

**CONFERENZA NAZIONALE DI CONSENSO
PER
RACCOMANDAZIONI E IMPLEMENTAZIONE DELLE NUOVE LINEE
GUIDA PER LO SCREENING E LA DIAGNOSI DEL DIABETE
GESTAZIONALE (GDM)**

La Conferenza Nazionale di Consenso per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale, convocata dal Gruppo di Studio “Diabete e Gravidanza” SID-AMD, composta dai delegati di tutte le società scientifiche e professionali e dagli esperti interessati alla cura e allo studio del diabete gestazionale a tergo riportati, riunita a Roma in data 27 marzo 2010

Premesso che:

- 1) Lo screening, la diagnosi e il trattamento del diabete gestazionale risultano efficaci in termini di costi-benefici;
- 2) I criteri attualmente in uso per lo screening e la diagnosi del GDM non sono univoci ed i più noti sono stati stabiliti sulla base del rischio di sviluppare diabete dopo il parto nelle donne affette da GDM e non sulla base dell’outcome materno e fetale;
- 3) Lo studio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), condotto in cieco su circa 25.000 donne in 15 centri distribuiti nelle varie nazioni del mondo, ha messo in evidenza che vi è una relazione lineare tra i livelli di glicemia registrati a digiuno e dopo 1 e 2 ore dal carico orale con 75 grammi di glucosio e l’aumento della frequenza degli outcomes primari e secondari avversi;
- 4) L’ “International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups” (IADPSG), nel Giugno 2008 ha organizzato a Pasadena (USA) una “International Workshop Conference on Gestational Diabetes - Diagnosis and Classification” cui hanno partecipato 225 studiosi di 40 paesi che hanno analizzato i risultati dello studio HAPO e di altri studi pubblicati sull’argomento, per stabilire i nuovi criteri di screening e diagnosi del GDM. Successivamente, il Consensus Panel del IADPSG sulla base dei risultati della Consensus di Pasadena ha pubblicato le nuove proposte in materia di screening e diagnosi di GDM;
- 5) I criteri proposti dall’IADPSG risultano condivisi da questa Conferenza Nazionale, che li giudica idonei e applicabili nel nostro territorio nazionale

Formula le seguenti raccomandazioni:

1) Per lo screening e la diagnosi di GDM si raccomanda di utilizzare una procedura in fase unica, così come quella adottata nell'HAPO Study.

2) La procedura in due fasi ("minicarico glucidico" + OGTT nei casi con minicarico positivo) attualmente in uso è da considerarsi superata e pertanto non raccomandata.

3) Alla prima visita in gravidanza deve essere valutata la presenza di un diabete manifesto mediante la determinazione della glicemia plasmatica a digiuno.

*Il riscontro ripetuto in due occasioni di un valore glicemico ≥ 126 mg/dl permette di porre diagnosi di diabete manifesto.

*La diagnosi di diabete manifesto può avvenire anche mediante l'esecuzione di una glicemia random (eseguita in qualsiasi momento della giornata). Il riscontro di un valore glicemico ≥ 200 mg/dl, permette di porre diagnosi di diabete manifesto, dopo conferma con glicemia plasmatica a digiuno ≥ 126 mg/dl

I valori che permettono la diagnosi di diabete manifesto sono di seguito riportati:

A. Diagnosi di Diabete manifesto in gravidanza	
Glicemia a digiuno (FPG)	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) <i>2 riscontri</i>
Glicemia Random (RPG)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) da riconfermare con glicemia plasmatica a digiuno (≥ 126 mg/dl)

4) Le gestanti con diagnosi di diabete manifesto devono essere prontamente avviate ad un monitoraggio metabolico intensivo, così come raccomandato per il diabete pre-gestazionale.

5) Se il valore della glicemia alla prima visita in gravidanza risulta ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l) e < 126 mg/dl (7,0 mmol/l) si pone diagnosi di Diabete Gestazionale.

6) Tutte le gestanti con glicemia a digiuno alla prima visita inferiore a 92 mg/dl e/o senza precedente diagnosi di Diabete manifesto, indipendentemente dalla presenza di eventuali fattori di rischio per diabete gestazionale, devono eseguire un carico orale di glucosio (OGTT) tra la 24 e la 28 settimana di gestazione.

7) L'OGTT dovrà essere eseguito con 75 grammi di glucosio e prelievi venosi ai tempi 0', 60' e 120' per la determinazione della glicemia su plasma. Si pone diagnosi di GDM quando uno o più valori risultano uguali o superiori a quelli soglia .

B. Diagnosi di Diabete Gestazionale mediante OGTT da eseguire alla 24^{ma}-28^{ma} settimana *		
Glicemia	Valori soglia di concentrazioni di glucosio⁺	
	mg/dl	mmol/l
FPG	92	5,1
1-hr PG	180	10,0
2-hr PG	153	8,5

**Carico glucidico: si raccomanda di somministrare 75 grammi di glucosio anidro sciolti in 300 ml di acqua.*

8) Le donne affette da diabete gestazionale dovranno rivalutare la tolleranza glucidica mediante OGTT (2 ore -75 grammi) a distanza di 8-12 settimane dal parto.

9) Il percorso per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale ed il successivo monitoraggio delle donne affette sia da diabete manifesto che gestazionale, devono essere eseguiti da un team multidisciplinare che veda coinvolti le diverse figure professionali interessate, secondo protocolli di gestione condivisi

C. Strategie proposte per la diagnosi delle condizioni di iperglicemia in gravidanza
<i>Prima Visita in Gravidanza</i>
Valutare FPG o RPG in tutte le donne
Se i risultati indicano un diabete manifesto: Trattamento e follow-up come per diabete pre-gestazionale
Se i risultati non indicano un diabete manifesto, ma: * FPG ≥ 92 e <126 mg/dl: diagnosi di diabete gestazionale * FPG < 92 mg/dl: eseguire OGTT tra 24 ^{ma} -28 ^{ma} settimana
<i>24^{ma} – 28^{ma} settimana di Gestazione</i>
OGTT 2 ore 75 g: In tutte le donne non precedentemente diagnosticate come GDM o diabete manifesto nel corso dell'attuale gravidanza.
<ul style="list-style-type: none"> • GDM se 1 o più valori superano la soglia diagnostica
<ul style="list-style-type: none"> • Normale se tutti i valori dell'OGTT sono inferiori alla soglia diagnostica

Invita

Tutti i soggetti interessati a diffondere le nuove raccomandazioni in materia di screening e diagnosi del diabete gestazionale, per far sì che queste trovino pronta applicazione presso tutte le strutture pubbliche e private-accreditate presenti su tutto il territorio nazionale.

Letto, approvato e sottoscritto

Lapolla Annunziata (Referente Consensus)

Mannino Domenico (Referente Consensus)

Di Cianni Graziano (Segretario Consensus)

Gentile Sandro (Presidente AMD)

Cavallo-Perin Paolo (Presidente SID)

Aiello Antimo (Direttivo AMD)

Alberico Salvatore (Delegato FIOG)

Bonomo Matteo (Esperto)

Branca Maria Teresa (Delegata OSDI)

Bruno Alberto (Direttivo SID)

Calì Giuseppe (Delegato SIGO)
Carta Mariarosa (Delegata SIMeL)
De Micheli Alberto (AMD Comunicazione)
Di Benedetto Antonino (Coordinamento GdS Diabete e Gravidanza)
Disoteo Olga (Delegata AME)
Dotta Francesco (Direttivo SID)
Dubini Valeria (Delegata AOGOI)
Fedele Domenico (Esperto)
Foglini Paolo (Direttivo AMD)
Franzetti Ivano (Coordinamento Gds Diabete e Gravidanza)
Fresa Raffaella (Esperta)
Genna Maria Ludovica (Delegata AIPaCMeM)
Gentile Lugi (Gruppo Scuola AMD)
Gentile Francesco (Direttivo AMD)
Giorgino Francesco Libero (Delegato FIOG)
Greco Pantaleo (Delegato FIOG)
Guana Miriam (Fed.Naz.Collegio Ostetriche)
Magiar Alice Valeria (Gruppo Clinical Governance AMD)
Manicardi Valeria (Direttivo AMD)
Medea Gerardo (Delegato SIMG)
Mello Giorgio (Delegato AGUI)
Menato Guido (Delegato AGUI)
Mosca Andrea (Delegato SIBioC)
Mulas Maria Franca (Direttivo AMD)
Napoli Angela (Esperta)
Paciotti Vincenzo (Direttivo AMD)
Pisanti Paola (Rappresentante Ministero Salute)
Pizzini Andrea (Delegato FIMMG)
Pugliese Giuseppe (Direttivo SID)
Romeo Nicola (Delegato SIN)
Rossi Francesco (AIPaCMeM)
Sciacca Laura (Coordinamento GdS Diabete e Gravidanza)
Suraci Concetta (Direttivo AMD)
Taddei Fabrizio (Delegato SIGO)

Testa Roberto (Delegato SIMeL)

Toniato Rosanna (Delegata OSDI)

Tonutti Laura (Coordinamento GdS Diabete e Gravidanza)

Torlone Elisabetta (Coordinamento GdS Diabete e Gravidanza)

Tortato Elena (Direttivo AMD)

Vitacolonna Ester (Coordinamento GdS Diabete e Gravidanza)

Zaninotto Martina (Delegata SIBioC)

Screening per problemi clinici

Diabete gestazionale

• **Quesito 73** • Quali sono la validità diagnostica e l'efficacia nella pratica dei test di screening per identificare le donne a rischio di diabete in gravidanza?

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è caratterizzato da una intolleranza al glucosio di entità variabile, che inizia o viene diagnosticata per la prima volta in gravidanza e, nella maggior parte dei casi, si risolve non molto tempo dopo il parto¹. È necessario documentare la risoluzione della condizione dopo la nascita, poiché vengono erroneamente diagnosticate come affette da GDM numerose donne in gravidanza con diabete di tipo 2 non diagnosticato in precedenza². Una revisione sistematica³ (20 RCT, n=675.455) ha osservato fra le 31.867 donne diagnosticate come affette da GDM un rischio aumentato (rischio relativo, RR: 7,43; intervallo di confidenza al 95%, IC 95%: 4,79-11,51) di diabete di tipo 2 (definito con un test da carico di glucosio o con glicemia plasmatica a digiuno) almeno 6 settimane dopo la fine della gravidanza indice, rispetto alle 643.588 donne non affette da GDM. In questa popolazione, con una prevalenza complessiva stimata di GDM pari a 4,7%, comprensiva dei casi di diabete preconcettuale non riconosciuto, il rischio assoluto di diabete di tipo 2 fra le esposte è risultato del 12,54% (IC 95%: 12,18-12,91), con numero di soggetti da esporre per un danno (NNH) pari a 9 (IC 95%: 8,4-9).

Screening e diagnosi di GDM costituiscono un argomento storicamente controverso⁴⁻¹⁰. Revisioni sistematiche¹¹, linee guida¹²⁻¹⁵ e rapporti di *technology assessment*¹⁶ concludono che non vi sono prove che dimostrino l'efficacia nella pratica di uno screening universale di GDM. Di questi documenti, alcuni^{12,16} non hanno potuto includere nella valutazione delle prove i risultati di studi divenuti disponibili solo successivamente alla loro pubblicazione: uno studio clinico controllato randomizzato (RCT) sull'efficacia del trattamento di *mild* GDM¹⁷⁻¹⁹ e lo studio osservazionale HAPO^{20,21}. Diversamente, linee guida nordamericane^{22,23} raccomandano lo screening universale.

Anche i criteri diagnostici per GDM fin qui utilizzati differiscono, in termini di glucosio utilizzato (75 g o 100 g) durante il test da carico orale, valori soglia e numero di valori superiori alla soglia necessari a porre diagnosi; queste discrepanze sono la conseguenza dell'incertezza sugli effetti dei livelli di glicemia materna nei confronti di esiti rilevanti di salute per il feto e il neonato⁷.

La contemporanea presenza di documenti di riferimento non concordanti ha generato in Italia comportamenti difforni in diverse regioni e fra i diversi professionisti coinvolti nell'assistenza in gravidanza.

Per affrontare e risolvere questa disomogeneità assistenziale, l'Istituto superiore di

sanità (ISS) ha convocato un gruppo di lavoro* – costituito da rappresentanti delle società scientifiche coinvolte nel *management* del diabete gestazionale (Associazione medici diabetologi, AMD; Società italiana di diabetologia, SID), da componenti del *panel* della linea guida *Gravidanza fisiologica* e da membri dell'ISS, con il supporto metodologico e organizzativo del Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria, CeVEAS – cui è stato affidato il mandato di raggiungere una posizione condivisa sulla base delle prove di efficacia disponibili e alla luce delle pratiche cliniche in uso in Italia.

Il gruppo di lavoro ha considerato ed esaminato le prove disponibili, le posizioni di istituzioni e di gruppi di ricerca, le linee guida, i *consensus statement* nazionali e internazionali e i documenti di riferimento utilizzati dai medici italiani per la diagnosi del diabete gestazionale. La descrizione e l'interpretazione delle prove saranno disponibili in una prossima versione di questa linea guida.

Il gruppo di lavoro ha prodotto un aggiornamento delle raccomandazioni su screening e diagnosi del diabete gestazionale, che è stato successivamente approvato dal *panel* della linea guida *Gravidanza fisiologica*, da AMD e da SID.

Raccomandazioni

- ▶ Al primo appuntamento in gravidanza, a tutte le donne che non riportano determinazioni precedenti, va offerta la determinazione della glicemia plasmatica per identificare le donne con diabete preesistente alla gravidanza. Sono definite affette da diabete preesistente alla gravidanza le donne con valori di glicemia plasmatica a digiuno ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), di glicemia plasmatica *random* ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), di HbA1c (standardizzata ed eseguita entro le 12 settimane) $\geq 6,5\%$. Indipendentemente dalla modalità utilizzata, è necessario che risultati superiori alla norma siano confermati in un secondo prelievo.
- ▶ Nelle donne con gravidanza fisiologica è raccomandato lo screening per il diabete gestazionale, eseguito utilizzando fattori di rischio definiti.

A 16-18 settimane di età gestazionale, alle donne con almeno una delle seguenti condizioni:

- diabete gestazionale in una gravidanza precedente
- indice di massa corporea (IMC) pregravidico ≥ 30
- riscontro, precedentemente o all'inizio della gravidanza, di valori di glicemia plasmatica compresi fra 100 e 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)

* Al gruppo di lavoro hanno partecipato Vittorio Basevi, Matteo Bonomo, Silvana Borsari, Antonino Di Benedetto, Graziano Di Cianni, Serena Donati, Sandro Gentile, Pantaleo Greco, Annunziata Lapolla, Marina Maggini, Nicola Magrini, Alfonso Mele, Francesco Nonino, Gabriele Riccardi, Tullia Todros. Ha collaborato Simona Di Mario.

deve essere offerta una curva da carico con 75 g di glucosio (OGTT 75 g) e un ulteriore OGTT 75 g a 28 settimane di età gestazionale, se la prima determinazione è risultata normale.

Sono definite affette da diabete gestazionale le donne con uno o più valori di glicemia plasmatica superiori alle soglie riportate nella tabella 5.

A 24-28 settimane di età gestazionale, alle donne con almeno una delle seguenti condizioni:

- età ≥ 35 anni
- indice di massa corporea (IMC) pregravidico ≥ 25 kg/m²
- macrosomia fetale in una gravidanza precedente ($\geq 4,5$ kg)
- diabete gestazionale in una gravidanza precedente (anche se con determinazione normale a 16-18 settimane)
- anamnesi familiare di diabete (parente di primo grado con diabete tipo 2)
- famiglia originaria di aree ad alta prevalenza di diabete: Asia meridionale (in particolare India, Pakistan, Bangladesh), Caraibi (per la popolazione di origine africana), Medio Oriente (in particolare Arabia Saudita, Emirati Arabi Uniti, Iraq, Giordania, Siria, Oman, Qatar, Kuwait, Libano, Egitto)

deve essere offerto un OGTT 75 g.

Sono definite affette da diabete gestazionale le donne con uno o più valori di glicemia plasmatica superiori alle soglie riportate nella tabella 5.

- ▶ Per lo screening del diabete gestazionale non devono essere utilizzati la glicemia plasmatica a digiuno, glicemie *random*, *glucose challenge test* (GCT) o minicurva, glicosuria, OGTT 100 g.
- ▶ I professionisti devono informare le donne in gravidanza che:
 - nella maggioranza delle donne il diabete gestazionale viene controllato da modifiche della dieta e dall'attività fisica
 - se dieta e attività fisica non sono sufficienti per controllare il diabete gestazionale, è necessario assumere insulina; questa condizione si verifica in una percentuale compresa fra il 10% e il 20% delle donne
 - se il diabete gestazionale non viene controllato, c'è il rischio di un'aumentata frequenza di complicazioni della gravidanza e del parto, come pre-eclampsia e distocia di spalla
 - la diagnosi di diabete gestazionale è associata a un potenziale incremento negli interventi di monitoraggio e assistenziali in gravidanza e durante il parto
 - le donne con diabete gestazionale hanno un rischio aumentato, difficile da quantificare, di sviluppare un diabete tipo 2, in particolare nei primi 5 anni dopo il parto.

- ▶ Alle donne cui è stato diagnosticato un diabete gestazionale deve essere offerto un OGTT 75 g non prima che siano trascorse 6 settimane dal parto.

Tabella 5. Criteri per la diagnosi di GDM con OGTT 75 g

<i>glicemia plasmatica</i>	<i>mg/dl</i>	<i>mmol/l</i>
diggiuno	≥92	≥5,1
dopo 1 ora	≥180	≥10,0
dopo 2 ore	≥153	≥8,5

Raccomandazione per la ricerca

- ▶ Si devono condurre studi clinici controllati randomizzati multicentrici per confrontare efficacia e costo-efficacia delle diverse modalità di screening del diabete gestazionale.

Bibliografia

1. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet* 2009;373:1789-97.
2. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68:1769-72.
3. Bellamy L, Casas JP et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
4. Waugh N, Royle P et al. Screening for hyperglycaemia in pregnancy: a rapid update for the National Screening Committee. *Health Technol Assess* 2010;14(45):1-183. Disponibile all'indirizzo: <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1445.pdf> (visitato il 27-07-2011).
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Scientific Advisory Committee. Opinion Paper 23. Diagnosis and treatment of gestational diabetes. RCOG Press, London, 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/SAC23Diabetes.pdf> (visitato il 27-07-2011).
6. Ryan EA. Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia* 2011;54(3):480-6.
7. Holt RI, Coleman MA, McCance DR. The implications of the new International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria for gestational diabetes. *Diabet Med* 2011;28:1-3.
8. Blackwell SC. Staying with old guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:371-2.
9. Rouse DJ. Marry old and new guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:371-2.
10. Long H. Diagnosing gestational diabetes: can expert opinions replace scientific evidence? *Diabetologia* 2011;54(9):2211-3.
11. Tieu J, Middleton P et al. Screening and subsequent management for gestational diabetes for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD007222.
12. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. RCOG Press, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG62FullGuidelineCorrectedJune2008.pdf> (visitato il 27-07-2011).
13. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. RCOG Press, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11946/41320/41320.pdf> (visitato il 27-07-2011).
14. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Société francophone du diabète. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;39:S1-S342.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf> (visitato il 27-07-2011).
16. Hillier T, Vesco K et al. Screening for gestational diabetes

mellitus. Evidence Synthesis No. 60. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/gestdiab/gdes.pdf> (visitato il 27-07-2011).

17. Landon MB, Spong CY et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.

18. Landon MB, Mele L et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2011;117:218-24.

19. Durnwald CP, Mele L et al. Glycemic characteristics and neonatal outcomes of women treated for mild gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2011;117:819-27.

20. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyper-

glycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.

21. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: associations with maternal body mass index. *BJOG* 2010;117:575-84.

22. ADA, American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-S61.

23. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocrin Pract* 2011;17(Suppl2):1-53. Disponibile all'indirizzo: <http://alt.aace.com/pub/pdf/guidelines/DMGuidelinesCCP.pdf> (visitato il 27-07-2011).

Pre-eclampsia

• **Quesito 74** • Qual è la validità diagnostica dei test di screening per identificare le donne a rischio di sviluppare pre-eclampsia?

La pre-eclampsia è una condizione solitamente associata a ipertensione e proteinuria, che si manifesta nella seconda metà della gravidanza. L'ipertensione è definita come il rilievo di una singola pressione arteriosa diastolica di 110 mmHg o il rilievo consecutivo di 90 mmHg in due misurazioni successive a distanza di almeno 4 ore¹. La proteinuria è definita come un'escrezione maggiore o uguale a 300 mg di proteina in una raccolta delle urine di 24 ore o il rilievo mediante striscia reattiva (*dipstick*) di due campioni di urina da raccolta pulita a distanza di almeno 4 ore con 2+ di proteinuria².

L'ipertensione in gravidanza è tuttora una delle cause principali di morte materna nel Regno Unito, che dispone di una sorveglianza sistematica della mortalità materna³; è stato stimato che segni o sintomi parziali siano presenti in una donna ogni 10 e che in circa il 20% di queste donne la condizione progredisca fino a pre-eclampsia⁴.

La pre-eclampsia viene attualmente giudicata una condizione complessa, caratterizzata da danno endoteliale generalizzato. La presentazione di segni e sintomi può essere multiforme e non limitata al solo aumento di pressione arteriosa e alla comparsa di proteinuria. L'assistenza in gravidanza è un'occasione per identificare un aumento della pressione arteriosa, soprattutto in gruppi che sono a maggior rischio, e per istruire le donne sui sintomi che potrebbero indicare l'evolvere della malattia.

Descrizione delle prove

La linea guida *Antenatal care*⁵ ha valutato le informazioni disponibili sui diversi test proposti per lo screening della pre-eclampsia. I test considerati sono alfafetoproteina (2 studi); DNA fetale (2 studi); beta-gonadotropina corionica umana, beta-hCG (3 studi);