

## IL DIABETE GESTAZIONALE AL TEMPO DEL COVID

La recente pubblicazione di un articolo (1) dell'*European Society of Endocrinology* (ESE), che affronta il problema dell'approccio complessivo al diabete gestazionale (GDM) (dallo *screening*, alla gestione clinica, al *follow-up*) nell'attuale periodo di emergenza pandemica da COVID-19, offre l'occasione per una riconsiderazione della questione, anche alla luce di documenti analoghi prodotti a livello internazionale (2,3) e nel nostro Paese (4,5). Le criticità individuate e le proposte avanzate conseguono a una valutazione non semplice del rapporto fra l'accertata entità clinica di questa alterazione metabolica, comportante seri rischi a carico della madre e del concepito, evitabili con una pronta diagnosi e un'adeguata terapia, e l'esigenza di ridurre al minimo le occasioni di contagio durante l'intero arco della gestazione. Anche se ad oggi **non ci sono evidenze conclusive sulle conseguenze dirette di una infezione da COVID-19 sull'esito della gravidanza, né evidenze certe di una trasmissione verticale madre-feto** del virus, va posta la **massima attenzione per evitare un'infezione della gestante**, sia per i rischi medici generali di questa patologia, sia per la possibilità di una diffusione del contagio nella comunità. In quest'ottica diviene importante una sostanziale modifica nelle abituali procedure di accesso ai servizi sanitari da parte della donna gravida, limitandone frequenza e permanenza in ambienti affollati potenzialmente ad elevato rischio di infezione, quali ambulatori, laboratori di analisi, sale di aspetto, ecc. Nel caso specifico del GDM, questo potrebbe richiedere una riconsiderazione delle modalità di *screening* e diagnosi e, nei casi diagnosticati, dei metodi di gestione clinica.

### Il quadro di riferimento precedente, pre-pandemia

Nell'approccio abituale al GDM, a livello internazionale persistono differenze rilevanti, riguardanti, fra l'altro, la definizione dei fattori di rischio, le modalità di *screening* e diagnosi, le soglie diagnostiche. Dopo la pubblicazione nel 2010 delle raccomandazioni dell'*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG), la maggior parte delle Società Scientifiche internazionali e la stessa WHO ne hanno fatto proprie le indicazioni, stabilendo l'esecuzione di un test da carico orale di glucosio (OGTT) 75 g alla 24°-28° settimana di gestazione, con prelievi per glicemia plasmatica a 0', 60' e 120', considerando diagnostico anche un solo risultato  $\geq$  ai valori-soglia (rispettivamente 92, 180, 153 mg/dL).

Se vi è accordo sui criteri di interpretazione dell'OGTT, permane tuttavia una disomogeneità per quanto riguarda il percorso complessivo di *screening*: anche se la maggior parte raccomanda uno *screening* universale, in alcune realtà, fra cui quella italiana, si è scelto di mantenere uno *screening* selettivo, basato su fattori di rischio clinico-anamnestici. In particolare, nel nostro Paese non è proposto nessuno *screening* per la popolazione di gestanti non a rischio, mentre si individuano due gruppi di donne a rischio:

- elevato (pregresso GDM, BMI  $\geq$  30, glicemia a digiuno 100-125 mg/dL all'inizio della gravidanza o in passato) da sottoporre a *screening* precoce fra la 16° e la 18° settimana (non previsto, invece, altrove);
- intermedio, da esaminare fra la 24° e la 28° settimana.

Ampiamente condivisa è anche l'indicazione alla ricerca di diabete manifesto, pre-esistente al concepimento ma ignorato, tramite una valutazione condotta alla prima visita in gravidanza. La diagnosi si basa sulle stesse soglie glicemiche utilizzate fuori dalla gravidanza: valori a digiuno (FPG)  $\geq$  126 mg/dL, oppure *random* (RPG)  $\geq$  200 mg/dL, associati a sintomatologia tipica. In Italia si è inoltre introdotto come criterio diagnostico anche un valore di HbA1c  $\geq$  48 mmol/mol ( $\geq$  6.5%).

Se queste, con variazioni non essenziali, sono quindi le indicazioni più diffuse a livello internazionale, diverso è l'iter seguito in UK. A parte altre differenze minori, oggi il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) propone infatti per la diagnosi un OGTT con prelievi ai tempi 0' e 120' e soglie fissate, rispettivamente, a 101 mg/dL e 140 mg/dL. Uno *screening* precoce è riservato alle gestanti con pregresso GDM.

### Screening e diagnosi nel tempo della pandemia

Partendo dunque da una situazione internazionale tuttora non omogenea, non è sorprendente che, anche nella ricerca di soluzioni temporanee legate alla emergenza COVID-19, da più parti si siano levate voci diverse, con proposte di pratiche a volte contrastanti. Negli ultimi mesi sono stati pubblicati documenti su questo argomento



sia da organismi internazionali, sia da singole associazioni scientifiche nazionali; senza entrare nel dettaglio delle proposte, che differiscono su vari punti (giudizio sull'opportunità di modificare le modalità "normali", scelta e tempistica dei test alternativi proposti, individuazione dei valori "soglia"), può essere interessante nel nostro contesto un confronto fra quanto scritto nel documento pubblicato dall'ESE (1) e quanto contenuto nel "Position Statement" pubblicato dalle due principali Società Scientifiche diabetologiche italiane nel mese di maggio (5). Seguendo l'ordine dell'articolo sull'EJE, vediamo dunque le singole questioni.

### **1 – Screening precoce per GDM**

In realtà sotto questo titolo il lavoro unisce due tematiche distinte: la diagnosi di diabete manifesto e l'identificazione di donne a rischio elevato di GDM. Per la prima, consiglia di basarsi su HbA1c e RPG: questi dosaggi andrebbero aggiunti ai controlli laboratoristici di *routine* prescritti alla prenotazione della prima visita in gravidanza. Il diabete manifesto sarebbe identificato da valori equivalenti a quelli diagnostici di diabete fuori dalla gravidanza (HbA1c  $\geq 48$  mmol/mol /  $\geq 6.5\%$  o RPG  $\geq 200$  mg/dL). La posizione è molto simile a quella italiana, che però considera anche una diagnosi basata su FPG  $\geq 126$  mg/dL.

Ma l'articolo estende il valore delle rilevazioni in questa fase, individuando anche valori di HbA1c fra 41 e 47 mmol/mol (5.9-6.4%) e di RPG fra 162 e 200 mg/dL, come caratterizzanti un sottogruppo di gestanti "a rischio" di GDM. Questo, almeno, nelle intenzioni dichiarate; in pratica, però queste donne vengono diagnosticate direttamente come GDM precoce, e come tali inserite nel percorso terapeutico successivo. Questo approccio è totalmente diverso da quello di AMD-SID, che non contempla tale possibilità, rimandando invece un'eventuale diagnosi precoce alla 16°-18° settimana (donne ad alto rischio), con la possibilità di sostituire l'OGTT con la sola FPG, analogamente a quanto proposto per lo *screening* alla 24°-28° settimana (donne a medio rischio).

### **2 – Test ematici di screening per GDM alla 24°-28° settimana**

Lo *screening* viene invece raccomandato nella finestra "classica" fra la 24° e la 28° settimana. Come alternativa all'OGTT, se non eseguibile in sicurezza, si consiglia ancora il dosaggio di HbA1c e FPG (in questo caso preferita a RPG, ammessa come alternativa in caso di impossibilità del prelievo a digiuno). Rispetto alla proposta AMD-SID, si ha una netta differenza nei valori soglia: mentre in Italia si considera una FPG  $\geq 92$  mg/dL (valore già diagnostico sul basale anche in caso di OGTT completo, con i criteri IADPSG), ESE si attesta su un livello più alto, corrispondente alla soglia NICE ( $\geq 101$  mg/dL), proponendo una combinazione con HbA1c  $\geq 39$  mmol/mol ( $\geq 5.7\%$ ) per migliorare la sensibilità del test. È infine suggerito l'abbassamento della soglia FPG ai valori IADPSG, e quindi italiani, in situazioni dotate di sufficienti risorse.

### **3 – Diagnosi e monitoraggio nelle donne con pregresso GDM**

Altra differenza di rilievo fra ESE e AMD-SID concerne la gestione delle donne con pregresso GDM. In Italia vengono inserite nella categoria a rischio elevato, quindi destinate allo *screening* precoce alla 16°-18° settimana (data l'emergenza, effettuabile con la sola FPG, con soglia a 92 mg/dL), eventualmente ripetuto alla 24°-28° settimana in caso di negatività. Secondo ESE, invece, se in base al risultato dei test alla prima visita non rientrano nelle categorie diabete manifesto o GDM precoce, andrebbero comunque seguite con monitoraggio glicemico e intervento precoce sullo stile di vita, senza necessità di una tappa di *screening* alla 24°-28° settimana.

### **4 – Applicazione di un calcolatore di rischio personalizzato**

Come detto, in Italia si è scelto uno *screening* basato su fattori di rischio, opzione mantenuta anche nell'attuale fase di emergenza. Nell'articolo viene proposta l'adozione di un "calcolatore di rischio", basato su caratteristiche cliniche comunemente raccolte alla prima visita in gravidanza (età, BMI, etnia, storia personale di GDM o familiare di diabete), validato e disponibile [online](#).

### **5 – Monitoraggio intercorrente delle complicazioni di un GDM sfuggito alla diagnosi**

In gestanti non note come GDM, nel caso della comparsa di elementi suggestivi di un'alterazione del metabolismo glucidico (glicosuria marcata, sintomi tipici, eccessiva crescita fetale o polidramnios), ESE raccomanda l'esecuzione dello *screening* (con le modalità prima indicate), eventualmente ripetendolo se precedentemente negativo. Un'indicazione di questo tipo non è espressamente contenuta nel documento italiano, anche se si può valutare che essa rientri abitualmente nelle regole di buona pratica clinica.

## 6 – Gestione clinica dei casi di GDM diagnosticati nell'evoluzione della pandemia

L'approccio generale alla gestione clinica successiva alla diagnosi appare molto simile nei due documenti ESE e AMD-SID. Alla base c'è la riconosciuta esigenza di ridurre allo stretto necessario le occasioni di contatto fisico e di permanenza in ambienti affollati e potenzialmente infetti, ovviamente considerando adeguatamente il rapporto costo/beneficio, e quindi lo scopo primario di assicurare il benessere materno/fetale. Questo viene perseguito con un ricorso aumentato alla tele-medicina e, più in generale, ai contatti da remoto, più facile per gli aspetti diabetologici dove già da tempo sono state aperte prospettive nuove dalla diffusione dei sistemi di monitoraggio domiciliare, con la possibilità di invio e condivisione dei risultati. Anche in questo caso bisogna tenere conto della situazione nelle diverse realtà, sia per il livello di sicurezza ottenibile, sia per la possibilità di accesso alle nuove tecnologie. In ambedue i documenti è previsto un momento iniziale di formazione, che solo nello "statement" italiano comprende espressamente un primo incontro ambulatoriale, nel quale sono fornite le indicazioni necessarie su alimentazione, esercizio fisico, auto-controllo e impostazione dei controlli successivi a distanza, si consegna il glucometro e se ne spiega l'utilizzo; in caso di OGTT particolarmente alterato, si potrà anche anticipare in questa occasione una seduta di educazione alla gestione della terapia insulinica e delle ipoglicemie. La gestione successiva è poi "stratificata" in funzione della gravità della forma clinica, e quindi del rischio di esiti sfavorevoli, considerando controllo glicemico, tipo di terapia, fattori di rischio addizionali: incontri diretti più frequenti, anche per un monitoraggio ecografico seriato, saranno quindi riservati ai casi più problematici, con l'indicazione, quando possibile, di far coincidere le visite diabetologiche con i controlli ostetrici.

## 7 – Il post-parto

Per i controlli post-parto, c'è accordo nel rimandare al termine dell'emergenza l'esecuzione del primo OGTT di *screening* (previsto, in condizioni normali, fra 6 settimane e 6 mesi dopo il parto), con l'eccezione dei casi clinicamente più complessi, con le dovute precauzioni. Per queste situazioni più critiche, però, ESE prevede uno *screening* semplificato, sostituendo l'OGTT con un dosaggio di HbA1c a 3-6 mesi dal parto.

## Commento

Queste linee-guida pubblicate dall'ESE riprendono, nelle premesse e nel rationale, altri documenti prodotti da diverse Società Scientifiche internazionali (2,3) per rispondere alle esigenze poste dall'attuale emergenza sanitaria globale. Ancora una volta, però, trattando di GDM ci troviamo di fronte a una concordanza incompleta nelle indicazioni operative, evidentemente frutto di disomogeneità che si trascina da decenni nell'approccio alla questione dello *screening* e della diagnosi di questa patologia. Alcune di queste differenze che abbiamo sottolineato nel testo, riguardanti l'estensione dello *screening*, l'indicazione a uno *screening* precoce, le soglie diagnostiche di glicemia, rendono queste indicazioni non applicabili alla realtà italiana, per la quale rimane il riferimento al "Position Statement" e al PDTA messi a punto dalle Società Scientifiche diabetologiche nazionali. Ferma restando la provvisorietà della situazione e la necessità di ritornare agli *standard* riconosciuti non appena superata la fase acuta della pandemia.

## Bibliografia

1. Thangaratinam S, Cooray SD, Sukumar N, et al. Endocrinology in the time of COVID-19: diagnosis and management of gestational diabetes mellitus. Eur J Endocrinol [2020, 183: G49-56](#).
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. RCOG [14/10/2020](#).
3. Poon LC, Yang H, Kapur A, et al. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. Int J Gynaecol Obstet [2020, 149: 273-86](#).
4. Gruppo di Studio AMD-SID Diabete e Gravidanza. Raccomandazioni per la cura della donna in gravidanza con diabete tipo 1, diabete tipo 2 e diabete gestazionale durante la pandemia COVID-19. [2020](#).
5. Torlone E, Lapolla A, in collaborazione con il gruppo di studio interassociativo AMD-SID diabete e gravidanza. Position statement AMD-SID - Raccomandazioni per la diagnosi del diabete gestazionale durante la pandemia COVID-19. [8/5/2020](#).