

Diagnosi del diabete gestazionale durante l'emergenza COVID-19: semplificazione del protocollo.

Andrea Mosca¹, Martina Montagnana²

¹Dipartimento di Fisiopatologia medico-chirurgica e dei trapianti, Università degli Studi di Milano

²Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università degli Studi di Verona

Abbiamo avuto modo recentemente di presentare due contributi sul ruolo del laboratorio nella diagnosi del diabete gestazionale (1, 2). Torniamo ora sull'argomento per presentare un altro documento (un "position statement") prodotto dalle due principali associazioni diabetologiche italiane, la Società Italiana di Diabetologia (SID) e l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) (3). Lo scopo di tale documento è di evitare che lo screening del diabete gestazionale venga del tutto abbandonato laddove non sia possibile, per le donne in gravidanza, effettuare la curva da carico orale di glucosio, come prescritto dalle linee guida vigenti (4, 5) per effetto della pandemia di COVID-19 (infezione da SARS-CoV-2) in corso, che ha imposto (ed è possibile che possa imporre nel prossimo futuro) restrizioni nell'accesso alle strutture sanitarie.

Il documento fa quindi il punto sulla procedura per lo screening del diabete gestazionale e sostanzialmente propone una semplificazione nella procedura, che consisterebbe nel limitarsi ad effettuare la sola misurazione della glicemia plasmatica a digiuno, al posto dell'intera curva da carico orale di glucosio per consentire alle gravide di trascorrere il minor tempo possibile all'interno degli ambulatori.

Senza entrare nei dettagli del documento, ci preme qui sottolineare alcuni aspetti:

- La procedura semplificata è valida fino a che non verrà dichiarata cessata l'emergenza nazionale, da parte del Governo e/o dal Ministero della Salute.
- La procedura vale solo se sono rispettate le indicazioni temporali per effettuare lo screening (cioè attorno alla 14[°] settimana per le donne a rischio 1, ed attorno alla 26[°] per le donne a rischio 2).
- La procedura ha un limite, perché molte donne in gravidanza, che stanno sviluppando il diabete gestazionale, possono avere una glicemia basale ben inferiore a 92 mg/dL (5,2 mmol/L) ma mostrare poi glicemie alterate ad un'ora e/o a due ore dal carico. Quindi va presa come semplificazione, con l'indicazione di tornare alla procedura raccomandata nel più breve tempo possibile.
- La decisione in merito al rapporto rischio/benefici va presa dal team diabetologico che include certamente il responsabile di laboratorio ed altre figure di rilievo nella gestione dell'ambulatorio.
- Abbiamo chiesto di inserire nel documento AMD-SID un esplicito riferimento alla corretta gestione della fase pre-analitica per la determinazione del glucosio plasmatico, in base alle raccomandazioni inter-societarie recentemente definite (ultimo paragrafo del Documento e riferimento 6 della bibliografia del documento citato).
- La procedura va archiviata e tenuta in considerazione nel malaugurato caso che si debba andare incontro ad altri periodi di confinamento, sia per una recrudescenza della pandemia COVID-19 sia per altre emergenze. Il documento ha quindi un valore che va al di là della presente situazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonetti G, Giavarina D, Urbani D et al. Il tipo di campione per la curva da carico orale di glucosio è fondamentale per una corretta identificazione del diabete mellito gestazionale. *Biochim Clin* 2020;44:143-8.
2. Carta M, Giavarina D, Bonetti G. Impatto delle variabili preanalitiche e analitiche sulla diagnosi di diabete mellito gestazionale. *Biochim Clin* 2020;44:206-8.
3. Position statement AMD SID. Raccomandazioni per la diagnosi del diabete gestazionale durante la pandemia COVID-19. *Biochim Clin* 2020 doi 10.19186/BC_2020.049
4. Sistema nazionale per le linee guida. Gravidanza fisiologica. Linea Guida 20. SNLG-ISS, Roma 2010. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1436_allegato.pdf. (ultimo accesso: aprile 2020)
5. Lapolla A, Mosca A. Screening e diagnosi del diabete gestazionale: definite le raccomandazioni. *Biochim Clin* 2012;36:12-4.

Corrispondenza a: Andrea Mosca, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Via Fratelli Cervi 93, 20090 Segrate, Milano, E-mail andrea.mosca@unimi.it

Ricevuto: 14.05.2020

Revisionato: 14.05.2020

Accettato: 14.05.2020

Pubblicato on-line: 25.05.2020

DOI: 10.19186/BC_2020.055



POSITION STATEMENT AMD SID

Raccomandazioni per la diagnosi del diabete gestazionale durante la pandemia COVID-19 (Versione 08-05-2020)

A cura di:

Elisabetta Torlone Annunziata Lapolla

in qualità di referenti rispettivamente per SID ed AMD, del panel delle LG per la gravidanza Fisiologica dell'ISS insediato nel gennaio 2020.

In collaborazione con il:

GRUPPO DI STUDIO INTERASSOCIATIVO AMD-SID DIABETE E GRAVIDANZA

Comitato di Coordinamento

Coordinatore *Elisabetta Torlone*

Coordinatore eletto *Laura Sciacca*

Consiglieri *Camilla Festa, Gloria Formoso, Marina Scavini, Maria Angela Sculli, Elena Succurro*

Il presente documento è stato condiviso con:

SIE (*Società Italiana di Endocrinologia*)

SIBioC (*Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica*)

SIPMEL (*Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio*)

SIGO (*Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia*)

AOGOI (*Associazione degli Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani*)

AGUI (*Associazione Ginecologi Universitari Italiani*)

AGEO (*Associazione Ginecologi Extraospedalieri*)

SIMP (*Società Italiana di Medicina Perinatale*)

Questo Documento è pubblicato congiuntamente da Biochimica Clinica e dalle Società Scientifiche che hanno partecipato alla sua stesura

Ricevuto: 14.05.2020

Revisionato: 14.05.2020

Accettato: 14.05.2020

Pubblicato on-line: 25.05.2020

DOI: 10.19186/BC_2020.055



Introduzione

La pandemia COVID-19 ha richiesto una sostanziale modifica nelle procedure di accesso ai servizi sanitari.

La condizione di gravidanza richiede comunque una serie di controlli e di valutazioni cliniche che devono permettere un regolare sviluppo del nascituro e, condizione fondamentale perché questo avvenga, una buona salute della madre.

Il DPCM del 11/03/2020, in cui sono state varate misure per il contenimento del contagio da Coronavirus, concernenti limitazioni alla possibilità di spostamento delle persone fisiche all'interno di tutto il territorio nazionale, ha mantenuto tra le prestazioni da erogare le "visite in gravidanza". **E' stata confermata, infatti, l'organizzazione della rete materno- neonatale ed i percorsi raccomandati prevedono l'assistenza nel servizio consultoriale /territoriale e nel contesto ospedaliero; sono inoltre garantite le prestazioni diagnostiche e strumentali non procrastinabili in quanto correlate ad età gestazionale specifica, purchè siano adottate tutte le disposizioni di sicurezza.**

Il Diabete Gestazionale (GDM) è una condizione temporanea ma, se non **adeguatamente riconosciuto e trattato** si traduce in un maggior rischio di complicanze materne e fetali sia nel breve che nel lungo termine. Non ci sono ad oggi evidenze su COVID-19 e GDM, ma è noto che l'effetto dell'iperglicemia, di qualsiasi natura, peggiora le condizioni di risposta immunitaria alle infezioni e che lo stato infiammatorio a sua volta peggiora il quadro di insulino-resistenza.

Pertanto anche in questa situazione di pandemia è necessario non ridurre l'attenzione nei confronti della diagnosi e trattamento del GDM.

Nel nostro Paese la diagnosi viene effettuata secondo le Linee Guida pubblicate nel 2011 dall'ISS che prevedono uno screening per fattori di rischio e la possibilità di effettuare l'OGTT fra 16 e 18 settimane nei casi ad alto rischio, da ripetere nel caso di negatività fra 24-28 settimane, così come viene effettuato nei casi di medio rischio.

Lo scopo di questo documento è quello di:

-stilare una guida **TEMPORANEA per lo screening**, da limitare a tutte quelle situazioni in cui la procedura classica non possa essere attuata a causa di un rapporto rischio/beneficio sfavorevole per la salute della gestante o in quelle condizioni in cui i servizi ambulatoriali si trovano nella impossibilità di erogare la prestazione.

Tutto ciò premesso:

1. Le raccomandazioni concernenti le modifiche alla procedura di screening del diabete gestazionale (GDM) di seguito riportate sono state prodotte **specificamente** in relazione all'emergenza sanitaria dovuta alla pandemia COVID-19.
2. Tali raccomandazioni dovranno essere sostituite dalle precedenti (LG Gravidanza Fisiologica ISS e Standard di Cura SID/AMD 2018 (1, 2) o eventuali successivi aggiornamenti nel momento in cui si dichiara cessata l'emergenza nazionale.
3. Fermo restando che:
 - a. le evidenze scientifiche al momento disponibili non forniscono alcuna alternativa di pari valore diagnostico alla curva con carico orale effettuata con 75 grammi di glucosio e con prelievi per glicemia ai tempi 0', 60', 120' e che tale metodica resta il gold-standard per la diagnosi di GDM;



- b. viene considerata l'eccezionale emergenza sanitaria in cui versa il nostro Paese e le peculiarità del COVID-19;
- c. viene considerato il rapporto rischio/beneficio contingente a tale situazione;

si suggerisce di attuare le seguenti deviazioni dall'algoritmo di screening per il GDM e dalla consueta modalità di svolgimento delle visite nel caso in cui il team decisionale della struttura/Ente di afferenza ravveda un rapporto rischio/beneficio sfavorevole relativamente all'esposizione della donna gravida al pericolo di contagio e/o qualora il Sistema Sanitario debba erogare prestazioni in modo limitato.

1. Al primo riscontro di gravidanza in tutte le donne va esclusa la presenza di un "Diabete preesistente alla gravidanza". Si pone diagnosi di diabete manifesto in presenza di una glicemia plasmatica a digiuno ≥ 126 mg/dL, di una glicemia plasmatica random ≥ 200 mg/dL, o di una emoglobina glicata ≥ 48 mmol/mol (6.5%)(Fig. 1).

Razionale: una serie di studi ha evidenziato che il diabete preesistente alla gravidanza se non riconosciuto e trattato tempestivamente determina outcomes materni e fetali avversi. In particolare, un recente studio Canadese (3) ha analizzato gli outcomes materni e fetali di 995,990 donne in gravidanza ed evidenziato che il 2.6% delle stesse presentava un diabete preesistente alla gravidanza, in esse il parto pretermine, la mortalità perinatale, le malformazioni congenite e l'ipoglicemia neonatale erano significativamente più elevate rispetto alle donne con Diabete gestazionale.

2. a. Si ritiene accettabile la diagnosi di GDM, quando la procedura di screening non può essere eseguita in sicurezza, quando il valore della glicemia plasmatica a digiuno è ≥ 92 mg/dL. Perché il dato sia accettabile come diagnosi, la valutazione deve essere eseguita esclusivamente nelle finestre temporali raccomandate in relazione ai fattori di rischio definiti dalle predette LG. (Fig. 1).

b. Nel caso in cui sia possibile effettuare lo screening per GDM tale procedura dovrà essere effettuata nel rispetto delle disposizioni di distanziamento sociale in atto in tutti i servizi. Sia la gestante che il personale sanitario dovranno utilizzare i dispositivi di protezione individuale (mascherina chirurgica e guanti).

Razionale: per fare diagnosi di GDM è sufficiente un solo punto alterato dell'OGTT. Dati in letteratura suggeriscono che è possibile utilizzare la sola glicemia plasmatica a digiuno per far diagnosi di Diabete gestazionale poiché la sensibilità e la specificità della glicemia plasmatica a digiuno in un campione di 500 donne in gravidanza sono risultate del 88,8% e del 95,2% (4). Tuttavia, è importante sottolineare che questa procedura, limitata alla glicemia basale, sottostima la diagnosi di GDM; infatti una certa percentuale di pazienti ha glicemia basale < 92 mg/dl, mentre i valori post-carico risultano patologici. Inoltre dobbiamo sottolineare che l'esecuzione dell'intero test, anche quando si rilevi un valore diagnostico a digiuno, permette di identificare disturbi metabolici che hanno un diverso impatto clinico e, conseguentemente, di definire la strategia terapeutica più appropriata stratificando le pazienti in base al rischio metabolico e cardiovascolare a breve e a lungo termine.



Tale modalità di screening determina quindi un beneficio sensibile per la donna e per il feto. Durante la pandemia da COVID-19 è possibile che il rischio connesso all'esecuzione dell'intera curva glicemica superi il beneficio che potremmo apportare alla mamma ed al feto nei casi in cui si documenti già un valore di glicemia a digiuno che raggiunge o supera la soglia di 92 mg/dL. Si ribadisce che tale valore può essere considerato diagnostico **esclusivamente nei casi in cui sia ottenuto nell'epoca gestazionale in cui si sarebbe dovuto effettuare l'OGTT ovvero fra 16-18 settimane nelle gestanti ad alto rischio o fra 24 e 28 settimane nel medio rischio.**

Screening del GDM modificato per l'emergenza COVID-19

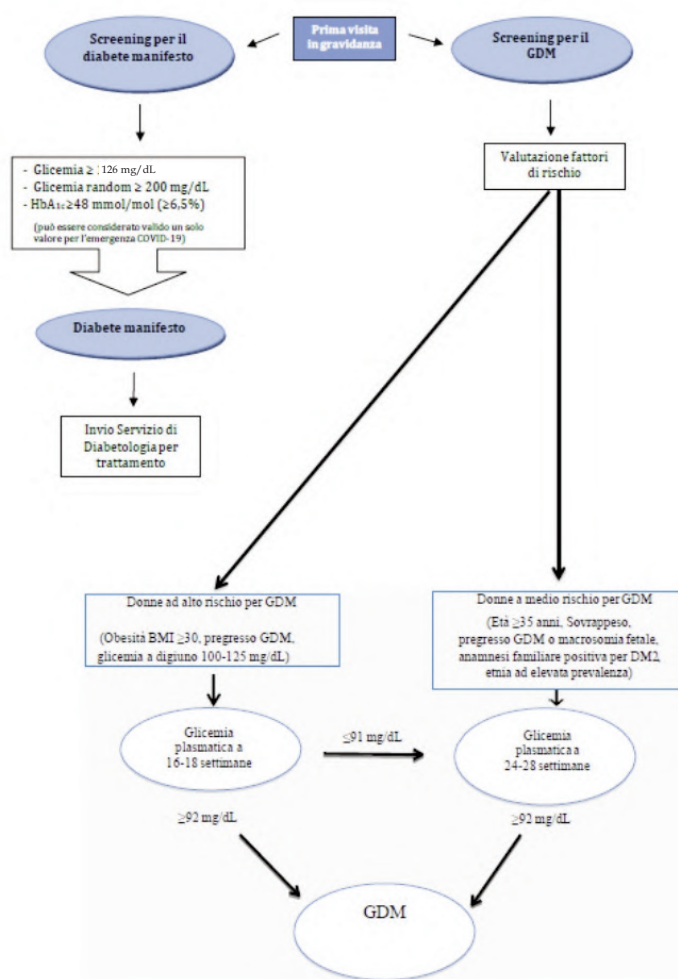


FIG.1



3. Successivamente alla diagnosi di GDM dopo la prima visita presso il centro di diabetologia, verrà mantenuto un contatto periodico attivando un percorso di controlli da remoto (telemedicina) con modalità che verranno indicate con PDTA specifici.

Razionale: nell'ottica di ridurre gli accessi ai presidi sanitari è opportuno che vengano definiti e standardizzati alcuni processi di gestione condivisa mediante strumenti di comunicazione registrazione e monitoraggio; le strutture diabetologiche del nostro Paese condividono per lo più la stessa cartella informatizzata e si stanno attivando dei processi di registrazione da remoto nella stessa cartella dei dati dell'automonitoraggio glicemico attraverso APP MySugr o altri strumenti di condivisione. La stesura di PDTA fornisce un supporto gestionale ed è volto ad armonizzare i comportamenti clinici con strumenti innovativi quali la telemedicina.

4. Ottimizzare la prescrizione e l'esecuzione di esami di laboratorio e strumentali cercando di far convergere le prescrizioni dei vari specialisti coinvolti nella gestione della gravidanza, limitando le uscite della paziente e i suoi contatti con presidi sanitari.

Razionale: la gravidanza complicata da GDM comporta un aumento del rischio di complicanze a medio e lungo termine per la madre e per il feto. In tal senso, la gestione di tale condizione è particolarmente rigorosa e si può avvalere di un maggiore frequenza di controlli di laboratorio e di diagnostica strumentale come adiuvanti del percorso terapeutico (es. monitoraggio dei parametri di crescita fetale) e/o come strumenti diagnostici precoci di eventuali complicanze. Ponendo al numeratore il fatto che generalmente questi esami richiedono accessi a presidi sanitari e dunque determinano un maggior rischio di esposizione al contagio, e al denominatore il vantaggio in termini di riduzione del rischio di complicanze materno fetali grazie all'esecuzione dei suddetti esami, è compito di ciascun clinico quantificare il rapporto rischio/beneficio per ciascuna paziente e agire condividendo il percorso anche con gli altri specialisti coinvolti.

5. Differire l'OGTT postpartum alla fine dell'emergenza sanitaria nel Paese, fatti salvi i casi in cui si ravvedano situazioni di rischio per la donna (es. persistenza di valori di glicemia capillare elevati nell'immediato post-partum o elevato fabbisogno insulinico durante la gravidanza). In tutti i casi la donna dovrà essere informata sull'importanza dello screening post-partum e della partecipazione alle visite di follow up, che nel frattempo potranno essere effettuate in telemedicina soprattutto nell'ottica di monitorare la gestione nutrizionale durante l'allattamento per ridurre le complicanze anche a lungo termine.



Razionale: una gravidanza complicata da GDM espone la donna ad un aumento del rischio di patologie metaboliche e cardiovascolari a breve e a lungo termine. Le società scientifiche SID/AMD raccomandano l'esecuzione di un OGTT dopo almeno 6 settimane dal parto ed entro 6 mesi al fine di identificare precocemente eventuali alterazioni glicemiche e viene suggerito di rivalutare anche gli altri parametri metabolici ove necessario in relazione ai dati anamnestici. **L'attuale pandemia impone in primis di limitare tutte le condizioni non strettamente necessarie che possono esporre la popolazione a rischio infettivo.** Pertanto, sebbene sia necessario e fondamentale eseguire il follow up del GDM, tale valutazione può essere procrastinata alla fine dell'attuale condizione di emergenza, fatta eccezione per i casi in cui si sospetti un persistere della condizione di diabete per cui anche attraverso il percorso in telemedicina potrà essere definita dallo specialista l'opportunità di ulteriori valutazioni.

6. In caso di positività al COVID-19 intensificare il controllo glicemico.

Razionale: Attualmente non sono descritti in letteratura casi di gravidanze complicate da GDM e COVID-19. In generale, sembra che il diabete, pur non aumentando il rischio di contrarre l'infezione da SARS-COV-2 possa peggiorarne la prognosi (5). Si conferma che l'unica terapia suggerita in caso di iperglicemia non-responder alla terapia medica-nutrizionale è l'insulina.

7. **Considerata l'importanza che nella presente raccomandazione riveste la misura della glicemia a digiuno, si raccomanda che siano rispettate le condizioni di standardizzazione della fase pre-analitica, soprattutto per quanto riguarda la scelta dell'anticoagulante adeguato, al fine di evitare l'occorrenza di falsi negativi dovuti ad un abbassamento della glicemia in vitro, tra il momento in cui il campione di sangue viene prelevato ed il momento nel quale esso viene analizzato in laboratorio.** Per maggiore approfondimento si fa esplicito riferimento alle raccomandazioni inter-societarie recentemente definite (6).



Bibliografia

- 1: Linee Guida Gravidanza Fisiologica ISS- CEVEAS - http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?id=1436
- 2: Standard di cura AMD-SID 2018 - <https://aemmedi.it/standard-di-cura/>
- 3: Lee D, Booth GL, Ray JG, Ling V, Feig DS. Undiagnosed type 2 diabetes during pregnancy is associated with increased perinatal mortality: a large population-based cohort study in Ontario, Canada. *Diabet Med.* 2020 Jan 28. doi: 10.1111/dme.14250. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31994233.
- 4: Poomalar GK, Rangaswamy V. A comparison of fasting plasma glucose and glucose challenge test for screening of gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol.* 2013 Jul;33(5):447-50. doi: 0.3109/01443615.2013.771156. PubMed PMID: 23815193.
- 5: Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest.* 2020 Mar 28. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32222956.
- 6: Bonetti G, Carta M, Lapolla A, Miccoli R, Testa R, Mosca A in qualità di delegati SIBioC, Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL) e Società Italiana di Diabetologia (SID) e per il Gruppo di Studio SIBioC-SIPMeL Diabete Mellito. Raccomandazioni per l'ottimizzazione della fase pre-analitica per una corretta determinazione della glicemia in ambito diabetologico. *Biochimica clinica* 2018;42:263-5.