

LA PREVALENZA DELL'IPERGLICEMIA IN GRAVIDANZA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Epidemiologia del diabete in gravidanza, prima e dopo lo studio HAPO

La percentuale di gravidanze complicate da diabete mellito (DM) era in crescita già da diversi anni, con un aumento riguardante sia le forme di DM pre-esistenti al concepimento (DM pre-gestazionale, pre-GDM), sia il DM gestazionale (GDM), di prima diagnosi durante la gravidanza. Questo **"trend" in salita era generalizzato**, in gran parte conseguenza dell'aumento del DM tipo 2 e dell'obesità anche in fasce di età giovanile (1,2).

Uno studio del 2008 (3) riportava come in California dal 1999 al 2005 la prevalenza del pre-GDM fosse passata dallo 0.81% all'1.82%, interessando tutte le fasce di età e tutte le etnie prese in esame. In questo studio si registrava in realtà una stabilità del GDM, la cui frequenza era rimasta sostanzialmente invariata intorno al 7.5% delle donne sottoposte a *screening*; altri articoli hanno però documentato, sia in USA sia in altri Paesi, un progressivo aumento anche per questa forma clinica (4).

La situazione è radicalmente cambiata con l'introduzione dei nuovi criteri diagnostici per il GDM, derivati dai risultati dello studio HAPO (5), proposti nel 2010 dalla IADPSG (6) e successivamente adottati in molte realtà nazionali e, ultimamente, dalla stessa OMS (7). Sulla casistica di oltre 23.000 donne studiata dall'HAPO, il *Panel* IADPSG ha calcolato una **prevalenza del 18%**, più che raddoppiata rispetto a quella precedentemente stimata intorno al 7-8%. L'aumento in questo caso era dovuto all'utilizzazione di criteri più "inclusivi", sia per il modesto abbassamento dei *cut-off* glicemici per l'OGTT 75 g, sia, soprattutto, per la decisione di considerare positivi anche test da carico in cui la glicemia risultava elevata in un solo punto (anziché nei due richiesti in precedenza).

Un simile aumento nel numero di gravidanze considerate "patologiche" apre problematiche del tutto nuove per quanto riguarda la gestione clinica complessiva di questa condizione, con ricadute potenzialmente importanti in termini di salute pubblica, di organizzazione e di costi dell'assistenza, oltre che di medicalizzazione di un numero molto elevato di gestanti del tutto asintomatiche. La necessità di verificare la reale entità di questo fenomeno è quindi oggi molto sentita, e una conferma dei dati ricavati dalla IADPSG dovrà venire nei prossimi anni da studi prospettici mirati nelle varie realtà nazionali, per il momento molto scarsi. In Italia, ad esempio, è finora disponibile un solo studio di prevalenza, peraltro di disegno retrospettivo, condotto applicando le nuove procedure: in una casistica di oltre 700 donne, sottoposte a *screening* presso l'Università di Messina nell'arco di 12 mesi, fra 2010 e 2011, è stata riscontrata una positività dell'OGTT pari all'11.9% (8); se però a questo dato si aggiungeva quello delle donne con una glicemia a digiuno in fase precoce > 92 mg/dL (secondo le raccomandazioni originarie dell'IADPSG, non raccolte dalle attuali Linee-Guida italiane) la prevalenza globale saliva al 15.8%.

Lo studio IDF, l'OMS, e la proposta di una nuova classificazione

In questa prospettiva, risulta di grande interesse un articolo in corso di pubblicazione a firma di Guariguata e coll, a nome della "International Diabetes Federation" (IDF), finalizzato a determinare la prevalenza globale delle forme di iperglicemia in gravidanza nell'anno 2013 (9).

Esaminando questo lavoro, per evitare possibili (e probabili) confusioni, una premessa deve necessariamente riguardare la **classificazione** e la **terminologia** usate, che si differenziano sotto alcuni aspetti da quelle solitamente riportate nella letteratura di settore. In questo gli autori si sono in parte rifatti alla recente presa di posizione dell'OMS (7), che ha sostanzialmente accettato (pur con qualche riserva legata alla carenza di evidenze) procedure e classificazione proposte dalla IADPSG, ma ne ha in parte modificato la terminologia.



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

A cura di:
Renato Cozzi

In pratica, l'OMS, distingue le seguenti **categorie nosografiche**, come componenti di una più generale "Iperglicemia di primo rilievo in qualunque momento della gravidanza":

- **DM in gravidanza** (*Diabetes Mellitus In Pregnancy*): DM pre-esistente ma diagnosticato per la prima volta in gravidanza, con gli stessi criteri diagnostici usati nella popolazione non gravida. È quello che la IADPSG chiama "*Overt Diabetes in Pregnancy*" e che in Italia si definisce più spesso "DM Manifesto" (ma "DM pre-esistente alla Gravidanza", secondo le Linee Guida ministeriali);
- **DM gestazionale** (GDM), definito e diagnosticato secondo le indicazioni IADPSG.

Nell'articolo che stiamo esaminando, l'IDF ha fatto proprie queste definizioni, assegnando però dei nuovi acronimi: "DIP" per "*Diabetes Mellitus in Pregnancy*" e "HFDP" per "*Hyperglycaemia first detected during pregnancy*". Quindi: HFDP = DIP + GDM.

Proseguendo nella sua opera di riclassificazione, l'IDF ha poi introdotto una nuova categoria comprendente tutte le forme di DM effettivamente precedenti il concepimento: questo gruppo, definito "*Total Diabetes in Pregnancy*" (TDP) comprende al suo interno il DIP e il DM già noto prima della gravidanza, cioè il DM pre-Gestazionale. Quindi: TDP = DIP + pre-GDM.

Tutte queste categorie rientrano poi in un unico, grande, contenitore, che comprende tutte le forme di iperglicemia in gravidanza: "*Hyperglycaemia in Pregnancy*" (HIP). Quindi: HIP = TDP + GDM, ma anche HIP = HFDP + pre-GDM.

Il valore dell'articolo di Guariguata risiede non tanto in questo ennesimo rimescolamento delle categorie diagnostiche, con relative nuove sigle (che, anzi, rischia di essere ulteriormente confondente in un campo che invece avrebbe bisogno di arrivare finalmente a "parlare la stessa lingua" in maniera stabile, dopo decenni di continui cambiamenti), quanto nella metodica adottata, messa a punto dall'IDF e illustrata in dettaglio in un secondo articolo sullo stesso numero della rivista (10).

Terminologia		
Acronimo	Definizione estesa	Spiegazione
Pre-GDM	Diabete pre-gestazionale	DM pre-esistente al concepimento
GDM	Diabete gestazionale	DM insorto in gravidanza
DIP	Diabete in gravidanza	DM pre-esistente ma diagnosticato per la prima volta in gravidanza
HFDP	<i>Hyperglycaemia first detected during pregnancy</i>	DIP + GDM
TDP	<i>Total Diabetes in Pregnancy</i>	DIP + pre-GDM
HIP	Iperglicemia in gravidanza	TDP + GDM = HFDP + pre-GDM

Metodi e risultati

L'intento degli autori è stato di **arrivare a una stima attendibile della prevalenza dell'HIP**, quindi **di qualunque forma di iperglicemia in gravidanza**, basandosi su studi epidemiologici già pubblicati, in un arco di tempo ampio e in aree geografiche diverse.

Gli studi sono stati selezionati sulla base di quattro criteri: metodi di *screening* e diagnosi, anno di effettuazione, disegno dello studio, rappresentatività del campione. A ogni studio è stato poi applicato un punteggio, concepito per favorire studi recenti, rappresentativi a livello nazionale, di popolazione, e con diagnosi conseguente all'applicazione di test su sangue. Alla fine, su un totale di 199 studi, ne sono stati scelti 47, che sono poi stati utilizzati anche per estrapolare dati relativi a Paesi non rappresentati ma paragonabili per vicinanza geografica, caratteristiche etniche e sviluppo socio-economico.

Tutti i sistemi di *screening* e diagnosi sono stati allineati a quelli IADPSG, scelti come sistema di riferimento. Senza entrare nel dettaglio, si è tenuto conto dei *cut-off* glicemici e del numero di valori elevati richiesti per la diagnosi di GDM: ad esempio, nel caso dei criteri ADA/Carpenter&Coustan, con *cut-off* quasi sovrapponibili a quelli IADPSG, ma con necessità di due punti elevati per la diagnosi (anziché uno solo, come per IADPSG), la prevalenza è stata raddoppiata; altri adattamenti analoghi sono stati adottati in presenza di strategie diagnostiche diverse.

La prevalenza del pre-GDM è stata stimata tenendo conto del tasso di fertilità della popolazione generale nelle singole aree geografiche prese in esame (che è stato valutato equivalente a quello delle donne diabetiche della stessa fascia di età), moltiplicandolo per il numero stimato di donne diabetiche. Il risultato così ottenuto è stato sommato a quello di HFDP per arrivare alla prevalenza di HIP nella zona interessata. In modo analogo, la quota di DIP (diabete in gravidanza precedentemente non noto) è stata ricavata moltiplicando il tasso di fertilità per il numero stimato di donne con DM tipo 2 non diagnosticato, riportato nell'“Atlante del Diabete” dell'IDF. La somma di questo numero con quello relativo al pre-GDM dava, infine, la prevalenza di TDP.

Il numero ricavato da questi calcoli è risultato notevolmente elevato: nell'anno 2013 su un totale stimato di 127.1 milioni di nati vivi nella fascia di età 20-49 anni, a livello mondiale, 21.4 milioni sarebbero stati interessati da qualche forma di iperglicemia in gravidanza (definibile come HIP secondo la classificazione illustrata all'inizio), con una **prevalenza grezza del 16.9%**. Il 16% di questa popolazione sarebbe dovuto a TDP, cioè a forme di diabete pre-esistenti al concepimento, note o non diagnosticate. La prevalenza più elevata (23.1%) si è riscontrata nel Sud-Est asiatico, seguito da vicino dalla regione medio-orientale e nord-africana (22.3%). Come prevedibile, **la distribuzione presenta notevoli variazioni per fasce di età**, passando da una prevalenza di HIP del 10.3% nella fascia 20-24 anni al 47.9% in quella 45-49 anni. Guardando alle **condizioni socio-economiche**, oltre il 91.6% dei casi di HIP occorrono nei Paesi con livello economico medio-basso.

Commento

La stima di oltre 21 milioni di gravidanze complicate da iperglicemia in un anno è certamente impressionante e preoccupante, alla luce della ormai ben dimostrata relazione fra controllo glicemico materno e *outcome* della gravidanza, ma anche delle possibili conseguenze sull'evoluzione metabolica della madre e della prole negli anni successivi, con aumentato rischio di DM tipo 2, obesità, sindrome metabolica.

Questo dato complessivo, però, deve necessariamente essere scomposto e analizzato nel dettaglio, per comprenderne i rischi effettivi e programmare al meglio l'organizzazione dell'assistenza, impostare programmi differenziati di monitoraggio, graduare l'intensità degli interventi terapeutici. **Il 16% costituito dal diabete pre-esistente (TDP) rappresenta evidentemente la componente di maggiore impegno**, anche per i potenziali effetti sull'embriogenesi e sull'abortività precoce, che non dovrebbero invece riguardare il GDM. Esiste da tempo un orientamento generalizzato verso un approccio intensificato verso queste forme di iperglicemia, proprio per la potenziale gravità delle conseguenze in caso di controllo insoddisfacente.

Non è invece possibile in questo studio differenziare all'interno del rimanente 84% rappresentato dal GDM (quasi 18 milioni di gravidanze, qui presentate come un'unica categoria nosografica). In questo ambito si sono verificati i cambiamenti più significativi in questi anni, con un aumento nettissimo del numero di diagnosi: data la grande eterogeneità dei livelli di alterazione metabolica, che comportano rischi diversi, le esigenze di gestione sono molto diverse. È evidente come non sia proponibile una gestione uniformemente intensiva, non giustificata e non sostenibile in termini di risorse. Da questa valutazione bisognerà invece **stratificare il rischio**, modulando l'intensità dell'intervento da mettere in atto, l'aggressività terapeutica, il grado di medicalizzazione effettivamente necessari nei singoli casi di GDM.

Questa operazione diventa essenziale, oggi più che in passato, per cercare di assicurare un *outcome* materno-fetale ottimale in tutte le forme di “iperglicemia in gravidanza”.

Bibliografia

1. Bell R, Bailey K, Cresswell T, et al, on behalf of the Northern Diabetic Pregnancy Survey Steering Group. Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing type I and type II diabetes. *BJOG* [2008, 115: 445-52](#).
2. Higgins M, Galvin D, McAuliffe F, et al. Pregnancy in women with type 1 and type 2 diabetes in Dublin. *Ir J Med Sci* [2011, 180: 469-73](#).
3. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* [2008, 31: 899-904](#).
4. Landon MB, Gabbe SG. Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* [2011, 118: 1379-93](#).
5. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* [2008, 358: 1991-2002](#).
6. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* [2010, 33: 676-82](#).
7. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. [2013](#) (visitato il 18-7-2014).
8. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, et al. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia, and oral glucose tolerance test in gestational diabetes diagnosis. *Diabetes Metab* [2012, 38: 458-61](#).
9. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* [2014, 103: 137-49](#).
10. Linnenkamp U, Guariguata L, Beagley J, et al. The IDF Diabetes Atlas methodology for estimating global prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* [2014, 103: 186-96](#).
11. Bonomo M. Diabete e gravidanza: quali linee guida? *AME Flash* [3/2014](#).