

GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA DM E COVID-19: RACCOMANDAZIONI PRATICHE

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

Un gruppo di esperti internazionali ha recentemente pubblicato delle raccomandazioni pratiche per la gestione dei pazienti affetti da diabete mellito (DM) e COVID-19 (1).

È noto che il DM è una delle comorbilità più importanti delle infezioni da Corona-virus patogeno umano e che i pazienti con DM hanno un aumentato rischio di complicanze gravi, tra cui la sindrome da *distress* respiratorio e l'insufficienza multi-organo. Non è ancora chiaro il motivo di questa associazione, ma l'articolo avanza alcune ipotesi interessanti.

1. Legame tra DM e infezione da COVID-19

Diverse ipotesi tentano di spiegare l'aumentata gravità dell'infezione da COVID-19 nelle persone con DM. In generale, i diabetici sono ad aumentato rischio di infezione a causa di **difetti nell'immunità innata**, che colpiscono la fagocitosi, la chemiotassi dei neutrofili e l'immunità cellulo-mediata; è anche vero che l'alta frequenza del DM2 nei casi gravi di COVID-19 potrebbe potenzialmente riflettere la maggiore prevalenza del DM2 nelle persone anziane.

Ci sono poi almeno due meccanismi specifici che potrebbero svolgere un ruolo nell'infezione da COVID-19.

1. Il virus SARS-CoV-2 utilizza per **entrare** nelle cellule bersaglio un percorso endocrino che svolge un ruolo cruciale nella regolazione di pressione sanguigna, metabolismo e infiammazione. **ACE2 (angiotensin-converting-enzyme 2)** è stato identificato come il recettore per la proteina *spike* del virus. L'infezione da SARS-CoV-2 riduce l'espressione di ACE2, provocando danni cellulari, iper-infiammazione e insufficienza respiratoria. È stato dimostrato che l'iperglicemia acuta aumenta l'espressione di ACE2 sulle cellule e questo potrebbe pertanto facilitare l'ingresso virale. Inoltre, l'espressione di ACE2 sulle cellule pancreatiche può portare a un effetto diretto sulla funzione β -cellulare. Questi risultati, anche se non sono ancora stati verificati nell'uomo, suggeriscono che non solo il DM potrebbe essere un fattore di rischio per una forma grave di COVID-19, ma anche che **l'infezione potrebbe indurre nuovi casi di DM**. Questa osservazione è sostenuta dal fatto che sono state evidenziate frequenti e gravi cheto-acidosi al momento del ricovero e che molto spesso i pazienti diabetici richiedono un alto dosaggio di insulina in corso di infezione severa.
2. Un secondo potenziale meccanismo che potrebbe spiegare il legame tra COVID-19 e DM coinvolge l'enzima **dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4)**, che gioca un ruolo cruciale nell'omeostasi glicemica e nel metabolismo insulinico, ma aumenta anche l'infiammazione nel DM2. Studi cellulari hanno identificato il DPP-4 come recettore del Coronavirus responsabile della MERS.

2. Prevenzione e trattamento ambulatoriale

È fondamentale prevenire l'infezione da SARS-CoV-2 nella popolazione diabetica. Ecco i suggerimenti:

- sensibilizzare i pazienti con DM **all'importanza di un controllo metabolico ottimale** (glicemico, pressorio e lipidico). Ciò è particolarmente importante negli individui con DM1, che dovrebbero essere sensibilizzati anche al monitoraggio dei chetoni in corso di episodi acuti;
- **ottimizzare la terapia attuale**, se appropriata. Si ricorda a tal proposito che le terapie anti-ipertensiva con sartani o ACE-inibitori e ipolipemizzante con statine non solo non vanno sospese, ma vanno assolutamente proseguite;
- **fare attenzione al peso corporeo**. L'obesità e il sovrappeso rappresentano importanti fattori di rischio per i pazienti con COVID-19, perché riducono il volume polmonare, alterano la meccanica respiratoria e l'ossigenazione in corso di ventilazione meccanica, soprattutto in posizione supina. Questi soggetti presentano inoltre un'infiammazione cronica di basso grado e alterazioni dell'immunità, aggravate dalla presenza di insulino-resistenza;
- incoraggiare l'uso della **telemedicina**, se possibile.



Barbara Pirali (barbara.pirali3@gmail.com)

Ambulatori Endocrinologia e Diabetologia, Humanitas Mater Domini, Castellanza (VA)

3. Monitorare il diabete di nuovo esordio in tutti i pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19

Per i motivi esposti appare importantissimo monitorare i livelli glicemici nei pazienti ricoverati per COVID-19. A tal proposito si aggiungono anche i risultati di un recentissimo studio osservazionale (2) in oltre 1000 pazienti con COVID-19 ricoverati negli ospedali statunitensi tra il 1 marzo e il 6 aprile 2020, che mostra che il DM e l'iperglicemia di nuovo riscontro sono forti predittori di mortalità: i **pazienti affetti da DM** avevano una **mortalità ospedaliera più che quadruplicata** rispetto ai non diabetici; nei pazienti che non avevano evidenza di DM prima del ricovero e che hanno sviluppato iperglicemia in ospedale, la mortalità era addirittura 7-8 volte maggiore. Anche gli autori di questo studio suggeriscono come sia fondamentale una corretta gestione della glicemia in ambito ospedaliero, con appropriati obiettivi terapeutici (< 180 mg/dL). Un recentissimo editoriale sul *New England Journal of Medicine* (3) sottolinea come vi siano stati numerosi casi di esordio di DM scompensato in corso di COVID-19. Molte osservazioni forniscono supporto all'ipotesi di un potenziale effetto diabetogeno della malattia, che va oltre la ben nota risposta glicemica allo *stress*. Tuttavia, non è chiaro se le alterazioni del metabolismo glucidico con esordio improvviso in corso di COVID-19 persistano dopo la risoluzione dell'infezione.

4. Gestione dei pazienti infetti con diabete

Viene ribadita l'importanza del monitoraggio di glicemia, elettroliti, pH, chetoni e l'indicazione ad avviare precocemente terapia insulinica per via endovenosa nel corso di malattia grave, considerato anche che il fabbisogno insulinico di questi pazienti è comunemente molto elevato.

Gli esperti raccomandano che in caso di infezione grave da SARS-CoV-2 dovrebbero essere **sospesi metformina e inibitori di SGLT-2**, per evitare di aumentare il rischio, rispettivamente, di acidosi lattica e cheto-acidosi diabetica. Non è raccomandata, invece, la sospensione "profilattica" di questi farmaci nei pazienti con infezione asintomatica. Per entrambe le classi di farmaci, si raccomanda inoltre un monitoraggio attento della funzione renale.

Agonisti del GLP-1 e inibitori del DPP-4 possono essere continuati. Si raccomanda però un attento monitoraggio per evitare la disidratazione: devono essere incoraggiati assunzione adeguata di liquidi e pasti regolari.

Infine, i valori della **potassiemia** devono essere **attentamente monitorati**, poiché l'ipopotassiemia è una caratteristica comune nel COVID-19 e potrebbe essere esacerbata dopo l'avvio dell'insulina.

5. Altre considerazioni cliniche

Poiché i pazienti con DM2 possono essere a maggior rischio di tempesta citochinica e di COVID-19 a decorso grave, si raccomanda lo **screening per l'iperinfiammazione** (ferritina, piastrine, proteina C-reattiva ad alta sensibilità o VES). Tale inquadramento potrebbe essere importante per identificare i pazienti in cui il quadro clinico potrebbe essere migliorato da terapie immuno-soppressive.

Poiché SARS-CoV-2 può indurre alterazioni metaboliche a lungo termine nei pazienti infettati, viene consigliato un attento **monitoraggio cardio-metabolico**.

Bibliografia

1. Bornstein SR, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. [Lancet Diabetes Endocrinol 2020, 8: 546-50.](#)
2. Bode B, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* [2020, 1932296820924469.](#)
3. Rubino F, et al. New-onset diabetes in COVID-19. *N Engl J Med* [2020, DOI: 10.1056/NEJMc2018688.](#)