



V Convegno Nazionale

Centro Studi e Ricerche Fondazione AMD - onlus
La ricerca di AMD e l'innovazione in diabetologia
▶▶▶ FIRENZE 18-20 novembre 2010



1^a GIORNATA INTERSOCIETARIA AMD-SID

Dalle evidenze all'implementazione delle linee guida in diabetologia



**Modalità di screening e criteri
diagnostici del diabete gestazionale**

Domenico Mannino



Azienda Ospedaliera
BIANCHI MELACRINO MORELLI
Reggio Calabria



Diabete Gestazionale: Definizione

Intolleranza ai carboidrati di vario grado e severità, con inizio o primo riconoscimento durante la gravidanza

*IV International Workshop Conference on GDM, 1997
Diabetes Care, 1998*

IMPORTANZA DELLA DIAGNOSI

- **Identificare pazienti che necessitano di un intervento terapeutico per prevenire le complicanze materno-fetali**
- **Identificare pazienti ad elevato rischio di sviluppare il diabete tipo 2**



Gestational Diabetes

Maternal Risks

- Excessive weight gain
- Preeclampsia
- Cesarean section
- Future gestational diabetes
- Subsequent type 2 diabetes and heart disease

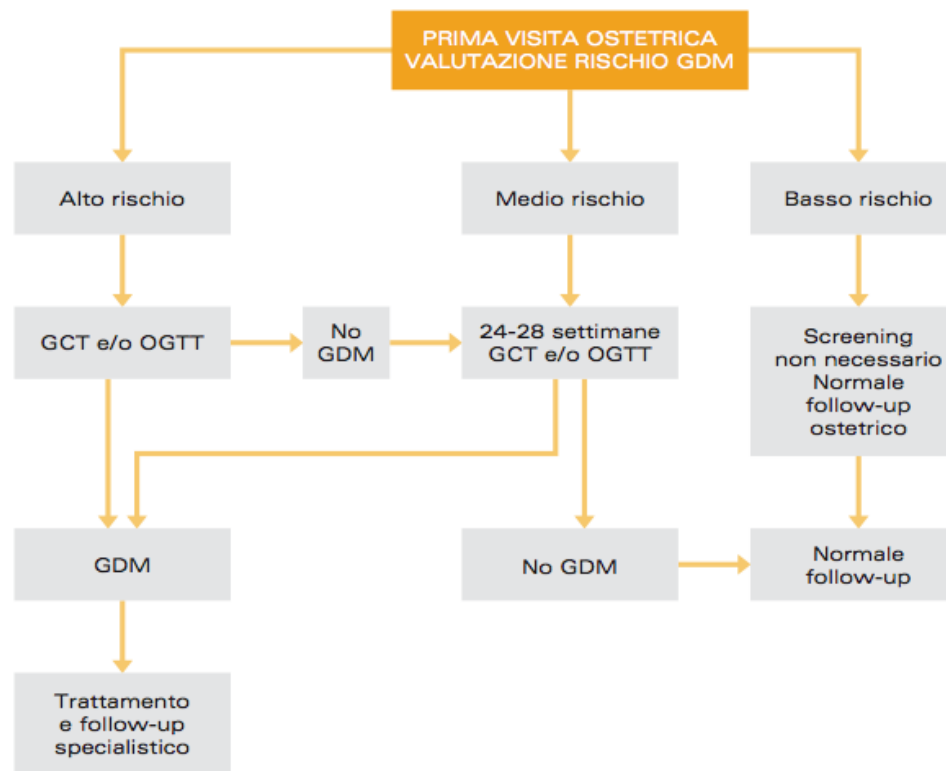
Risks to Offspring

- ⊕ Macrosomia
- ⊕ Birth trauma
- ⊕ Hypoglycemia
- ⊕ Delayed lung maturation
- ⊕ Hypocalcemia
- ⊕ Polycythemia
- ⊕ Stillbirth
- ⊕ Childhood disease



Tempi	Valori
0 min	>95 mg/dl
60 min	>180 mg/dl
120 min	>155 mg/dl
180 min	>140 mg/dl

Figura 1
L'iter diagnostico per lo screening e la diagnosi del GDM





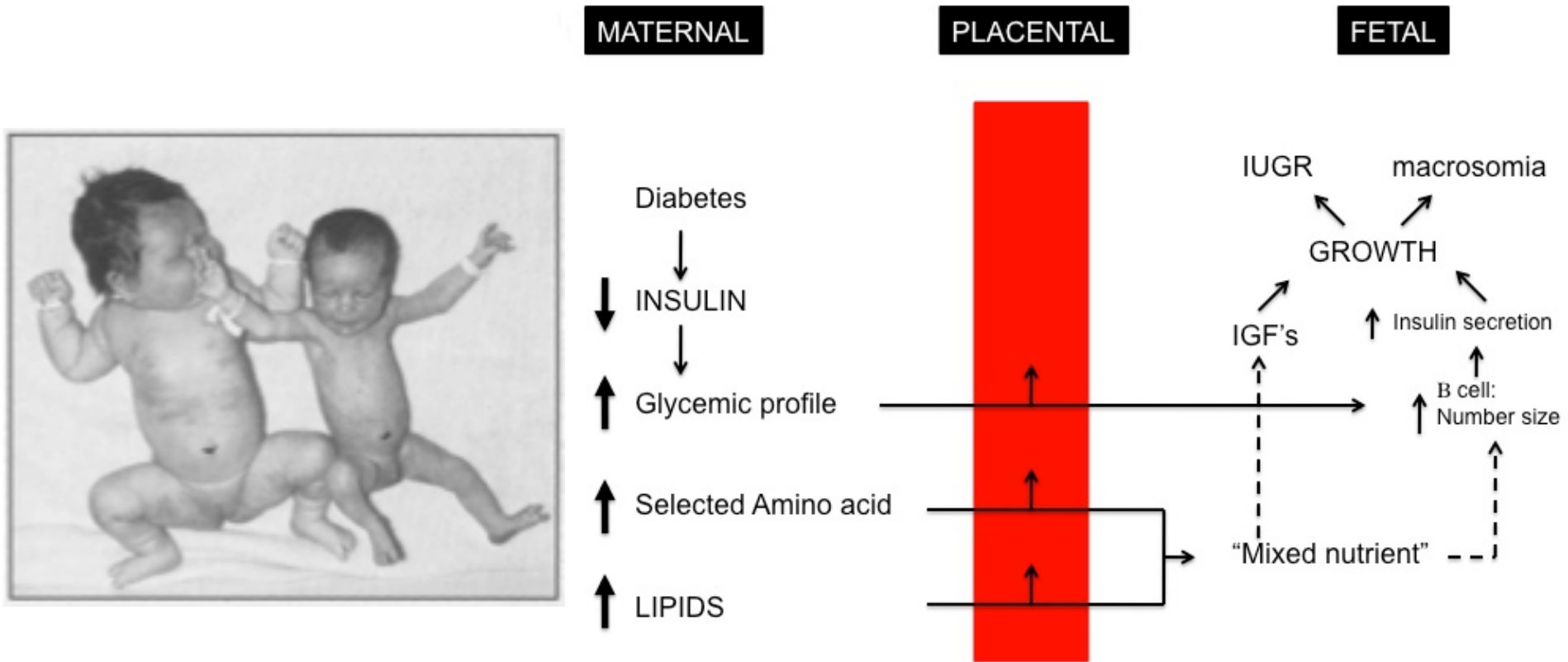


Hyperglycemia, Not Diabetes, in Pregnancy



Background – Pedersen Hypothesis

1952: Maternal hyperglycemia causes fetal hyperglycemia, which leads to exaggerated fetal response to insulin



Pure observation – NO lab. evidence



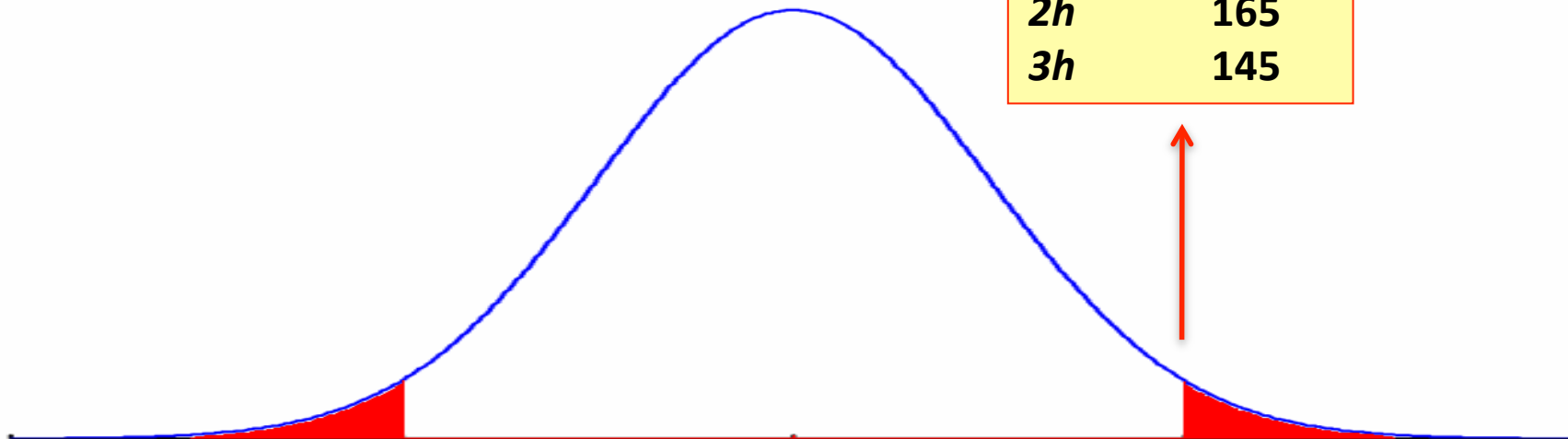
First Definition of GDM

1964

**“CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST
IN PREGNANCY”**

O'Sullivan JB et al, Diabetes 1964

Fasting	105
1h	190
2h	165
3h	145

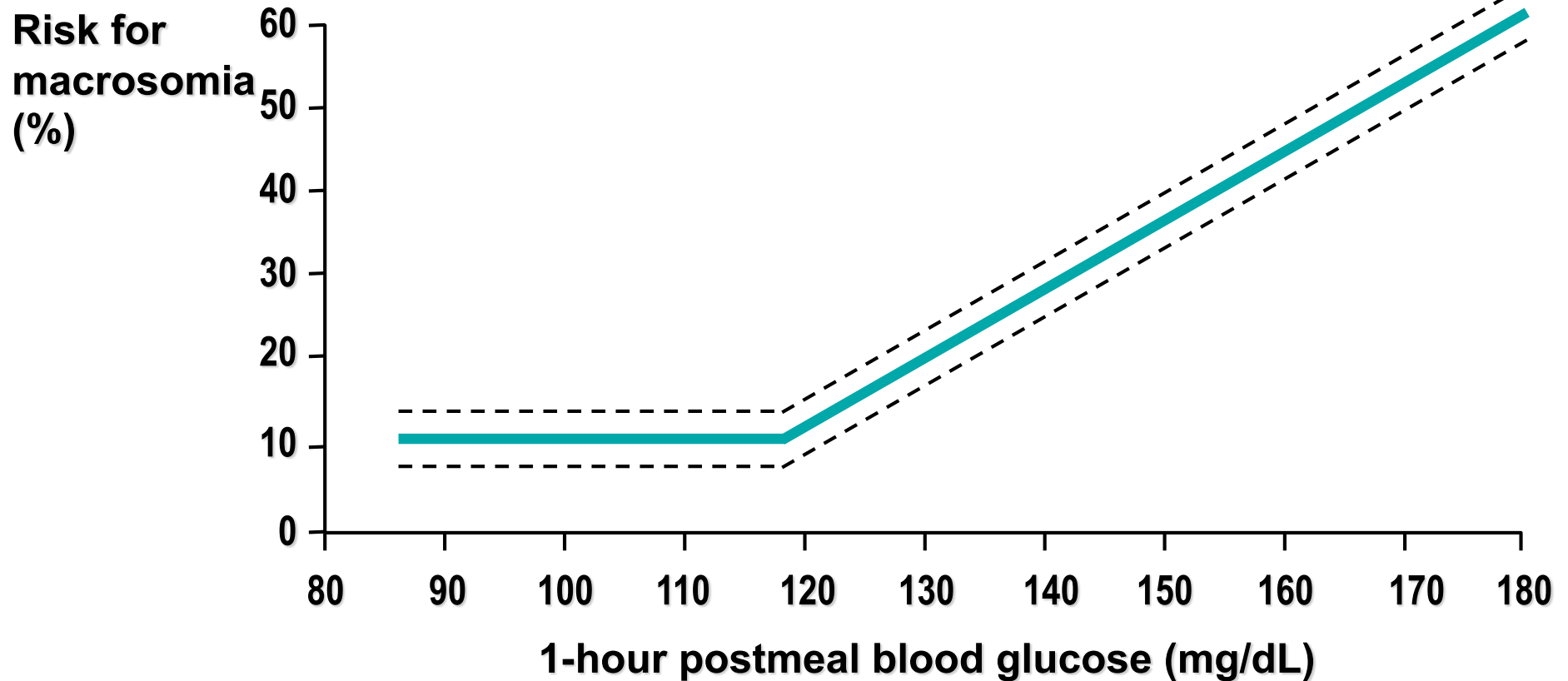


Mean \pm 2SD



Diabetes in Early Pregnancy (DIEP) Trial

Postprandial Blood Glucose Levels Predict Macrosomia Risk





HAPO Study-Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

NEJM May 8, 2008

HAPO STUDY HYPOTHESIS

L'iperglicemia in gravidanza, pur se meno severa del diabete conclamato, è associata con l'aumentato rischio di "outcomes" materni, fetali e neonatali avversi, indipendentemente correlati con il grado di alterazione metabolica

HAPO STUDY RATIONALE

Il diabete conclamato aumenta il rischio di outcome gravidico avverso. Quali livelli di glucosio durante la gravidanza, al di fuori del diabete conclamato, sono associati con i rischi di outcome avversi?

Cosa è

- È uno studio multicentrico osservazionale che ha esaminato l'associazione tra la glicemia materna e gli "outcome" fetali, neonatali e materni

Cosa non è

- Non è uno studio di intervento; non è un trial clinico





Protocollo Hapo Study

75 OGTT 24-32 weeks
Fasting, 1 & 2 Hr venous plasma
25.305

Unblindend at Field Center if
OGTT Fasting >105 &/or 2 hr > 200
or random glucose \geq 160 ~36 wks
or < 45 mg/dl

746 (2.9%) unblinded for
treatment



1.443(5.7%)incomplete

23.316
Standard care for Field Center
Cord glucose & C-peptide
Neonatal glucose: 1-2 hrs of age
Anthropometrics by 72 hrs:
Length, head circ, weight, skin folds x3



HAPO Study

Primary Outcomes

- Birth weight $> 90^{\text{th}}$ percentile for gestational age
- Primary cesarean delivery
- Clinical neonatal hypoglycemia
- Cord-blood serum C-peptide level above 90^{th} percentile

Secondary Outcomes

- Delivery < 37 weeks gestation
- Shoulder dystocia or birth injury
- Need for admission to NICU
- Hyperbilirubinemia
- Preeclampsia



Values of Glucose in Normal pregnancy. Data from HAPO Study

Fasting glucose Categories

mg/dl	N	%
<75	4.062	17.4
75-79	5.489	32.3
80-84	6.191	26.6
85-89	2.790	11.8
90-94	1.891	8.1
95-99	674	2.9
≥100	219	0.9
	23.316	100.0

One-hour glucose Categories

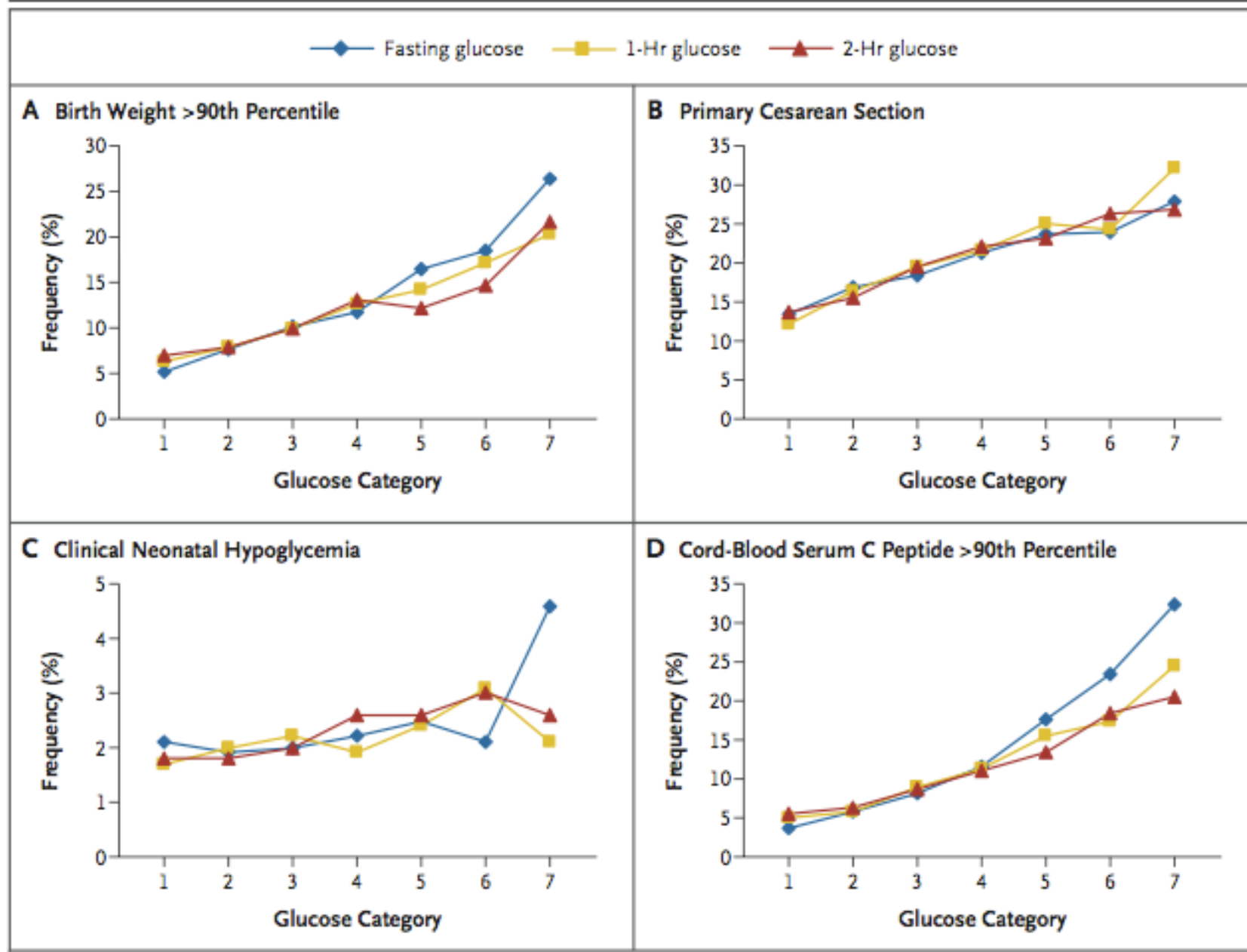
mg/dl	N	%
<110	5.512	23.6
110-129	4.392	24.5
130-149	6.360	23.1
150-169	3.890	15.9
170-189	1.924	8.3
190-209	819	3.5
≥210	219	1.2
	23.316	100.0

Two-hour glucose Categories

mg/dl	N	%
<88	3.194	13.7
89-106	7.041	30.2
106-123	6.900	29.6
124-141	3.795	16.2
142-159	1.565	6.8
160-177	593	2.5
≥178	234	1.0
	23.316	100.0 ₁₂



Associazione categorie glicemia outcome primario





Adjustment for Confounders: HAPO Trial

- ◆ Maternal glucose and perinatal outcome associations are independent of:
 - ◆ Maternal age
 - ◆ BMI
 - ◆ Family history of diabetes
 - ◆ Associations did not differ among centers
- ◆ Results can be used globally to develop “outcome based” criteria for classifying glucose metabolism in pregnancy



Glicemia rapportata all'OR

Glicemia		Odds Ratio	
mg/dl*	1.5	1.75	2.0
FPG	90	92	95
1-Hr PG	167	180	191
2-Hr PG	142	153	162

Media dei valori per ↑ : Tessuto adiposo, Cord. C-peptide >90 th%, LGA



IADSPG RECOMMENDATIONS

OGTT 75 g

	mg/dl	mmol/l
FPG	92	5.1
1-HR PG	180	10.0
2-HR PG	153	8.5

IADPSG writing group Diabetes Care 2010



IADSPG RECOMMENDATIONS

- **Two hour 75 gm OGTT**
 - Perform after overnight fast on all women not previously found to have overt diabetes or GDM during testing earlier in this pregnancy
- ❖ **Overt DM if FPG** \geq 126 mg/dl (7.0 mmol/l)
- ❖ **GDM** if 1 or more more values \geq thresholds
- ❖ **Normal** if all values on OGTT $<$ thresholds



CONFERENZA NAZIONALE DI CONSENSO

RACCOMANDAZIONI E IMPLEMENTAZIONE DELLE NUOVE LINEE GUIDA PER LO SCREENING E LA DIAGNOSI DEL DIABETE GESTAZIONALE (GDM)

- **Lapolla** Annunziata (Referente Consensus)
- **Mannino** Domenico (Referente Consensus)
- **Di Cianni** Graziano (Segretario Consensus)
- **Aiello** Antimo (Direttivo AMD)
- **Alberico** Salvatore (Delegato FIOG)
- **Bonomo** Matteo (Esperto)
- **Branca** Maria Teresa (Delegata O.S.D.I.)
- **Bruno** Alberto (Direttivo SID)
- **Cali** Giuseppe (Delegato SIGO)
- **Carta** Mariarosalia (Delegata SIMeL)
- **Cavallo Perin** Paolo (Presidente SID)
- **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 A.I.Pa.C.Me.M)
- **Gentile** Lugi (Gruppo Scuola AMD)
- **Gentile** Francesco (Direttivo AMD)
- **Gentile** Sandro (Presidente AMD)
- **Giorgino** Francesco Libero (Delgato FIOG)
- **Greco** Pantaleo (Delgato FIOG)
- **Guana** Miriam (Fed.Naz.Collegio Ostetriche)
- **Magiar** Alice Valeria (Gruppo Clinical Governance AMD)
- **Manicardi** Valeria (Direttivo AMD)
- **Medea** Gerardo (Delegato SIMG)
- **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 (A.I.Pa.C.Me.M)
- **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)



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.

<i>A. Diagnosi di Diabete Manifesto in gravidanza</i>	
Glicemia a digiuno	<ul style="list-style-type: none">➤ ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l)➤ <i>2 riscontri</i>
Glicemia Random (RPG)	<ul style="list-style-type: none">➤ ≥ 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 mmol/l) si pone diagnosi di Diabete Gestazionale.

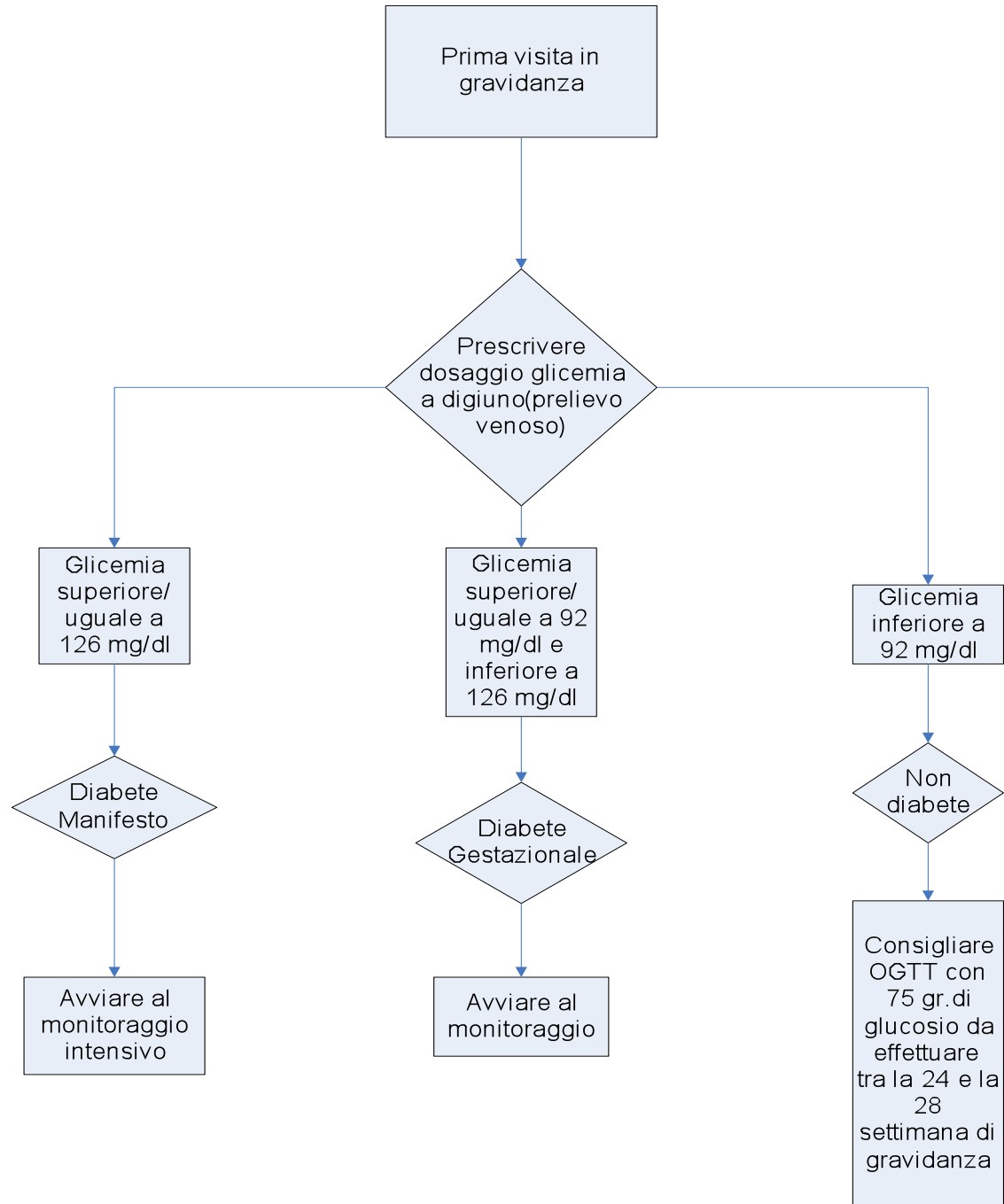
6) Tutte le gestanti con glicemia a digiuno alla prima visita inferiore a 92 mg/dl e/o senza precedente diagnosi di Diabete manifesto, indipendentemente dalla presenza di eventuali fattori di rischio per diabete gestazionale, devono eseguire un carico orale di glucosio (OGTT) tra la 24 e la 28 settimana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

B. Diagnosi di Diabete Gestazionale mediante OGTT da eseguire alla 24-28 settimana *		
Glicemia	Valori soglia di concentrazioni di glucosio⁺	
	mg/dl	mmol/l
FPG	92	5.1
1-hr PG	180	10
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





Vantaggi

- Riduzione tempi di esecuzione (eliminazione del test di screening)
- Riduzione quantità di glucosio, carico orale con 75 gr, per lo screening e la diagnosi di GDM con meno effetti collaterali (vomito) per le gravide
- Identificazione precoce del diabete manifesto o del GDM con conseguente trattamento precoce e riduzione degli outcomes fetali e materni avversi
- Identificazione e trattamento di tutte le forme minori di alterazioni della tolleranza ai carboidrati

Svantaggi?

- Aumento numero di donne diagnosticate come GDM (aumento costi sanitari)?
- Costo - beneficio?
- Riorganizzazione degli ambulatori dedicati alla gravidanza nei Servizi di Diabetologia e di Ostetricia
- Riorganizzazione da parte dei laboratori delle modalità di esecuzione dell'OGTT

"The Ingredients" - only Glucose?

Metabolic Factors

Insulin
Carbohydrates
Free fatty acids
Triglycerides
Cholesterol
Aminoacids
Ketones
Adiponectin
Leptin
and.....

Is it all about

Or is it

Glucometers - YES

Lipidometers ?

Aminoacidmeters ?

..... meters?

Glucose ?

*The only easy
Measurable fuel/ingredient?*