

PER CONSULTAZIONE

Verso un consenso europeo sul diabete gestazionale: guida pragmatica a diagnosi, management e trattamento *Gruppo di Studio Italiano Diabete e Gravidanza e FIGO*

Hod M^{1,2}, Napoli A^{1,3}, Mello G^{4,5}, Mecacci F^{4,5}, Vitacolonna E^{6,7}

¹European Association of Perinatal Medicine; ²FIGO Working Group on Hyperglycemia in Pregnancy; ³Scuola di Medicina, "Sapienza" Università di Roma, Roma; ⁴Società Italiana di Medicina Perinatale; ⁵Medicina Materno Fetale Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; ⁶Gruppo di Studio Italiano Diabete e Gravidanza AMD-SID; ⁷Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento Università "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara;

RIASSUNTO

L'aumento dell'incidenza di diabete e obesità a livello mondiale ha portato l'International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) nel 2014 a intraprendere una nuova iniziativa per aumentare la consapevolezza relativa al legame tra iperglicemia in gravidanza, outcome materno e fetale avverso, e rischio per la salute futura sia della madre sia del neonato. Per raggiungere tale scopo la FIGO ha riunito un gruppo di esperti per inquadrare il problema e ha sviluppato un documento che suggerisce la migliore strategia per il management dell'iperglicemia in gravidanza nell'organizzazione della sanità pubblica. Il documento FIGO "Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care" è stato presentato al congresso mondiale FIGO nell'ottobre 2015 a Vancouver e pubblicato come supplemento speciale sull'*International Journal of Gynecology and Obstetrics*⁽¹⁾. Il documento fornisce una guida pragmatica per la diagnosi, il management e il trattamento del diabete mellito gestazionale (DG) in relazione alle risorse socio-economiche dei vari Paesi ed evidenzia la necessità di un programma chiaramente definito per affrontare il problema a livello mondiale.

SUMMARY

Towards a European consensus on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care
The Italian Diabetes in Pregnancy Study Group and FIGO

In view of the rising global burden of diabetes and obesity the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) embarked on a new initiative in 2014 to raise awareness about the link between hyperglycemia in pregnancy (HIP) and poor maternal and fetal outcomes, and the risk to the future health of the mothers with HIP and their offspring. FIGO brought together a group of experts to frame the issues and develop a document suggesting key actions to address the public health burden posed by HIP. The FIGO Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care was launched at the FIGO World Congress in October 2015 in Vancouver and published as a special supplement to the International Journal of Gynecology and Obstetrics⁽¹⁾. The document provides pragmatic guidance for testing, management and care of women with GDM in relation to the resource settings and calls for a clearly defined global health agenda to tackle the issue on a world-wide scale.

Il documento FIGO delinea a oggi gli standard riguardo a diagnosi, management e trattamento delle donne con diabete gestazionale (DG) e fornisce raccomandazioni pragmatiche; grazie alla loro attuabilità, accettabilità e alla facilità di implementazione tali raccomandazioni

hanno il potenziale di produrre un impatto significativo sulla salute globale, nonostante le difficoltà di fornire linee guida in un contesto di limitate evidenze scientifiche di alta qualità, in particolare nei Paesi a più basso reddito. Il documento, oltre a fornire proposte in base

Corrispondenza: prof.ssa Ester Vitacolonna, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, via dei Vestini 29, 66100 Chieti • e-mail: e.vitacolonna@unich.it

Pervenuto il 20-02-2017 • Accettato il 24-02-2017

Parole chiave: documento FIGO, criteri diagnostici, gestione, diabete gestazionale, diagnosi e screening, iperglicemia in gravidanza • **Key words:** FIGO document, diagnostic criteria, management care, gestational diabetes proposal, screening, hyperglycemia in pregnancy

Abbreviazioni: ADIPS, Australian Diabetes in Pregnancy Society; AFOG, African Federation of Obstetrics and Gynaecology; DG, diabete mellito gestazionale; DIPSI, Diabetes in Pregnancy Study Group of India; DPSG, Diabetic Pregnancy Study Group; EAPM, European Association of Perinatal Medicine; EBCOG, European Board and College of Obstetrics and Gynecology; FIGO, Federation of Gynecology and Obstetrics; HAPO, Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study; IADPSG, International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups; IDF, International Diabetes Foundation; OGTT, oral glucose tolerance test, test di tolleranza al glucosio orale; OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità; SAFOG, South Asian Federation of Obstetrics and Gynecology; SOGC, Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada.

alle diverse risorse socio-economiche, finanziarie e di infrastrutture dei vari Paesi, sottolinea le priorità della ricerca per colmare le lacune alle attuali conoscenze.

Prima della pubblicazione il documento è stato ampiamente diffuso e ha ricevuto approvazione da parte di molti gruppi internazionali come l'European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC), Chinese Society of Perinatal Medicine, Diabetic Pregnancy Study Group (DPSG), African Federation of Obstetrics and Gynaecology (AFOG), South Asian Federation of Obstetrics and Gynecology (SAFOG), Australian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS), International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG), European Association of Perinatal Medicine (EAPM), International Diabetes Foundation (IDF), Diabetes in Pregnancy Study Group of India (DIPSI) e il Diabetes in Pregnancy Study Group of Latin America oltre al comitato esecutivo e altri importanti gruppi di lavoro all'interno della FIGO.

Nonostante il documento sia stato ben recepito a livello globale, l'attuazione delle raccomandazioni nelle diverse realtà locali richiede sostegno e sensibilizzazione ed è necessario affrontare le attuali criticità nella conoscenza della patologia, così come la produzione di evidenze in termini di economia sanitaria. Questa è la sfida che la FIGO si propone di affrontare nel prossimo futuro. La sintesi delle principali aree di interesse è fornita di seguito, anche se suggeriamo vivamente di consultare il documento originale accessibile al seguente link: www.figo.org/figo-project-publications.

Diabete gestazionale

L'incidenza del diabete gestazionale (DG) riflette l'incidenza di vari gradi di alterata tolleranza al glucosio (inclusi il diabete di tipo 2 e l'obesità) in una data popolazione. Queste condizioni sono in aumento a livello globale, tanto più che l'età di insorgenza del diabete risulta anticipata nelle donne in età riproduttiva a fronte di una più elevata età della donna alla prima gravidanza. Un aumento dei fattori di rischio rende le donne più esposte alla comparsa di iperglicemia in gravidanza, diventando una delle complicanze più comuni; è stimato che una gravidanza su sette (16,8%) a livello mondiale sia complicata da una qualche forma di iperglicemia: di queste solo il 16% è dovuto a una forma di diabete preesistente alla gravidanza (tipo 1 o tipo 2 o con primo riconoscimento durante la gravidanza), mentre nell'84% dei casi la diagnosi è di DG⁽²⁾.

Il DG è associato a un'elevata morbilità materno-fetale un maggiore rischio di taglio cesareo, distocia di spalla, disordini ipertensivi (inclusa la preeclampsia) e successivo sviluppo per la madre di diabete di tipo 2 a distanza

di anni dal parto. Anche la morbilità perinatale e neonatale risulta aumentata nelle gravidanze complicate da DG: in particolare macrosomia, trauma al parto, ipoglicemia, policitemia e iperbilirubinemia nel neonato. Inoltre, l'esposizione a valori elevati di glucosio nell'ambiente intrauterino espone tali neonati a un aumentato rischio di obesità e diabete nella vita adulta per il ruolo dell'iperglicemia sull'imprinting intrauterino nel prodotto del concepimento.

Pertanto, è prioritario e non procrastinabile porre una maggiore attenzione alla prevenzione, a screening, diagnosi e management dell'iperglicemia in gravidanza in tutto il mondo al fine di contenere l'aumento delle malattie croniche non trasmissibili negli anni futuri. Ciononostante, il corretto approccio all'iperglicemia in gravidanza rimane controverso, per le numerose lacune sulla prevenzione, diagnosi e trattamento materno e fetale.

Le organizzazioni sanitarie dei vari Paesi e le organizzazioni professionali hanno proposto diversi algoritmi per lo screening e la diagnosi di DG che sono stati criticati per la mancanza di validazione, così come per essere basati su scarse evidenze, la maggior parte quale risultato di opinioni di esperti, e spesso influenzati da considerazioni economiche: tutto questo spesso ha creato confusione e incertezza tra gli operatori⁽³⁾.

Un problema fondamentale, messo in evidenza costantemente nei diversi studi, tra cui lo studio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study)⁽⁴⁾, è l'esistenza di una relazione lineare tra l'aumento dei livelli di glicemia e l'aumento della frequenza degli outcome avversi, senza un valore soglia. È evidente che qualsiasi raccomandazione pratica per la diagnosi di DG necessita di un consenso, bilanciando rischi e benefici in particolare clinici, sociali ed economici. Così come il disaccordo sui valori soglia per la diagnosi, anche la mancanza di consenso tra le varie società scientifiche sull'utilizzo di un algoritmo per lo screening e la diagnosi di DG rimane a oggi un problema.

Nella maggior parte dei Paesi a basso e medio sviluppo socio-economico (che contribuiscono per oltre l'85% delle nascite mondiali), la maggioranza delle donne non è sottoposta a screening per il diabete durante la gravidanza – nonostante il fatto che questi Paesi siano responsabili dell'80% dei casi di diabete a livello mondiale, del 90% dei casi di decessi materni e perinatali e di outcome ostetrici avversi¹. In particolare, 8 di questi Paesi – India, Cina, Nigeria, Pakistan, Indonesia, Bangladesh, Brasile e Messico – rappresentano il 55% delle nascite a livello mondiale (70 milioni nati vivi ogni anno) così come il 55% dei casi globali di diabete (209,5 milioni), dovrebbero perciò essere considerati principali obiettivi per qualsiasi strategia volta a migliorare l'assistenza alle pazienti con DG. Questi Paesi sono stati infatti identificati

come paesi prioritari per tutti i futuri interventi della FIGO riguardo al DG.

Spostando l'attenzione dalle aree in via di sviluppo, anche in alcuni Paesi dell'Europa, nonostante sistemi sanitari pubblici ben sviluppati e una copertura sanitaria universale, a oggi non esiste un consenso sui criteri di diagnosi del DG, in particolare non c'è accordo sull'utilità dello screening basato sui fattori di rischio rispetto allo screening universale. Nonostante le evidenze che dimostrano come lo screening della sola popolazione a rischio non sia in grado di identificare quasi la metà dei casi di DG, continuano la preoccupazione e il dibattito relativi al fatto che lo screening universale, con conseguente aumento del numero di casi di DG diagnosticati, determinerebbe problemi logistici ed economici per i sistemi sanitari. Si sottolinea, inoltre, che il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) richiede costi e tempo per l'esecuzione. D'altra parte, l'utilizzo di protocolli complessi per lo screening in base ai fattori di rischio richiede un'attenta applicazione nella pratica clinica da parte degli operatori sanitari, applicazione che non sempre viene eseguita correttamente, portando quindi a diagnosi mancate.

Questa discussione, inoltre, non tiene in considerazione i benefici ottenibili in termini di prevenzione e salute a lungo termine dallo screening, diagnosi e trattamento dell'iperglicemia in gravidanza, con conseguente risparmio per la sanità.

Per questo uno screening basato sui fattori di rischio non può essere sostenuto dalla FIGO per ragioni sia economiche sia di salute⁽⁵⁾.

Data l'elevata incidenza di iperglicemia in gravidanza nella maggior parte delle popolazioni e la scarsa sensibilità dello screening selettivo basato su fattori di rischio, sembra opportuno raccomandare lo screening universale. Questo approccio è fortemente raccomandato dalla FIGO, dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dall'International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG).

In sintesi, la FIGO raccomanda quanto segue.

Focus su salute pubblica: dovrebbe essere posta una maggiore attenzione a livello internazionale sul DG e sulla relazione con la salute materna e le malattie non trasmissibili dell'adulto, quali obiettivi di sviluppo sostenibile. Deve essere data la priorità a misure di sensibilizzazione per le donne in età riproduttiva sia prenatali sia postnatali, accessibilità ai servizi, promozione della valutazione preconcezionale.

Screening universale: tutte le donne in gravidanza dovrebbero essere sottoposte a screening per l'iperglicemia durante la gravidanza utilizzando una procedura *one step*. FIGO incoraggia tutti i Paesi e le federazioni affiliate ad

adattarsi e promuovere strategie per garantire questo approccio.

Criteri per la diagnosi: devono essere utilizzati i criteri dell'OMS per la diagnosi di diabete mellito in gravidanza e quelli condivisi dall'OMS e dall'IADPSG per la diagnosi di DG. Strategie alternative descritte nel documento devono essere considerate ugualmente accettabili in molti Paesi in via di sviluppo, tenendo conto dei vincoli dovuti alla carenza delle risorse.

Diagnosi di DG: la diagnosi di DG dovrebbe essere basata sui risultati di laboratorio ottenuti da campioni di plasma venoso che siano stati correttamente raccolti, trasportati e testati. Tenendo conto dei limiti dovuti alla carenza delle risorse in molti Paesi in via di sviluppo, è accettabile usare un glucometro portatile plasma-calibrato per scopi diagnostici.

Gestione del DG: la gestione dovrebbe avvenire in conformità con le risorse e le infrastrutture disponibili a livello nazionale, anche se i protocolli di diagnosi e trattamento specifici non sono supportate da evidenze di alta qualità, in quanto questo è preferibile a nessun trattamento.

Lifestyle management: la dieta e l'attività fisica dovrebbero essere i principali strumenti nella gestione dei DG. Le donne con DG devono ricevere un'educazione nutrizionale che consentirà loro di scegliere la giusta quantità e qualità del cibo e il livello di attività fisica. Devono essere programmati più incontri durante la gravidanza per favorire il mantenimento di uno stile di vita sano anche dopo il parto e quindi ridurre il rischio di obesità futura, diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari.

Gestione farmacologica: se la modifica dello stile di vita da sola non riesce a determinare un adeguato controllo glicemico, devono essere considerati l'insulina, la metformina o la gliburide come opzioni di trattamento sicuro ed efficace del DG durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. FIGO ribadisce, comunque, cautela, perché non ci sono evidenze sugli effetti a lungo termine degli ipoglicemizzanti orali utilizzati in gravidanza.

Follow-up postpartum e affidamento al curante: a seguito di una gravidanza complicata da DG, il periodo successivo al parto costituisce un momento importante per avviare interventi di promozione della salute volti a ridurre l'onere futuro di malattie croniche non trasmissibili sia per la madre sia per il bambino. I ginecologi ostetrici devono stabilire un collegamento con i diabetologi, i medici di famiglia, gli internisti, i pediatri e gli altri operatori sanitari a supporto di un follow-up postpartum delle madri

e dei loro figli. Un programma di follow-up legato al calendario vaccinale e alle regolari visite di controllo del bambino offrirebbe la possibilità di proseguire l'impegno costante con la coppia madre-bambino ad alto rischio.

Spunti per la ricerca futura: è necessaria una maggiore collaborazione internazionale per affrontare e colmare le attuali lacune nelle conoscenze per comprendere meglio i legami tra salute materna e le malattie croniche non trasmissibili. Sono necessarie evidenze scientifiche di alta qualità che forniscano indicazioni sugli esami necessari, la gestione e la cura ottimale delle donne con DG. È indispensabile che siano formulati modelli di costo-efficacia specifici basati su incidenza di malattia e disponibilità delle risorse nei vari Paesi per proporre e attuare individualmente le scelte migliori sulla tipologia di controlli e gestione da adottare nel DG.

La situazione in Europa e la necessità di consenso europeo

La mortalità infantile e materna in Europa è generalmente piuttosto bassa e continua a diminuire, ma la mortalità e morbilità perinatale rimane una delle preoccupazioni principali tuttora presenti⁽⁶⁾. L'incidenza di parto pretermine e parto pretermine grave, il ritardo di crescita e le anomalie congenite sono in aumento in molti Paesi, riflettendo gli scarsi successi della Medicina nel prevenire le situazioni ad alto rischio. Circa un terzo di tutti i decessi fetali e il 40% di tutte le morti neonatali in Europa avvengono tra i bambini nati prima delle 28 settimane di gravidanza⁽⁶⁾. Le morti in utero diminuiscono lentamente e tuttora in molti casi le loro cause rimangono sconosciute. Per migliorare l'outcome gravidico e ridurre il tasso di natimortalità sarebbe auspicabile un aumento della consapevolezza dei clinici e della comunità sui rischi associati a condizioni patologiche comuni in fase pregestazionale e gestazionale (come, per esempio, il diabete e l'ipertensione) con l'implementazione di linee guida sulle buone pratiche da adottare⁽⁷⁾.

L'introduzione di interventi mirati ha permesso un calo dei tassi di mortalità materna in Europa. La maggior parte delle morti materne in Europa, come nel resto del mondo, sono direttamente causate da emorragia, ipertensione, malattia tromboembolica, sepsi e parto distocico, il quale aumenta notevolmente in presenza di iperglicemia in gravidanza. Combattere l'obesità e l'iperglicemia in gravidanza può concorrere a ridurre la morbilità e la mortalità materna e neonatale nonché il rischio di complicanze in gravidanza, come parto pretermine, morte intrauterina, anomalie congenite, macrosomia e ritardo di crescita: tutti problemi critici per la salute materna e infantile in Europa⁽⁶⁾.

In assenza di cure preventive, quasi la metà delle donne

con DG svilupperà un diabete di tipo 2 entro 10 anni dal parto e una percentuale significativa svilupperà una malattia cardiovascolare precoce⁽⁸⁻¹⁰⁾. Anche i bambini nati da donne con DG sono a elevato rischio di obesità, insorgenza precoce di diabete di tipo 2 e di malattie cardiovascolari: l'iperglicemia in gravidanza è in grado di perpetuare queste condizioni nelle generazioni successive⁽¹¹⁻¹³⁾.

Focalizzare l'attenzione su obesità materna e screening del DG durante la gravidanza fornisce un'opportunità unica per integrare diversi servizi che permetterebbero un miglioramento degli indicatori tradizionali di morbilità e di mortalità materna e perinatale, e affrontare così il tema della prevenzione intergenerazionale di malattie croniche non trasmissibili, come l'obesità, il diabete, l'ipertensione e le malattie cardiovascolari. Ma come possiamo raggiungere questo obiettivo quando continuiamo a ignorare la premessa di base, ovvero di testare tutte le donne in gravidanza per iperglicemia, come accennato in precedenza? È incredibile, che questa non sia stata la priorità per i finanziamenti pubblici, nonché per un'assistenza mirata alla prevenzione e promozione della salute postpartum per le madri-figli ad alto rischio.

EAPM, EBCOG e IADPSG sono stati tra i primi a sottoscrivere e sostenere il documento FIGO.

È importantissimo che i responsabili della salute e i decisori politici in Europa prestino attenzione a queste raccomandazioni e adottino le misure appropriate per attuare le azioni necessarie per affrontare il problema dell'iperglicemia in gravidanza come una priorità di salute pubblica e accelerino l'attuazione dell'iniziativa FIGO in Europa, attraverso azioni politiche di sostegno e mobilitazione di risorse per la sua messa in atto, tra cui:

- incoraggiare tutti i Paesi in Europa ad adattarsi e promuovere lo screening universale di tutte le donne in gravidanza utilizzando una procedura one-step come standard;
- sostenere gli sforzi per aumentare la consapevolezza sulla iperglicemia in gravidanza e il suo impatto sulla salute materna e infantile; incoraggiare la valutazione preconcezionale, l'assistenza prenatale e postnatale di follow-up;
- incoraggiare il "task shifting" e il "role based training" per migliorare le capacità di prevenzione, di diagnosi precoce e di trattamento dell'iperglicemia in gravidanza e favorire la collaborazione tra le specialità mediche per proseguire l'impegno con madre-figlio ad alto rischio per un periodo di tempo prolungato legato al programma vaccinale del bambino;
- permettere l'accesso continuo delle pazienti alla diagnostica e al trattamento da parte di personale formato per la gestione adeguata del DG a tutti i livelli di assistenza e a costi accessibili;
- sostenere e finanziare la ricerca che renda possibile

sia la scoperta di nuovi strumenti e procedure per migliorare la diagnosi, la cura, il monitoraggio e la gestione del DG, incluso il follow-up nel lungo periodo della coppia madre-bambino; nonché svolgere attività di ricerca per migliorare la collaborazione e l'efficacia dei programmi esistenti, tenendo conto delle realtà in cui viene erogata l'assistenza sanitaria in diverse parti d'Europa.

Non agire ora darebbe ragione al detto "penny wise and pound foolish".

Conflitto di interessi

Nessuno.

Bibliografia

- Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC et al. *The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care*. Int J Gynaecol Obstet 2015;131(suppl. 3):S173-211.
- International Diabetes Federation IDF. *Diabetes atlas*, 7th ed. <http://www.diabetesatlas.org/>
- Agarwal MM. *Evolution of screening and diagnostic criteria for GDM worldwide*. In: Kim C, Ferrara A, eds. *Gestational diabetes during and after pregnancy*. London: Springer-Verlag Ltd 2010, pp. 35-48.
- HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR et al. *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes*. N Engl J Med 2008; 358:1991-2002.
- Simmons D, Moses RG. *Gestational diabetes mellitus: to screen or not to screen?: Is this really still a question?* Diabetes Care 2013; 36:2877-8.
- European Perinatal Health Report. *Health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010*. <http://www.europeristat.com/reports/european-perinatal-health-report-2010.html> (ultimo accesso il 28 novembre 2016).
- Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K et al. *Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis*. Lancet 2011;377:1331-40.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. *Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Lancet 2009;373:1773-9.
- Retnakaran R. *Glucose tolerance status in pregnancy: a window to the future risk of diabetes and cardiovascular disease in young women*. Curr Diabetes Rev 2009;5:239-44.
- Retnakaran R, Shah BR. *Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study*. CMAJ 2009;181:371-6.
- Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Damm P. *High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia*. Diabetes Care 2008;31:340-6.
- Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, D'Agostino RB Jr, Liese AD, Vehik KS et al. *Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth. The SEARCH Case-Control Study*. Diabetes Care 2008;31:1422-6.
- Osgood ND, Dyck RF, Grassmann WK. *The inter- and intragenerational impact of gestational diabetes on the epidemic of type 2 diabetes*. Am J Public Health 2011;101:173-9.