



FADOI

SCHEDE PRATICHE PER LA GESTIONE CLINICA

COVID-19

e gestione del paziente diabetico

A cura dell'Esecutivo Nazionale FADOI

Rev. 1 | 27 aprile 2020



FADOI - SOCIETA' SCIENTIFICA
DI MEDICINA INTERNA

COVID-19 e gestione del paziente diabetico

Premesse

Dati recenti sull'epidemia da coronavirus 2019 (COVID-19) confermano che il diabete, insieme all'età avanzata, è un importante fattore di rischio per outcome avversi. Circa il 20% dei pazienti ammessi in terapia intensiva in un recente studio effettuato in una piccola coorte a Wuhan era affetto da diabete mellito¹. Dati recenti italiani hanno evidenziato come oltre il 75% dei pazienti deceduti per sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) era affetto da diabete². I dati epidemiologici disponibili ad oggi si limitano a suggerire che nelle persone affette da diabete l'infezione sembrerebbe associarsi a rischi maggiori di complicanze rispetto alle persone che non hanno il diabete³, confermando-peraltro- l'associazione tra diabete mellito e aumentato rischio di infezioni batteriche e virali respiratorie come l'influenza H1N1⁴⁻⁸.

Punti focali

Molteplici sono i meccanismi implicati nell'aumentata suscettibilità del paziente diabetico alle infezioni secondarie e all'iperglicemia cronica. Questi comprendono:

- **Deficit della funzione neutrofila (riduzione della chemiotassi e dell'attività fagocitica)**
- **Aumentata apoptosi dei neutrofili**
- **Ridotto rilascio di citochine infiammatorie**
- **Disordini della risposta umorale e di quella mediata da linfociti T**
- **Depressione del sistema antiossidante**

L'aumentata espressione dell'ACE2 nelle cellule alveolari, nel miocardio, nel rene e nel pancreas può favorire il legame cellulare al COVID-19⁹. A tale riguardo studi riportano che la somministrazione di insulina attenui l'espressione dell'ACE2, mentre gli ipoglicemizzanti come gli agonisti recettoriali del Glucagon-like peptide-1 (GLP-1-RA), i tiazolidinedioni (TZD), gli ACE inibitori e le statine determinano upregulation per il gene ACE2⁹⁻¹⁰. Alcuni Coronavirus per poter entrare nelle cellule del nostro polmone potrebbero doversi legare al recettore DPP-4 (che è presente anche nel nostro sistema respiratorio). I farmaci della classe dei DPP4-inibitori quindi si potrebbero opporre in via teorica all'ingresso del virus nelle nostre cellule¹¹. Attualmente però tutte queste possibilità sono state solo teorizzate sulla base di dati generati da modelli animali e saranno necessari diversi studi per essere proposta un'eventuale corrispondenza clinica, allo stato neanche ipotizzabile. Nel frattempo, solo valutazioni epidemiologiche successive potranno sostenere o confutare l'ipotesi dei possibili danni dai primi ed eventuale protezione associata all'uso dei DPP4-i.

Di converso, nei pazienti diabetici affetti da SARS-COV-2, l'andamento glicemico appare assolutamente meno controllato, sia per la stessa condizione flogistica sia per le interferenze farmacologiche. Pertanto, per i pazienti affetti da diabete mellito ospedalizzati in tempo di infezione da SARS-COV-2, appare ragionevole utilizzare l'insulina come farmaco ipoglicemizzante per le sue doti di maneggevolezza e flessibilità, mentre appare opportuno sospendere utilizzo di sulfaniluree, gliflozine, metformina, glitazoni¹². Non vi sono ancora sufficienti evidenze per raccomandare l'utilizzo di GLP1-RA, pur possedendo tali farmaci ad azione antiinfiammatoria¹³⁻¹⁴.

I target glicemici da utilizzare sono i seguenti:

PAZIENTE	GLICEMIA A DIGIUNO	GLICEMIA POST-PRANDIALE (2h)
A MEDIO RISCHIO	4.4-6.1 mmol/L	6.1-7.8 mmol/L
AD ALTO RISCHIO	4.4-6.1 mmol/L	<10.0 mmol/L
CRITICI	7.8-10.0 mmol/L	7.8-13.9 mmol/L

Raccomandazioni

Le raccomandazioni suggerite dalle principali società scientifiche internazionali per i pazienti con diabete mellito e infezione da SARS-COV-2 sono le seguenti:

- **Preferire l'insulina**
- **Idratazione e trattamento sintomatico**
- **Misurare i chetoni urinari nel caso di febbre e iperglicemia nei pazienti con diabete tipo 1**
- **Evitare ipoglicemizzanti orali che causano deplezione di volume**
- **Evitare le ipoglicemie**
- **Sospendere sulfaniluree, metformina, gliflozine in caso di ricovero ospedaliero**

BIBLIOGRAFIA

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study". *The Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
2. Remuzzi A, Remuzzi G. "COVID-19 and Italy: what next?". *The Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9)
3. G. P. Fadini, M. L. Morieri, E. Longato, A. Avogaro Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2 *Journal of Endocrinological Investigation* <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01236-2>
4. Hodgson K, Morris J, Bridson T, Govan B, Rush C, Ketheesan "Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections". *N 2015 Immunology* 144:171-185
5. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum "Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection". *TN 2010 Diabetes care* 33:1491-1493
6. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. "Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies". *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(2):148-58
7. Li S, Wang J, Zhang B, Li X, Liu Y. "Diabetes Mellitus and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Study". *Diabetes Metab J.* 2019;43(3):319-41
8. Casqueiro J. et. al." Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis". *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism / 2012 / Vol 16 / Supplement 1*
9. Wysocki J, Ye M, Soler MJ, Gurley SB, Xiao HD, Bernstein KE, Coffman TM, Chen S, and Batlle D. "ACE and ACE2 activity in diabetic mice". *Diabetes* 55: 2132-2139, 2006
10. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, and Gallagher PE. "Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2". *Circulation* 111: 2605-2610, 2005
11. Kristian G. Andersen, Andrew Rambaut, W. Ian Lipkin, Edward C. Holmes & Robert F. Garry "The proximal origin of SARS-CoV-2". *Nature Medicine* volume 26, pages 450–452 (2020)
12. Wan-Xia Ma et al. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban "The Management of Blood Glucose Should Be Emphasized in the Treatment of COVID-19". *Journal of Sichuan University (medical science edition)*, 2020, 51(2): 146-150. doi: 10.12182/20200360606 shu
13. Toki S, Goleniewska K, Reiss S, Zhang J, Bloodworth MH, Stier MT, Zhou W, Newcomb DC, Ware LB, Stanwood GD, Galli A, Boyd KL, Niswender KD, Peebles RS Jr. "Glucagon-like peptide 1 signaling inhibits allergen-induced lung IL-33 release and reduces group 2 innate lymphoid cell cytokine production in vivo". *2018 J Allergy Clin Immunol* 142:1515-1528 e1518
14. Viby NE, Isidor MS, Buggeskov KB, Poulsen SS, Hansen JB, Kissow H 2013 "Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) reduces mortality and improves lung function in a model of experimental obstructive lung disease in female mice. *Endocrinology* 154:4503-4511
15. R. Gupta et al. "Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic" *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14,2020;211-212