



Guida clinica alla prevenzione e gestione del COVID-19 nelle persone con diabete

A cura del Comitato Scientifico AMD

S. De Cosmo

Eugenio Alessi, Riccardo Candido, Salvatore Corrao, Marco Gallo, Angela Girelli, Annunziata Lapolla, Antonio Nicolucci, Margherita Occhipinti

La pandemia in atto legata alla rapida diffusione di casi di malattia da Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) ha indotto l'Organizzazione Mondiale della Sanità, i sistemi sanitari nazionali di tutto il mondo e numerose aziende farmaceutiche a promuovere indagini epidemiologiche e ricerche cliniche, allo scopo di contenere il numero di casi e di individuare possibili cure. Non sono ancora disponibili analisi precise relative alla situazione italiana, ma da quanto emerso dai dati ottenuti in Cina, in generale, la presenza di comorbidità severe (tra le quali ipertensione arteriosa, BPCO, condizioni di immunodepressione e diabete) costituirebbe un elemento prognostico sfavorevole per l'evoluzione del COVID-19.

È noto che le persone con diabete sono a rischio di infezioni, in particolare influenza e polmonite, e che questo rischio può essere ridotto, sebbene non completamente eliminato, da un buon controllo glicemico. Il diabete è stato identificato come un importante fattore di rischio per mortalità in pazienti infetti da influenza pandemica A 2009 (H1N1), Coronavirus con sindrome respiratoria acuta grave (SARS) e Coronavirus correlato alla sindrome respiratoria mediorientale (MER-SCoV). Tuttavia, allo stato attuale, i dati su COVID-19 nei pazienti con diabete sono limitati e in parte controversi. Se da un lato il diabete era presente nel 42,3% di 26 decessi causati di COVID-19 a Wuhan, in Cina, dall'altro nella stessa popolazione l'aumento della glicemia e il diabete non sono stati identificati come fattori di rischio per il decorso prognostico negativo e più grave della malattia. Nonostante un rapporto su 72.314 casi di COVID-19 pubblicato dal Centro cinese per il controllo e la prevenzione delle malattie ha mostrato un aumento della mortalità nelle persone con diabete (2,3% complessivamente; 7,3% nei pazienti con diabete), sembra che il numero di comorbidità, più che la singola comorbidità, rappresenti un fattore predittivo positivo di mortalità in pazienti con COVID-19. Il Report dell'Istituto Superiore della Sanità del 20 marzo u.s. sui pazienti deceduti in Italia conferma peraltro la possibilità di una maggiore mortalità in presenza di diabete: il 33,9% dei 481 soggetti deceduti per i quali sono disponibili dati sulle patologie croniche pre-esistenti all'infezione era affetto da diabete mellito, mentre il 48,6% presentava 3 o più patologie croniche.

In sintesi, le conoscenze attuali sulla prevalenza di COVID-19 e sul decorso della malattia nelle persone con diabete si evolveranno man mano che verranno condotte analisi più dettagliate. Per ora, è ragionevole presumere che le persone con diabete siano ad aumentato rischio di sviluppare complicanze in seguito a infezione da SARS-CoV-2, e gli operatori sanitari devono essere consapevoli del fatto che una maggiore attenzione va posta ai pazienti con diabete durante l'infezione. Le malattie cardiovascolari coesistenti, le malattie renali, l'età avanzata e le fragilità svolgono un ruolo rilevante nel determinare la gravità della malattia.

Gestione del diabete nel paziente asintomatico - *raccomandazioni per i pazienti e per gli operatori*

Per la prevenzione di questa malattia specificatamente nei pazienti con diabete possono essere suggerite le seguenti misure, oltre a quelle generali già riportate nei Decreti Ministeriali:

- è importante che le persone con diabete mantengano un buon controllo glicemico, in quanto potrebbe aiutare a ridurre il rischio di infezione e anche la gravità;
- è necessario un monitoraggio più frequente dei livelli di glucosio nel sangue;
- un buon controllo glicemico può ridurre anche le possibilità di polmonite da sovrainfezione batterica;
- i pazienti con diabete e malattie cardiovascolari e renali coesistenti necessitano di maggior attenzione perché a rischio più elevato;
- è importante garantire un'adeguata alimentazione ed effettuare esercizio fisico per migliorare le risposte immunitarie, evitando i luoghi affollati;
- è importante effettuare le vaccinazioni contro l'influenza e la polmonite in quanto possono ridurre le possibilità di polmonite batterica secondaria a infezione virale, anche se non sono disponibili dati per la presente epidemia virale.

Gestione del diabete nel paziente con infezione da COVID-19 e sintomi lievi

raccomandazioni per i pazienti:

- i pazienti con diabete di tipo 1 devono misurare frequentemente la glicemia e i chetoni in caso di febbre con iperglicemia. Frequenti cambiamenti nel dosaggio insulinico e nel bolo correttivo possono essere richiesti per mantenere la normoglicemia.

raccomandazioni per gli operatori:

- la maggior parte dei pazienti ha una malattia lieve e può essere gestita a casa. Deve essere garantita un'adeguata idratazione e può essere somministrato un trattamento sintomatico con paracetamolo;
- i farmaci antidiabetici che possono causare ipoglicemia devono essere evitati; in presenza di sintomi respiratori ingravescenti, è consigliata la sospensione della metformina;
- potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio dei farmaci antidiabetici orali e comunque è necessario un monitoraggio più frequente della glicemia per l'adeguamento della terapia.

Gestione del diabete in ospedale, nel paziente con sintomatologia grave - *raccomandazioni per gli operatori*

- i pazienti ospedalizzati con patologia grave necessitano di un frequente monitoraggio della glicemia ai fini del mantenimento di un adeguato compenso glicemico, importante ai fini prognostici;
- gli antidiabetici non insulinici devono essere interrotti e l'insulina è il trattamento di elezione in questi soggetti per il controllo dell'iperglicemia;

- è opportuno sia garantito supporto specialistico diabetologico nell'assistenza ai pazienti con iperglicemia, con presa in carico del paziente che assicuri supporto educativo (addestramento all'automonitoraggio glicemico, istruzioni all'uso dell'insulina) e assistenza anche dopo la dimissione.

Per quanto riguarda le ricerche volte a identificare i meccanismi d'infezione e le modalità di diffusione della patologia, è stato osservato che la penetrazione del Coronavirus all'interno delle cellule degli alveoli polmonari (così come di altre cellule) pare sfruttare il legame tra le sue proteine di superficie e una particolare aminopeptidasi presente sulla membrana cellulare, denominata ACE2 (enzima coinvolto nella regolazione vasale e del compenso pressorio).

Nell'ambito delle ipotesi di ricerca che sono state formulate e partendo da alcune evidenze preliminari, molte delle quali ottenute su modelli sperimentali animali o *in vitro*, è emersa la possibilità che alcuni farmaci di uso comune (specialmente tra le persone con diabete) possano influenzare l'infezione cellulare da parte del virus (ostacolando o promuovendola), attraverso l'aumentata espressione di ACE2 a livello della superficie cellulare. Tra i farmaci in grado di modificare tale espressione vi sono molecole frequentemente utilizzate nelle persone con diabete quali ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'Angiotensina II (sartani) e tiazolidinedioni (glitazoni), e gli antinfiammatori non steroidei (FANS). È stato conseguentemente ipotizzato che l'assunzione di questi farmaci possa facilitare l'infezione e aggravare l'evoluzione del COVID-19.

Queste ipotesi, ancora controverse (e per questo inizialmente confinate alla comunità scientifica tra le ipotesi di ricerca), hanno iniziato a circolare rapidamente sul web e sui social network, contribuendo ad aumentare l'allarme tra la popolazione e inducendo l'assunzione di comportamenti scorretti, inefficaci e potenzialmente pericolosi. Paradossalmente, originando da ipotesi e studi che hanno fornito risultati contrastanti, coesistono attualmente consigli di "esperti" che consigliano l'assunzione di ACE-inibitori e sartani per prevenire l'infezione da Coronavirus anche in soggetti non ipertesi, e raccomandazioni di altri che invece ne consigliano la sospensione, con il rischio di gravi conseguenze per le molte persone che assumono questi farmaci per i loro fondamentali effetti antipertensivi, sulla funzionalità cardiaca e di ostacolo all'insorgenza e alla progressione della nefropatia diabetica.

Con il presente comunicato, AMD intende fornire consigli utili alla prevenzione e gestione del COVID-19 nelle persone con diabete e allinearsi alla posizione assunta dall'AIFA e da numerosissime società scientifiche italiane e internazionali, ricordando come al momento non esistano evidenze scientifiche affidabili, in quanto derivate da studi clinici sull'uomo o da scrupolose analisi epidemiologiche, che controindichino l'uso di ACE-inibitori, sartani o glitazoni.

Pertanto non è attualmente raccomandato sospendere la terapia in atto con questi farmaci (quando motivata dalla sussistenza delle indicazioni approvate dall'AIFA e dalle linee guida nazionali e internazionali) nel tentativo di evitare il contagio da Coronavirus, perché ciò comporterebbe il rischio di eventi avversi cardiovascolari e/o renali, ingiustificato sulla base delle conoscenze attuali.

Per quanto riguarda i soggetti con COVID-19 confermata, l'eventuale sostituzione di questi farmaci va attentamente valutata bilanciando gli ipotetici benefici con i rischi associati al potenziale peggioramento di quelle condizioni cliniche (come la disfunzione ventricolare e la nefropatia diabetica) per le quali gli inibitori del sistema RAS hanno dimostrato importanti benefici clinici.

Si ringrazia la Dott.ssa Cristina Parrino per aver messo a disposizione del Comitato Scientifico AMD i risultati delle sue ricerche in questo campo.

Alcuni dei comunicati emanati di recente in proposito:

Rapporto ISS del 20 marzo 2020

https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo.pdf

AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)

<https://www.aifa.gov.it/-/precisazioni-aifa-su-malattia-da-coronavirus-covid-19-ed-utilizzo-di-ace-inibitori-e-sartani>

SIIA (Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa)

<https://siia.it/notizie-siia/farmaci-antiipertensivi-e-rischio-di-covid-19-il-comunicato-della-siia/>

SIMG (Società Italiana di Medicina Generale e delle cure Primarie)

<https://www.simg.it/supporto-e-condivisione-della-posizione-della-siia-sull'uso-degli-ace-inibitori-nella-presente-situazione-epidemica/>

SIF (Società Italiana di Farmacologia)

https://www.sifweb.org/documenti/document_2020-03-13_documento-informativo-della-societa-italiana-di-farmacologia-uso-di-ace-inibitori-sartani-ed-infezione-da-covid-19

ESC (Società Europea di Cardiologia)

[https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

ESH (Società Europea dell'Ipertensione)

<https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/>

The UK Renal Association

<https://renal.org/covid-19/ra-resources-renal-professionals/renal-association-uk-position-statement-covid-19-ace-inhibitor-angiotensin-receptor-blocker-use/>

ISH (International Society of Hypertension)

<https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/>

AHA (American Heart Association)

<https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician#.XnDMEt7Ot9I.twitter>

NephJC (Nephrology Journal Club)

<http://www.nephjc.com/news/covidace2>

Cristina Parrino

<https://medicioggi.it/contributi-scientifici/diabete-mellito-infezioni-respiratorie-e-sindrome-covid-19-evidenze-disponibili-e-consigli-pratici-per-la-gestione-delle-persone-con-diabete-durante-il-ricovero-ospedaliero/>