

COVID-19 E CHETO-ACIDOSI DIABETICA EUGLICEMICA IN CORSO DI TERAPIA CON INIBITORI DI SGLT-2

Coordinatore
Vincenzo Toscano
Editor
Renato Cozzi

È stato ampiamente riconosciuto che l'iperglicemia e/o l'anamnesi di diabete mellito (DM) hanno impatto negativo sulla gravità dell'infezione polmonare da SARS-CoV2 (1). A sua volta, COVID-19 porta al peggioramento del compenso glicemico, probabilmente attraverso un danno diretto sulle β -cellule mediato dal virus e uno stato di insulino-resistenza indotto dalla cascata citochinica (2).

Dall'inizio della pandemia, è stato segnalato un numero insolitamente elevato di pazienti diabetici (noti o di nuovo riscontro) con COVID-19, che hanno sviluppato **cheto-acidosi diabetica** (DKA) o uno stato iperosmolare iperglicemico (3). La DKA è una causa rara e potenzialmente fatale di crisi iperglicemica, che può avere genesi multi-fattoriale (scarso controllo glicemico, anoressia, infezioni intercorrenti, ferite o interventi chirurgici). In alcuni casi, però, la DKA può insorgere anche con livelli di glicemia < 250 mg/dL (4), condizione descritta per la prima volta nel 1973 come DKA euglicemica (euDKA).

In letteratura sono riportati casi di euDKA in pazienti trattati con inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2-i). Il **meccanismo fisiopatologico** alla base della euDKA da SGLT2-i è caratterizzato da riduzione della glicemia per aumento della glicosuria, aumento del rapporto glucagone/insulina e riduzione dell'escrezione renale di chetoni (5). **Fattori precipitanti** tale condizione sono le malattie acute con riduzione dell'apporto calorico, nausea, vomito, dolore addominale, digiuno prolungato.

Recentemente, sono stati descritti 5 casi di euDKA in pazienti con DM tipo 2 (DM2) in trattamento domiciliare con SGLT2-i ricoverati per COVID-19 (6).

#	1	2	3	4	5
Sesso età	M 79	M 52	M 69	F 53	F 70
Durata DM2 (anni)	17	14	Non nota	15	Non nota
Terapia domiciliare	Metformina, empagliflozin	Metformina, empagliflozin, gliplizide	Metformina, empagliflozin	Metformina, empagliflozin, exenatide LAR, glimepiride	Metformina, canagliflozin, sitagliptin, dulaglutide, gliplizide
HbA1c (%)	7.8	7.9	7.3	-	-
pH	7.16 (venoso)	7.30 (venoso)	7.31 (venoso)	7.27 (arterioso)	7.09 (arterioso)
Bicarbonati (mmol/L)	5	15	20	5	10
β-OH-butirrato (mmol/L)	11.2	4.9	3	5.9	5.3
Anion gap	40	23	20	30	20
Glicemia (mg/dL)	286	146	166	151	190
Lattati (mmol/L)	2.4	2.1	1.1	1.5	1.5
eGFR (mL/min/1.73 m²)	57	100	91	78	83
Sintomi/segni all'ingresso	Dispnea, colecistite acuta	Febbre, tosse, dispnea, anoressia	Tosse, dispnea, anoressia	Febbre, anoressia	Ischemia critica piede, anoressia



Alla luce di quanto detto sopra, si può ipotizzare che i casi riportati di euDKA abbiano come denominatore comune l'azione degli SGLT2-i e l'effetto diretto del SARS-CoV2 sulle β -cellule pancreatiche. Analizzando nello specifico i 5 casi, altri elementi precipitanti la condizione di acidosi accomunano tali pazienti: la lunga storia di DM2, i sintomi/segni (febbre, tosse/dispnea, anoressia) e l'uso concomitante di metformina.

Commento

Gli SGLT2-i costituiscono un trattamento farmacologico sempre più in uso per i pazienti diabetici. Nonostante sia noto che possono causare DKA, l'incidenza reale di tale evento risulta ancora sconosciuta. Negli ultimi mesi sono stati pubblicati dati relativi ai **potenziali benefici di SGLT2-i in corso di COVID-19**, in particolare il loro effetto di miglioramento dell'infiammazione, dello *stress* ossidativo e dell'ipossia dei tessuti attraverso la *down-regulation* delle adipochine e delle citochine (7), la promozione del metabolismo aerobico del glucosio con minor produzione di lattato e il contestuale aumento della sua escrezione urinaria (8).

Sulla base delle scarse conoscenze attuali sul rapporto rischio/beneficio legato all'utilizzo di SGLT2-i, come bisogna comportarsi nei pazienti diabetici che sviluppano COVID-19? È in corso un RCT internazionale, multicentrico, di fase 3 in doppio cieco (*Dapagliflozin in Respiratory Failure in Patients with COVID-19*, DARE-19, [NCT04350593](#)) in pazienti con COVID-19 e insufficienza respiratoria da lieve a moderata, che non necessitano di ventilazione meccanica al momento dello *screening*, per valutare l'impatto di dapagliflozin sulla progressione della malattia, le complicanze e la mortalità per tutte le cause.

In corso di COVID-19, in attesa di dati certi, **per quanto riguarda la terapia con SGLT2-i sembra ragionevole proporre di:**

- proseguirla in quei pazienti che sviluppano infezione da SARS-CoV2 lieve o asintomatica;
- sospenderla nei casi più gravi con insufficienza respiratoria, anoressia, disidratazione, sepsi e funzionalità renale compromessa. Per questi casi, gestiti normalmente in ambito ospedaliero, bisogna prevedere un monitoraggio intensivo delle glicemie, impostare un trattamento insulinico con infusione di liquidi e controllo di funzione renale e chetonemia.

Bibliografia

1. Mirani M, Favacchio G, Carrone F, et al. Impact of comorbidities and glycemia at admission and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in patients with type 2 diabetes with COVID-19: A case series from an academic hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care* [2020, 43: 3042-9](#).
2. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* [2020, 26: 1017-32](#).
3. Rayman G, Lumb A, Kennon B, et al. Guidance on the management of diabetic ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic. *Diabet Med* [2020, 37: 1214-6](#).
4. Thawabi M, Studyvin S. Euglycemic diabetic ketoacidosis, a misleading presentation of diabetic ketoacidosis. *N Am J Med Sci* [2015, 7: 291-4](#).
5. Hamblin PS, Wong R, Ekinici EI, et al. SGLT2 inhibitors increase the risk of diabetic ketoacidosis developing in the community and during hospital admission. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 3077-87](#).
6. Vitale RJ, Valtis YK, McDonnell ME, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis with COVID-19 infection in patients with type 2 diabetes taking SGLT2 inhibitors. *AACE Clin Case Rep* [2021, 7: 10-3](#).
7. Koufakis T, Metallidis S, Zebekakis P, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the era of COVID-19 pandemic: is the benefit to risk ratio still favorable? *J Diabetes Sci Technol* [2020, 14: 745-7](#).
8. Cure E, Cumhuri CM. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes Metab Syndr* [2020, 14: 405-6](#).