workshop Conference sul GDM il comitato degli esperti del Workshop ha codificato alcune raccomandazioni ritenendo come prioritarie:

- L' ottenimento di un consenso internazionale sui metodi di screening e diagnosi del GDM;

- lo sviluppo di criteri diagnostici per il GDM basati su specifiche relazioni tra iperglicemia materna ed outcome avversi sia materni sia fetali;
- la conduzione di studi clinici condotti su ampie popolazioni per determinare i livelli soglia dell'OGTT a 75gr.

Dopo tale Workshop un gruppo di ricercatori esperti in diabete e gravidanza ha organizzato un "International Diabetes in Pregnancy Work Group" con l'obiettivo di implementare l'obiettivo principale della IV Workshop cioè quello di uniformare i criteri di screening e diagnosi del diabete gestazionale. Tali ricercatori hanno perciò messo a punto uno studio multicentrico l'HAPO Study (Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome Study), studio che ha l'obiettivo di verificare se effettivamente il GDM è associato ad una aumentata morbilità perinatale e, se esiste un rapporto tra tale morbilità e l'iperglicemia materna .

Questo studio osservazionale, in doppio cieco, esaminerà 25000 donne di etnicità, nazionalità e cultura diverse ed avrà durata di cinque anni . Le donne verranno reclutate all'inizio della gravidanza , e quelle che daranno il loro consenso, dopo la raccolta dei dati storici e prenatali, verranno sottoposte alla 28 S.G. ( 24-32) a curva da carico orale di glucosio con 75 gr di zucchero. Verranno escluse dallo studio le gravide con glicemia a digiuno >105 mg/dl e/o glicemia alla seconda ora dell'OGTT >200 mg/dl.

Le donne partecipanti allo studio saranno sottoposte a monitoraggio ostetrico e neonatale simile a quello previsto per le gravide normali; il parto verrà espletato alla 41-42 S.G. a meno che non intervengano problemi ostetrici o neonatali. Al momento del parto verrà eseguito un prelievo da cordone ombelicale per la valutazione della funzione  $\beta$  cellulare, e verrà valutata la glicemia del neonato; verranno raccolti inoltre i dati clinici ed antropometrici del neonato e quelli clinici della madre.

Gli " endpoint/ outcomes" specifici che verranno valutati sono:

- il taglio cesareo
- la macrosomia

- la morbidità neonatale (ipoglicemia)
- l'iperinsulinismo fetale

Altri outcomes/endpoints valutati, saranno:

- a) Eventi avversi:
- danno alla nascita
  - distocia di spalla
  - morbidità perinatale
- b) Morbidità neonatale:
- policitemia
  - iperbilirubinemia
  - Sindr. da distress respiratorio
- c) Morbidità materna

Poiché verrà utilizzata per la diagnosi del GDM la curva da carico orale di glucosio con 75 gr questo studio permetterà anche di valutare i livelli soglia dell'OGTT con 75 gr e potrà essere usato per sviluppare criteri accettabili internazionalmente per la diagnosi e la classificazione del GDM.

### ***Conclusioni***

Le considerazioni esposte nei paragrafi precedenti evidenziano come persista, nel campo della diagnostica del GDM, una situazione di provvisorietà, perciò in attesa di nuove evidenze che consentano scelte chiare sulle principali questioni rimaste in discussione, il gruppo di studio SID Diabete e Gravidanza ritiene di non modificare per il momento i criteri di screening e diagnosi del GDM, criteri che vengono riassunti nello schema 1 e nella tabella 9.

### **Bibliografia**

- 1) Metzger B.E. and the Organising Committee: Summary and Recommendations of the Third

- International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. *Diabetes* 40 (suppl.2): 197, 1991.
- 2) King H.: Epidemiology of Glucose Intolerance and Gestational Diabetes in Women of Childbearing Age. *Diabetes Care* 21 (suppl.2): 9, 1998.
  - 3) Miselli V., Pagliani U., Bisi S., Foracchia A., Dorigatti C., Pinotti M., Zappavigna A.: Epidemiology of Gestational Diabetes in Scandiano Health District 12. *Minerva Endocrinol* 19: 63, 1994.
  - 4) Tardioli M.C., Massi Benedetti M., Angeli G., Damiani F., Frascarelli A., Gigliardelli D., Masci D., Narducci P., Norgiolini R., Nicolucci A., Pastorelli G., Rossi A.L., Settonce S., Toppetti M.L., Brunetti P.: A pilot study for the screening of gestational diabetes mellitus. *Diab.Nutr.Metab.* 6: 377, 1993.
  - 5) Bonomo M., Iorini M., Bisson G., Valentini U., Fadden D., Savastano A., Spadea A., Squeri F., Montagna S., Mazzi C., Morandi G., Mastropasqua A., Begher C., Roselli E., Farina A., Gandini M., Dozio N., Castiglioni M., Candotti G., Morabito A.: Quale metodica di screening per il diabete gestazionale? Risultati dello studio multicentrico DSDG. *G.Ital.Diabetol.*14: 305, 1994.
  - 6) Lapolla A., Mazzon S., Marini S., Burattin G., Grella P., Fedele D.: A screening programme for gestational diabetes in a north Mediterranean area. *Diab. Nutr. Metab.*8: 33, 1995.
  - 7) Piva I., Thiella M., Pellizzari G., Busa G.B., Lora L., Dall'Olio G., Sposetti R., Erle G.: Screening of Gestational Diabetes in Vicenza-Northern Italy. *Diab.Nutr.Metab.* 10: 9, 1997.
  - 8) Dolci M., Bianchini G., Andreani G., Buongiorno M., Bay P., Migliorini P., Gattini M., Saba G.: Screening and treatment of Gestational Diabetes (G.D.M.): the experience of seven years. *Diabetologia* 39 (Suppl 1): A203,1996.
  - 9) Di Cianni G., Maselli L, Orsini P., Casadidio I., Luchi C., Bottone P., Murru S., Teti G., Volpe L.: Screening of Gestational Diabetes in Italy. *Diabetes* 47 (suppl.1): A442, 1998.
  - 10) Hod M, Rabinerson D, Peled Y: Gestational diabetes mellitus: is it a clinical entity? *Diabetes Rev* 3: 603,1995.
  - 11) Ogata ES. Perinatal morbidity in offspring of diabetic mother. *Diabetes Rev* 3: 652, 1995.
  - 12) Person B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 21(2), B79,1998.
  - 13) Pendergrass M., Fazioni E., De Fronzo R.: Non Insulin-dependent Diabetes Mellitus and Gestational Diabetes Mellitus: same disease, another name? *Diabetes Reviews* 3: 566, 1995.

- 14) Hod M, Bar J, Peled Y, Fried S, Katz I, Itzhak M, Ashkenazi S, Schindel B, Ben-Rafael Z. Antepartum management protocol. Timing and mode of delivery in gestational diabetes. *Diabetes Care* 21(2) B113,1998.
- 15) O'Sullivan JB, Mahan CM: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 13: 278, 1964.
- 16) National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:1039,1979.
- 17) American Diabetes Association Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: Summary and recommendations. *Diabetes care* 3:499, 1980.
- 18) Freinkel N. (Ed): Summary and recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 34 (Suppl. 2): 123, 1985.
- 19) Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obst Gynecol* 144:768,1982.
- 20) Società Italiana di Diabetologia, Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia, Società Italiana di Medicina Perinatale - Gruppo di Studio Diabete e Gravidanza: Diabete e gravidanza - Metodi di screening e di monitoraggio. Progetto finalizzato CNR FATMA. Roma, 1995.
- 21) World Health Organization: Diabetes Mellitus: report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech. Rep. Ser., no. 727).
- 22) Lind T., Phillips PR., and the Diabetic Pregnancy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes: Influence of pregnancy on the 75-g OGTT. A prospective multicenter study. *Diabetes* 40 (Suppl. 2):8, 1991.
- 23) Metzger BE., Coustan DR., the Organizing Committee: Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 (Suppl. 2):B161-B167, 1998.
- 24) Bonomo M, Iorini M, Bisson G, Valentini U, Faden D, Savastano A et al. Quale metodica di screening per il Diabete Gestazionale? Risultati dello studio multicentrico DSDG. *G Ital Diabetol* 14:305,1994.
- 25) O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 116:895,1973.
- 26) Roberts AB., Baker JR.: Serum fructosamine: a screening test for diabetes in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 150:455, 1984.

- 27) Ryan E., Stark R., Crockford PM.: Assessment of value of glycosylated albumin and protein in detection of gestational diabetes. *Diabetes Care* 10: 213, 1987.
- 28) Morris MA., Grandis AS., Litton J.: Glycosylated hemoglobin: a sensitive indicator of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 68:357, 1986.
- 29) Cousins L., Dattel BJ., Hollingsworth DR., Zettner A.: Glycosilated hemoglobin as a screening test for carbohydrate intolerance in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 150: 455, 1984.
- 30) Coustan DR., Widness JA., Carpenter MW., Rotondo L., Chin Pratt D., Oh W.: Should the fifty-gram, one-hour plasma glucose screening test for gestational diabetes be administered in the fasting or fed state? *Am J Obstet Gynecol* 154: 1031,1986.
- 31) 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* 16: 1551, 1993.
- 32) Espinosa de los Monteros A., Parra A., Hidalgo R., Zambrana M.: The after breackfast 50-g, 1-hour glucose challenge test in urban Mexican pregnant women: its sensitivity and specificity evaluated by three diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 78: 294, 1999.
- 33) Sacks DA., Abu-Fadil S., Greenspon JF., Fotheringham N.: How reliable is the fifty-gram, one-hour glucose screening test? *Am J Obstet Gynecol* 161: 642, 1989.
- 34) Carr SR.: Screening for gestational diabetes mellitus. A perspective in 1998. *Diabetes Care* 21 (Suppl. 2): B14, 1998.
- 35) BonomoM., 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* 179: 179, 1998.
- 36) Jarret R.J.: Should we screen for gestational diabetes? *BMJ* 315: 736,1997.
- 37) US Preventive Services Task Force In: Williams and Wilkins (Eds), *Guide to Clinical Preventive Service*. Baltimore,1996.
- 38) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20 (7): 1183,1197.
- 39) Moses R.G., Moses J., Davis W.S.: Gestational Diabetes: do lean young caucasian women need to be tested? *Diabetes Care* 21 (11): 1803,1998.

- 40) Williams C.B., Iqbal S., Zawacki C.M., Yu D., Brown M.B., Herman W.H.: Effect of selective screening for gestational diabetes. *Diabetes Care* 22 (3): 418,1999.
- 41) Khine M.L., Winklestein A., Copel J.A.: Selective screening for gestational diabetes mellitus in adolescent pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 93: 738, 1999.
- 42) Di Cianni G., Volpe L., Marselli L., Casadidio I., Botone P., Teti G., Boldrini A., Navalesi R., Benzi L.: Cost-Effectiveness of Screening Test and Metabolic Management of Gestational Diabetes. *Diabetologia* 42 (Suppl.1): A80, 1999.
- 43) Di Cianni G., Benzi L., Bottone P., Volpe L., Orsini P., Murru S., Casadidio I., Clemente F., Navalesi R.: Neonatal outcome and obstetric complications in women with gestational diabetes: effects of maternal body mass index. *International Journal of Obesity* 5: 445, 1996.
- 44) Kitzmiller J.L.: Cost analysis of diagnosis and treatment of gestational diabetes mellitus. *Ostet. Gynecol* 43 (1): 140, 2000
- 45) Sackett DL, Holland WW. Controversy in the detection of disease. *Lancet* 1975; ii:357-59.
- 46) Wilson JMG, Junner G.: The principals and practice of screening for disease. In *Public Health Papers*, Geneva, WHO, 1968.
- 47) American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of diabetes mellitus in pregnancy. *Technical Bulletin #48* Washington DC, ACOG, 1978.
- 48) Società Italiana di Diabetologia, Gruppo di Studio Diabete e Gravidanza: Criteri diagnostici e orientamenti terapeutici nel diabete gestazionale: linee guida. *Il Diabete* 8: 88, 1996.
- 49) Magee MS., Walden CE., Benedetti TJ., Knopp RH.: Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA* 269: 609, 1993.
- 50) 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* 180: 1560,1999.
- 51) Organizzazione Mondiale della Sanità: Definizione, diagnosi e classificazione del diabete mellito e delle sue complicanze - Parte 1: Diagnosi e Classificazione del Diabete Mellito. Ginevra 1999 - Versione italiana a cura dell'AMD, Edizioni P & M Associati, Milano, pagg. 24-25, 2000.
- 52) Petitt 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* 17: 1264,1994.

- 53) Deerochanawong C., Putiyanun C., Wongsuryrat M., Serirat S., Jinayon P.: Comparison of National Diabetes Data Group and World Health Organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 39: 1070,1996.
- 54) Sacks DA., Greenspon JS., Abu-Fadil S., Henry HM., Wolde-Tsadik G., Yao JFF.: Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 172: 607,1995.
- 55) Società Italiana di Diabetologia, Gruppo di Studio Diabete e Gravidanza: Criteri diagnostici e orientamenti terapeutici nel diabete gestazionale: linee guida. *Il Diabete* 8: 88, 1996.
- 56) Forsbach G., Contreras-Soto JJ., Fong G., Flores G., Moreno O.: Prevalence of gestational diabetes and macrosomic newborns in a mexican population. *Diabetes Care* 11: 235,1988.
- 57) Landy HJ., Gomez-Marin O., O'Sullivan MJ.: Diagnosing gestational diabetes mellitus: use of a glucose screen without administering the glucose tolerance test. *Obstet Gynecol* 87: 395,1996.
- 58) Gruppo di Studio Diabete e Gravidanza della Società Italiana di Diabetologia: Diabete gestazionale: test di screening, criteri diagnostici e follow-up. *Recenti Progressi in Medicina* 87 Suppl. al n° 11):1(S)-12(S), 1996.
- 59) Ramus RM, Kitzmiller JL. Diagnosis and management of gestational diabetes. *Diabetes Reviews* 2: 43,1994.

TAB. 1 EPIDEMIOLOGIA DEL DIABETE GESTAZIONALE (GDM) IN ITALIA

Autore	Città/ Regione	Casi (n°)	Casi con GDM (n°)	Prevalenza del GDM (%)
Miselli	Scandiano	423	9	2,2
Tardioli	Umbria	228	11	4,8
Lapolla	Padova	490	53	10,8
Dolci	Massa	2214	64	2,9
Mularoni	Orbassano	205	10	4,8
Meriggi	Verbania	1622	73	4,5
Roccu	Cagliari	100	12	12
Bonomo	Lombardia	704	90	12,8
Cassani	Bologna	1510	71	4,7
Mello	Firenze	2164	239	11
Piva	Vicenza	1014	89	2,9
Fresa	Napoli	154	25	16,2
Sica	Sanluri (Ca)	784	86	10,9
Di Cianni	Toscana	2750	174	6,35
	TOTALE	14392	886	6,15

**Tab. 2: Outcomes (%) nel GDM**

<b>Complicanze</b>	<b>Hod et al.</b>		<b>Ogata et al.</b>	
	<b>GDM</b>	<b>Controlli</b>	<b>GDM</b>	<b>Controlli</b>
Macrosomia	18*	5.6	--	--
Distress respiratorio	1.3	1.4	--	--
Policitemia	13.3*	4.9	7*	0
Iperbilirubinemia	16.5*	8.2	23*	15
Ipoglicemia	5.1*	0.9	28*	2
Ipocalcemia	5.5*	2.7	4.0*	0
	<b>Person et al.</b>			
<b>Complicanze</b>	<b>GDM</b>		<b>Controlli</b>	
Mortalità perinatale	0.75		0.6	
Preeclampsia	5.9*		2.7	
Taglio cesareo	18.5*		11.3	
Nati prematuri	5.9*		4.7	
Macrosomia	10.2*		3.8	
Apgar $\leq 7$ a 5 min.	2.85*		0.93	
Distress respiratorio	0.66		0.55	
Tachipnea transitoria	1.51*		0.73	
*Differenze significative rispetto ai controlli				

TAB.3 MODALITA' DI SCREENING PER DIABETE GESTAZIONALE:  
INDICAZIONI DEL "FOURTH INTERNATIONAL  
WORKSHOP-CONFERENCE" (Chicago, 1997)

Valutazione iniziale del rischio per GDM da eseguire nel corso della 1ª visita ed eventualmente da rivalutare alla 24ª-28ª settimana

BASSO RISCHIO

Screening non necessario quando sono presenti tutte le seguenti caratteristiche:

- Membro di un gruppo etnico con bassa prevalenza per GDM
- Familiarità negativa per diabete mellito
- Anamnesi ostetrica priva di esiti sfavorevoli
- Età inferiore a 25 anni
- Normopeso

MEDIO RISCHIO

Le donne con caratteristiche intermedie tra il basso e l'alto rischio: Test di Tolleranza Glucidica tra la 24ª-28ª settimana.

*Procedure in due fasi: GCT con 50 g di glucosio seguito da OGTT diagnostico nelle pazienti con GCT positivo*

*Procedura in unica fase: OGTT diagnostica eseguita in tutti i soggetti.*

ALTO RISCHIO

Screening da eseguire prima possibile quando sono presenti uno o più dei seguenti fattori:

- familiarità positiva per diabete in parenti di primo grado
- pregresso riscontro di intolleranza glucidica
- macrosomia in gravidanze precedenti
- obesità
- glicosuria marcata nella gravidanza in corso

*Qualora non venga posta diagnosi di GDM, il test glicemico dovrebbe essere ripetuto tra la 24ª-28ª settimana o tutte le volte che si manifestano sintomi o segni indicativi di iperglicemia*

**TAB. 4 SCREENING UNIVERSALE E SELETTIVO PER DIABETE GESTAZIONALE: ANALISI DEI COSTI**

	Costo per caso di GDM (lire)	Costo per caso di GDM+G-IGT (lire)
Screening Universale	676.000	305.000
Screening Selettivo	647.000	294.000
	(-5%)	(-3,6%)

Analisi dei costi effettuata applicando le tariffe SSN.

GDM: Diabete Gestazionale; G-IGT: Ridotta Tolleranza Glucidica in Gravidanza.

**Tab. 5 Criteri diagnostici per l'OGTT 100 g**

tempi	O'Sullivan '64 sangue venoso glucosio mg/dl	NDDG '79 plasma venoso glucosio mg/dl	Carpenter '82 plasma venoso glucosio mg/dl
0'	90	105	95
1 h	165	190	180
2 h	145	165	155
3 h	125	145	140

**Tab. 6 Modalità di esecuzione OGTT 100 e 75 g**

- ⇒ DIETA: almeno 150 g carboidrati/die per 3 gg
- ⇒ ORARIO: al mattino dopo 8-14 h di digiuno
- ⇒ CARICO: 75 o 100 g glucosio disciolti in acqua 400 ml, da ingerire in 5'
- ⇒ PRELIEVO: venoso basale, poi ogni ora per 2-3 h
- ⇒ DOSAGGIO: su plasma con metodo enzimatico
- ⇒ COMPORTAMENTO: durante il test posizione seduta - non fumo

**Tab. 7 Diagnosi di GDM secondo OMS (OGTT 75 g; glucosio mg/ml su plasma venoso): in gravidanza le donne che rientrano nei criteri per Diabete Mellito o per IGT sono classificate come affette da GDM.**

tempi	Diabete*	IGT°
0'	≥ 126	< 140
2 h	≥ 200	140-200

\*1 criterio per la diagnosi

°ambidue i criteri per la diagnosi

**Tab. 8 Criteri diagnostici secondo le Raccomandazioni Finali della “4<sup>th</sup> International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus”  
(diagnosi se 2 o più valori > a quelli indicati)**

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

Tab.9: Fattori di rischio per il GDM

→ **Anamnestici maggiori\***

- ◆ Pregresso GDM o IGT
- ◆ Familiarità di 1° grado per diabete
- ◆ Età > 30 anni
- ◆ Obesità (BMI  $\geq$  28)
- ◆ Pregressa macrosomia ( $\geq$ 4Kg) o LGA ( $>$ 90°C)
- ◆ Mortalità perinatale da causa ignota

→ **Anamnestici minori\*\***

- ◆ Sovrappeso
- ◆ Ipertensione arteriosa
- ◆ Due o più aborti spontanei
- ◆ Polioidramnios
- ◆ Gestosi
- ◆ Elevata parità
- ◆ Parti pretermine

→ **Collegati all'attuale gravidanza\***

- ◆ Incremento ponderale  $>$ 1.2 Kg nel 1° trimestre e/o 400g/sett. nel 2°-3° trimestre
- ◆ Ricorrente glicosuria a digiuno
- ◆ Polioidramnios
- ◆ Crescita fetale accelerata e dismorfica

\*Sufficiente 1 fattore di rischio per classificare a rischio

\*\*Almeno 2 fattori per classificare a rischio

### Schema 1: Screening e diagnosi del GDM

