

POSITION STATEMENT

La gestione dell'iperglicemia durante il ricovero nei reparti COVID

Guidance for the management of inpatient hyperglycemia in COVID-19

E. Forte¹, A. Gigante², C. Teti³, S. Acquati⁴, A. Agliandolo⁵, G. Brunori⁶, A. di Carlo⁷, A. Maffettone⁸, G. Sale⁹, C. Suraci¹⁰

¹Diabetologia 2 ASL Latina.* ²SSD Malattie Metaboliche, Nuoro.* ³SSD Centro Endocrino Metabolico, Asl 1, Imperia.* ⁴UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Morgagni-Pierantoni Forlì, AUSL Romagna.* ⁵SSD Centro Endocrino Metabolico, ASL1, Imperia.* ⁶Dipartimento di Medicina Interna ARNAS Civico, Di Cristina, Benfratelli, Palermo.* ⁷SS Diabetologia e Malattie Metaboliche Lucca, Azienda USL Toscana Nord Ovest.* ⁸UOC Medicina cardiovascolare e dismetabolica, AO Ospedali dei Colli, Napoli.* ⁹UOC Medicina Interna, Ospedale San Francesco, Nuoro.* ¹⁰Diabetologia Policlinico Casilino, Roma.*

Corresponding author: forte.elisa@gmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation E. Forte, A. Gigante, C. Teti, S. Acquati, A. Agliandolo, G. Brunori, A. di Carlo, A. Maffettone, G. Sale, C. Suraci (2021). La gestione dell'iperglicemia durante il ricovero nei reparti COVID. JAMD Vol. 24/2

DOI 10.36171/jamd21.24.2.11

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2021

Accepted June, 2021

Published July, 2021

Copyright © 2021 Forte et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Abstract

Diabetes and hyperglycemia are among the most common problems in hospitalized patients, a combination particularly evident in patients affected by COVID-19. Therefore the management of these, already complex, patients becomes critical. SARS-CoV2 infection increases insulin resistance and alters its production by pancreatic beta-cells, therefore severe hyperglycemia is frequent in patients admitted to COVID hospitals both already suffering from Diabetes mellitus or dysglycemia, and in those without known alterations of glucose metabolism. High-dose glucocorticoid treatment, frequently used in more complex COVID-19, also alters glucose metabolism, thus worsening hyperglycemia. Consequently, severe hyperglycemia is frequent, both in the admission phase and during hospitalization of COVID-19 in patients, and therefore, although the care and assistance of COVID-19 inpatients is complex, treatment of hyperglycemia cannot be underestimated. It has indeed been demonstrated that glucose levels above 180 mg/dL are known to be linked to increased mortality and worse prognosis of inpatients. In addition, people with diabetes are at a higher risk of serious COVID-19. The aim of this work was to offer to healthcare professionals involved in the care of COVID inpatients a support in making clinical decisions for the management of hyperglycemia, so to ensure both appropriate blood glucose surveillance and hyperglycemia management avoiding improper use of precious resources. Therefore, the Inpatient project group has developed *easy-to-consult* flow charts available on the AMD website during the COVID-19 pandemic second wave.

KEY WORDS management of hyperglycemic crises; inpatients with COVID-19; glucocorticosteroid therapy.

*Gruppo Diabete e Inpatient AMD

Riassunto

Diabete e iperglicemia sono tra i problemi più frequenti riscontrati nei pazienti ospedalizzati e ciò è divenuto particolarmente evidente nei pazienti affetti da COVID-19. Pertanto il management di questi pazienti, già di per sé complesso, diventa critico.

L'infezione da SARS-CoV2 aumenta l'insulino-resistenza e altera la produzione di insulina da parte delle beta-cellule pancreatiche, pertanto è frequente il riscontro di severa iperglicemia nei pazienti ricoverati nei reparti COVID, sia in quelli già affetti da diabete o da disglucemia, sia in persone senza alterazioni note del metabolismo del glucosio. Il trattamento cortisonico ad alti dosaggi, frequentemente utilizzato nei pazienti più complessi, altera il metabolismo del glucosio, peggiorando l'iperglicemia. Di conseguenza l'iperglicemia severa è una condizione frequente sia al momento del ricovero, sia durante il ricovero stesso e, sebbene la cura e l'assistenza ai pazienti ricoverati per COVID-19 siano complesse, il trattamento dell'iperglicemia non può essere sottovalutato. E' infatti dimostrato che glicemie maggiori di 180 mg/dl sono correlate a una aumentata mortalità e a una prognosi peggiore nei pazienti ospedalizzati. Inoltre le persone con diabete sono a rischio più elevato di sviluppare forme gravi di COVID-19.

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di offrire ai sanitari impegnati nei reparti COVID un supporto clinico decisionale per il management dell'iperglicemia, al fine di assicurare un adeguato controllo della glicemia e un appropriato trattamento dell'iperglicemia, evitando un uso improprio di risorse preziose.

Pertanto il Gruppo a progetto Inpatient ha elaborato due flow charts di facile consultazione rese disponibili sul sito di AMD durante la seconda ondata della pandemia da COVID-19.

PAROLE CHIAVE management dell'iperglicemia; inpatient per COVID-19; trattamento steroideo.

Introduzione

Il diabete e l'iperglicemia sono tra i problemi più comuni nei pazienti ospedalizzati, binomio che è divenuto particolarmente evidente nei reparti COVID, tanto da determinare un'ulteriore criticità nella gestione di pazienti già notevolmente complessi.

I meccanismi chiamati in causa sono diversi.

L'infezione da SARS-CoV2 aumenta la resistenza all'insulina e ne altera la produzione da parte delle beta-cellule, pertanto nei pazienti ricoverati nei re-

parti COVID è frequente il riscontro di iperglicemia grave sia nei soggetti già affetti da diabete mellito, sia nei soggetti con disglucemia, sia in quelli senza alterazioni note del metabolismo glucidico.

Il trattamento con glucocorticoidi ad alte dosi, frequentemente utilizzato nei pazienti più complessi, altera anch'esso il metabolismo del glucosio peggiorando l'iperglicemia.

Di conseguenza è frequente il rilievo di iperglicemia grave, sia in fase di ammissione in ospedale sia durante il ricovero, nei pazienti diabetici noti e non, e pertanto, pur essendo la cura e l'assistenza della persona affetta da COVID-19 complessa, non si può sottovalutare il trattamento dell'iperglicemia, in quanto è noto che livelli di glucosio superiori a 180 mg/dL risultano essere correlati, nei pazienti ospedalizzati, a un aumento della mortalità e a una prognosi peggiore⁽¹⁾. Inoltre le persone affette da diabete sono a più alto rischio di forme severe di COVID-19⁽²⁾.

Più fattori sono stati identificati nei soggetti diabetici come condizioni predisponenti allo sviluppo di forme gravi e di morte: sesso maschile, età maggiore di 65 anni, trattamento insulinico cronico, presenza di complicanze cardiovascolari e renali e comorbidità, iperglicemia al momento del ricovero, obesità⁽³⁻⁵⁾. Come meccanismi causali sono stati ipotizzati sia un'alterazione della risposta infiammatoria innata che di quella acquisita. Infatti la risposta linfocitaria è risultata inferiore nelle persone con COVID-19 e DM2 rispetto a quelle senza diabete⁽⁶⁾ ed è stata segnalata una più severa linfopenia nei pazienti non sopravvissuti⁽⁷⁾.

L'aumentata resistenza insulinica e l'alterata produzione della stessa da parte delle beta-cellule presenti in caso di infezione da SARS-CoV2, come già detto, possono determinare condizioni di iperglicemia grave, chetoacidosi (DKA) e sindrome iperglicemica iperosmolare (HHS). Queste ultime sono state osservate nei pazienti diabetici, ma anche nelle persone senza diabete noto⁽⁸⁾ e in terapia steroidea ad alto dosaggio.

⁽⁹⁾ In questi soggetti tale terapia rende necessario un trattamento insulinico più aggressivo e complesso rispetto a quello classicamente raccomandato per la cura dell'iperglicemia in corso di trattamento steroideo nel paziente ospedalizzato per altre cause^(10,11). Sono stati segnalati anche casi di nuova diagnosi di diabete a seguito di infezione da SARS-Cov-2, attribuibili in parte a forme di diabete misconosciute, in parte a nuove diagnosi, verosimilmente collegati all'infezione delle beta-cellule e conseguente ridotta secrezione insulinica⁽¹²⁾. Un'ipotesi patogenetica sembra essere la sottoregolazione della proteina

ACE2 causata dal legame del recettore alla proteina spike SARS-CoV2⁽¹³⁾, con conseguente replicazione virale negli organi contenenti ACE2 e apoptosi delle cellule epiteliali ed endoteliali. Il rilascio di citochine crea una risposta sistemica di tipo infiammatorio che potenzialmente porta a disfunzioni multiorgano⁽¹⁴⁾. Data l'espressione di ACE2 a livello pancreatico sulle cellule delle insule, tale meccanismo può anche portare a danno virale diretto e possibile iperglicemia dovuta a ipoinsulinemia⁽¹⁵⁾.

Per quanto riguarda la prognosi, essa è condizionata da fattori quali iperglicemia, ipoglicemia e alta variabilità glicemica ed è peggiore nei pazienti con diabete di nuovo riscontro rispetto ai diabetici noti⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Infatti un valore di glicemia >126 mg/dl al momento dell'ospedalizzazione, probabile espressione sia di una condizione metabolica misconosciuta non trattata ed associata ad una più marcata disfunzione dell'endotelio vascolare, sia di una più significativa sindrome iper-infiammatoria sistemica COVID-19 correlata, risulta essere fattore di rischio indipendente di mortalità a 28 giorni nei pazienti senza storia di diabete noto^(20,21). Così anche nei diabetici noti un valore di glicemia all'ingresso superiore a 198 mg/dl correla con la mortalità⁽²²⁾.

Finalità del progetto

Scopo di questo lavoro è stato quello di offrire agli operatori sanitari un supporto clinico decisionale per il management dell'iperglicemia, al fine di assicurare a tutti i pazienti ricoverati (diabetici e non) un'appropriate sorveglianza della glicemia e gestione della stessa evitando contestualmente un uso improprio di preziose risorse. L'input è stato la richiesta giunta da colleghi diabetologi e non di protocolli per il trattamento dell'iperglicemia nei reparti COVID. Pertanto il Gruppo Inpatient dell'AMD ha esaminato la letteratura sull'argomento e, prendendo spunto dai documenti prodotti dal National Inpatient Diabetes Covid-19 Response Group del UK^(8,9,23), ha elaborato alcune flow charts di facile consultazione messe a disposizione sul sito di AMD in occasione della seconda ondata della pandemia (<https://aemmedi.it/diabete-e-inpatient/>). Nella stesura ci si è avvalsi della collaborazione di colleghi internisti e diabetologi impegnati nei reparti COVID che ha portato alla produzione di un documento che fosse sintetico, flessibile e applicabile. In questo articolo viene descritto nel dettaglio il protocollo.

Materiali e metodi

Il Gruppo ha esaminato la letteratura più aggiornata tramite ricerca su PubMed ed ha elaborato un protocollo per il management dell'iperglicemia che potesse essere di supporto per il personale medico e infermieristico impegnato nei reparti COVID. Una sezione specifica del protocollo è stata dedicata al trattamento dell'iperglicemia indotta da terapia steroidea.

Il protocollo

Il protocollo di diagnosi e gestione dell'iperglicemia può essere utilizzato sin dall'ingresso in Ospedale dei pazienti affetti da COVID-19 con o senza anamnesi positiva per diabete noto.

Il protocollo si articola sulle due seguenti flow charts.

- **Blu** per il trattamento dei pazienti affetti da DM noto o neodiagnosticato durante il ricovero (Figura 1).
- **Verde** specifica per i pazienti trattati con steroidi durante il ricovero (Figura 2).

All'accesso del paziente in ospedale viene fortemente raccomandato di eseguire un controllo di glicemia capillare. In caso di iperglicemia si raccomanda di eseguire anche il dosaggio dell'emoglobina glicosilata per differenziare l'iperglicemia da stress da un diabete mellito preesistente o di nuova diagnosi.

Se la glicemia risulta essere >200 mg/dL bisogna ricercare la presenza di chetoni ed escludere la DKA e la HHS (Tabella 1), tenendo presente che il COVID-19 facilita presentazioni atipiche delle emergenze del diabete (stati misti di DKA e HHS) e che nei pazienti diabetici in trattamento con SGLT2 inibitori è possibile la manifestazione di chetoacidosi diabetica euglicemica⁽²⁴⁾.

Se confermata DKA o HHS è necessario procedere tempestivamente nel trattamento della emergenza metabolica, come già proposto dal Gruppo⁽²⁵⁾ e solo alla risoluzione di essa si può proseguire secondo il protocollo. Se vengono escluse DKA e HHS si procederà nel trattamento dell'iperglicemia secondo la flow chart proposta. In caso di ricovero in area critica verranno utilizzati, invece, protocolli già in uso e validati localmente.

Le flow charts non sono, infatti, indicate per i pazienti ricoverati in terapia intensiva.

L'obiettivo glicemico è perseguire target glicemici compresi tra 100 e 180 mg/dl nel paziente non critico e tra 140 e 180 mg/dl nel paziente critico al fine di ridurre la mortalità⁽¹⁾.

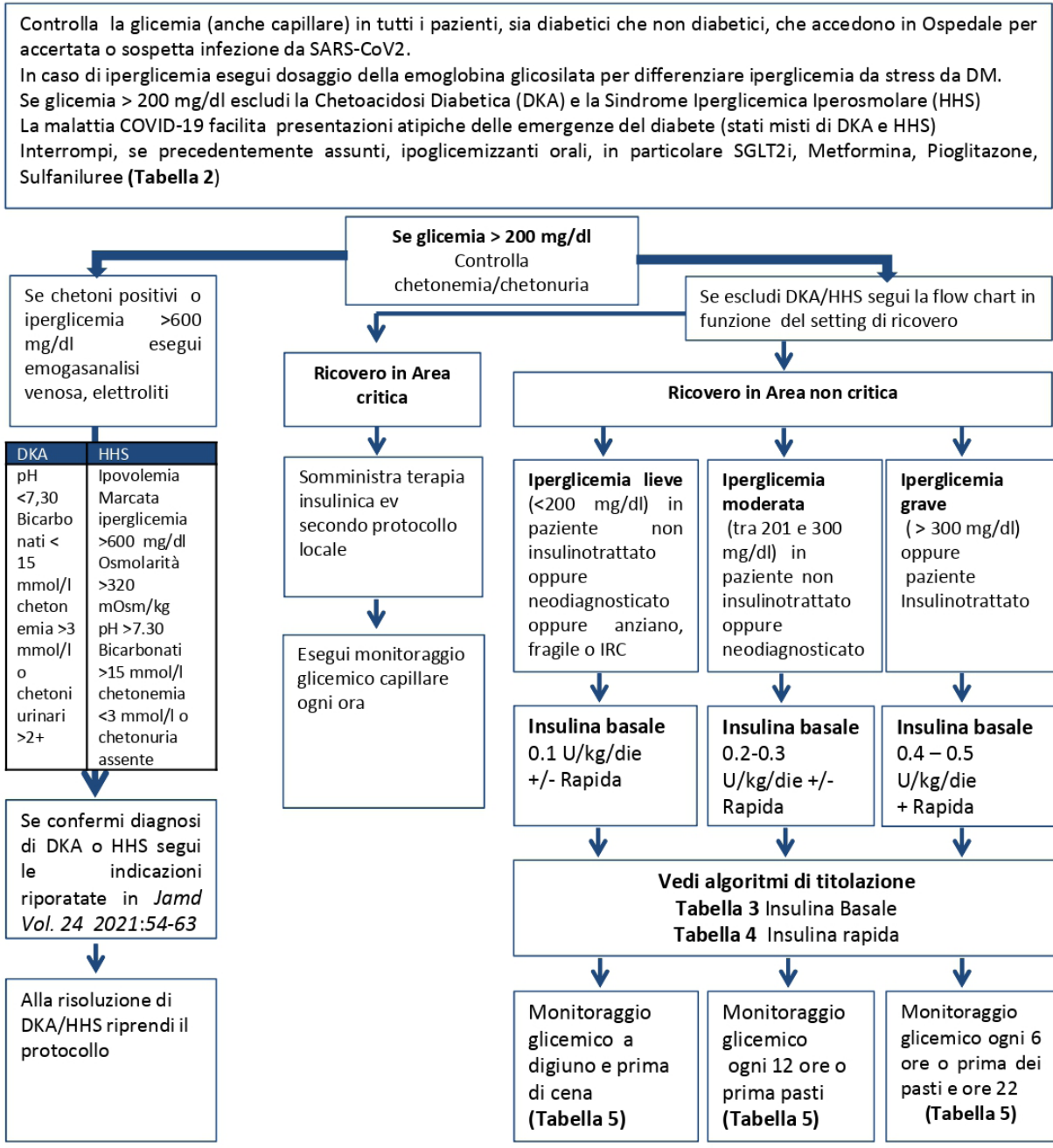


Figura 1 | Flow chart per il trattamento dei pazienti affetti da DM noto o neodiagnosticato durante il ricovero per sospetta/acertata infezione da SARS-CoV2.

Nella figura 1 viene schematizzata la gestione dell'iperglicemia nei pazienti non in trattamento steroideo.

Il trattamento ipoglicemizante più sicuro ed efficace nel trattare le iperglicemie nei pazienti ospedalizzati per COVID-19 continua ad essere ancora l'insulina, mentre gli altri farmaci ipoglicemizanti debbono essere sospesi o utilizzati con cautela e solo in specifiche condizioni⁽²⁶⁾.

Si raccomanda (Tabella 2) di sospendere:

- Metformina per rischio di acidosi lattica
- SGLT2 inibitore per rischio di chetoacidosi normoglicemica
- Sulfanilurea per rischio di ipoglicemia
- Pioglitazone per rischio di ritenzione idrica

L'utilizzo dei DPPIV-I potrebbe essere continuato, come suggerito da Pasquel e Umpierrez, considerati

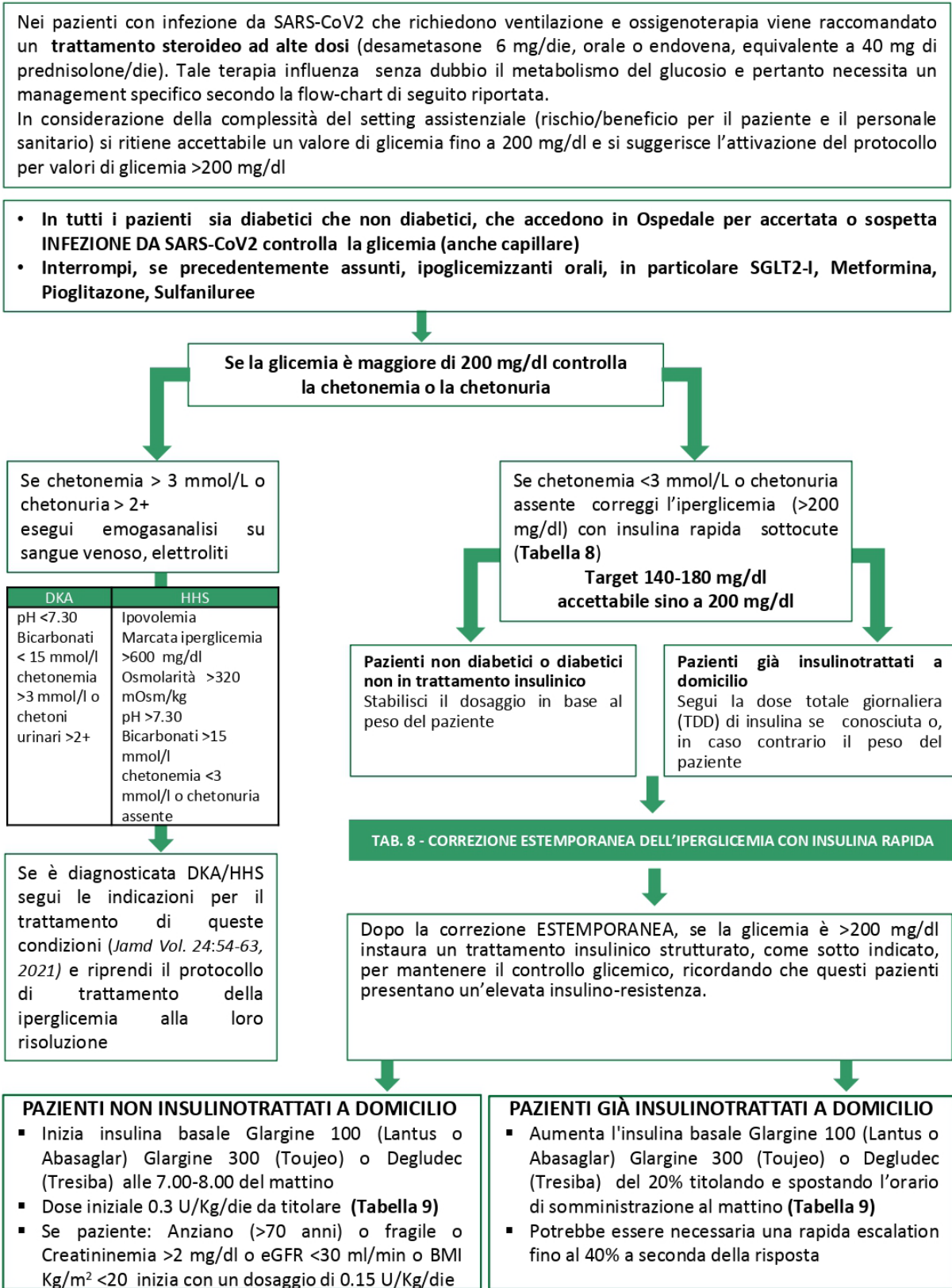


Figura 2 | Flow chart per il trattamento dell'iperglicemia da glucocorticoidi nei pazienti ospedalizzati con infezione da SARS-CoV2.

Tabella 1 | Caratteristiche cliniche dei quadri di emergenza iperglicemica.

| Chetoacidosi Diabetica | Sindrome Iperglicemica Iperosmolare |
|---|--|
| Glicemia >250 mg/dL pH <7,30 Bicarbonati <15 mmol/L Chetonemia >3 mmol/L o chetoni urinari >2+ | Iperglicemia >600 mg/dL Disidratazione marcata Osmolarità >320 mOsm/Kg pH >7,30 Bicarbonati >15 mmol/L Chetonemia <3 mmol/L o chetoni urinari assenti |

l'assenza di effetti collaterali significativi, la neutralità cardiovascolare, la possibilità che, in aggiunta alla insulina basale, possano aiutare a evitare l'insulina rapida e, infine, l'ipotesi che possano giocare un ruolo nel ridurre le infezioni da SARS-CoV2^(26,27). L'utilizzo di GLP1-RA potrebbe essere utile in associazione all'insulina basale, ma a causa dei possibili effetti gastrointestinali e della mancanza di studi clinici a supporto del loro utilizzo nelle condizioni di malattie acute, non è raccomandato^(26,28,29).

Per quanto riguarda l'uso di SGLT2 inibitori recenti studi si sono proposti di valutare sicurezza

ed effetti del dapagliflozin sulle manifestazioni più severe dell'infezione da SARS-COV2 nei pazienti diabetici e non⁽³⁰⁾, i cui risultati dovrebbero essere noti nel corso del Meeting ADA 2021.

Si consiglia di iniziare il trattamento con insulina basale e, se necessario, insulina rapida secondo le indicazioni riportate nelle correlate tabelle 3, 4. Viene anche affrontato il problema del monitoraggio della glicemia (Tabella 5) e del trattamento delle possibili ipoglicemie (Tabella 6).

Anche per la fase della dimissione vengono dati alcuni suggerimenti gestionali (Tabella 7).

Tabella 2 | Terapia ipoglicemizante utilizzata a domicilio.

| SOSPENDE SE PRECEDENTEMENTE ASSUNTI: |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Metformina per rischio di acidosi lattica • SGLT2-I per rischio di chetoacidosi normoglicemica • Sulfanilurea per rischio di ipoglicemia • Pioglitazone per rischio di ritenzione idrica <p>L'utilizzo dei DPPIV-I può essere continuato, considerati l'assenza di effetti collaterali significativi, la neutralità cardiovascolare, la possibilità che, in aggiunta alla insulina basale, si possa evitare l'insulina rapida e l'ipotesi che possano ridurre le infezioni da SARS-Cov2. L'utilizzo di GLP1-RA potrebbe essere utile in associazione all'insulina basale, ma, a causa dei possibili effetti gastrointestinali e della mancanza di studi clinici a supporto del loro utilizzo nelle condizioni di malattie acute, non è raccomandato.</p> |

Tabella 3 | Insulina basale glargine 100 U/ml (lantus o abasaglar), glargine 300 U/ml (toujeo), degludec (tresiba).

| | IPERGLICEMIA LIEVE (<200 mg/di) | IPERGLICEMIA MODERATA (tra 200 e 300 mg/di) | IPERGLICEMIA GRAVE (>300 mg/di) |
|---|---|--|---|
| Paziente non insulinottrattato o neodiagnostico | Insulina basale 0.1 U/kg/die+/- rapida | Insulina basale 0.2 - 0.3 U/kg/die +/- Rapida | Insulina basale 0.4- 0.5 U/kg/die +/- Rapida |
| Paziente fragile - anziano, IRC, malato terminale | Insulina basale 0.1 U/kg/die+/- rapida | Insulina basale 0.1 U/kg/die+/-rapida | Insulina basale 0.2 - 0.3 U/kg/die +/- Rapida |
| Paziente insulinottrattato Basale+/- rapida | Continua la dose abituale di insulina basale titolando | Continua la dose abituale di insulina basale titolando Con l'accortezza di utilizzare almeno 0.2-0.3 U/Kg/die di basale se iperglicemia moderata, 0-4-0.5 U/Kg/die se iperglicemiagrave | |
| Titolazione della insulina basale | Titolare aumentando il dosaggio dell'insulina basale di 2 unità ogni 2 giorni fino a stabilizzare la glicemia a digiuno intorno a 140 mg/di, se necessario ridurre. Può essere necessario una riduzione del dosaggio in caso di miglioramento dell'infezione o sospensione del trattamento steroideo al fine di evitare pericolose ipoglicemie | | |

Tabella 4 | Insulina rapida ai pasti.

| Glicemia mg/dL | FSI circa 1:50 o TDD di insulina < 50 U/die o Peso corporeo < 50 Kg | FSI circa 1:30 o TDD di insulina 50-100 U/die o Peso corporeo 50-100 Kg | FSI circa 1:20 o TDD di insulina > 100 U/die o Peso corporeo > 100 Kg |
|----------------|---|---|---|
| 200-249 | 2 | 2 | 3 |
| 250-299 | 2 | 2 | 3 |
| 300-349 | 2 | 3 | 4 |
| 350-374 | 3 | 3 | 5 |
| 374-399 | 3 | 4 | 6 |
| 400-449 | 4 | 5 | 7 |
| 450-499 | 4 | 5 | 8 |
| >500 | 5 | 6 | 9 |

- Nei soggetti trattati con sola basale le cui glicemie si mantengano >200 mg/dl durante la giornata, nonostante la titolazione efficace della basale, aggiungi insulina rapida prima dei pasti.
- Nei pazienti non insulinotrattati inizia con 4 U.I. s.c. ai pasti per un peso corporeo fino a 70 Kg e 5 U.I. per un peso superiore. Utilizza, per la titolazione la tabella di correzione sottostante in relazione alla glicemia preprandiale. Utilizza solo i dosaggi indicati nella tabella se il paziente salta il pasto.
- Nelle persone già precedentemente in trattamento insulinico basal bolus continua i dosaggi di insulina rapida abituale correggendo secondo la tabella allegata

- Controlla la glicemia dopo 2 ore per determinare la risposta, se è necessario somministrare un'ulteriore dose di correzione. Se dopo una seconda dose la glicemia permane oltre 200 mg/dl passare alla colonna successiva da sinistra verso destra.
- Se il valore della glicemia è, almeno in due occasioni, superiore a 300-350 mg/dl valuta la necessità di correggere la disidratazione e la potassiemia e di attivare il protocollo di infusione insulina e.v.
- Richiedi la consulenza diabetologica

Tabella 5 | Monitoraggio glicemico.

Segui le indicazioni della flow chart tenendo presente che se viene somministrata insulina rapida il monitoraggio capillare dovrà prevedere anche il controllo dei valori preprandiali.

L'utilizzo dei monitoraggi in continuo del glucosio (CGM/FGM) qualora autorizzati, potrebbe essere di utile supporto nei pazienti in trattamento insulinico infusionale o multi-iniettivo, soprattutto nei pazienti fragili o che non si alimentano per migliorare la cura, ridurre il rischio di ipoglicemie, ridurre il consumo di PPI e l'esposizione al contagio degli operatori sanitari.

Tabella 6 | Trattamento dell'ipoglicemia.

Attenzione a possibili ipoglicemie (Glicemia < 70 mg/dl), soprattutto se si utilizza insulina rapida.

Per il trattamento delle ipoglicemie usa la regola del 15 (Somministra 15 g di carboidrati semplici per os e controlla la glicemia dopo 15 minuti, ripeti, se necessario, fino a raggiungere un valore di glicemia di 100 mg/dl)

Se il paziente non è cosciente o non si alimenta utilizza glucosio e.v. o glucagone i.m./e.v.

Tabella 7 | Dimissione.

Sia i pazienti con Diabete noto che quelli con Diabete neodiagnosticato richiederanno uno stretto supporto dopo la dimissione.

Per tale motivo è sempre consigliabile eseguire una consulenza diabetologica pre-dimissione o, in caso ciò non sia possibile, programmare una visita diabetologica presso il Servizio di Diabetologia di competenza.

Nella figura 2 viene schematizzata la gestione dell'iper-glicemia nei pazienti in trattamento steroideo.

Nei pazienti diabetici o non diabetici in trattamento con corticosteroidi ad alte dosi si raccomanda di seguire le correlate tabelle 8, 9,10 (correzione estemporanea dell'iper-glicemia, titolazione dell'insulina basale e dell'insulina rapida ai pasti). Tali tabelle, rispetto alle precedenti, tengono in considerazione la necessità di più alti

dosaggi di insulina durante il trattamento corticosteroidico e la conseguente necessità di rapide riduzioni del dosaggio insulinico al termine della somministrazione dello stesso. Anche per il monitoraggio della glicemia tenere conto della pre-esistenza o meno di un diabete noto (Tabella 11).

Si sottolinea l'importanza di porre particolare attenzione a eventuali ipoglicemie (<70 mg/dl) soprattutto se si utilizza insulina ad azione rapida, da trattare

Tabella 8 | Correzione estemporanea dell'iperglicemia con insulina rapida.

| Glicemia in mg/dl | TDD di insulina <50 U/die o Peso <50 Kg | TDD di insulina 50-100 U/die o Peso 50-100 Kg | TDD di insulina >100 U/die o Peso >100 Kg |
|-------------------|--|--|--|
| 200-249 | 2 | 3 | 4 |
| 250-299 | 2 | 3 | 5 |
| 300-349 | 3 | 4 | 5 |
| 350-374 | 3 | 5 | 6 |
| 374-399 | 4 | 6 | 7 |
| 400-449 | 4 | 7 | 8 |
| 450-499 | 6 | 9 | 10 |
| > 500 | 7 | 10 | 11 |

- Se il valore di glicemia è > 350 mg/dl valuta la necessità di correggere la disidratazione e la potassiemia e di attivare il protocollo di infusione di insulina e.v.
- Controlla la glicemia dopo 2 ore per determinare la risposta, se è necessario somministra un'ulteriore dose di correzione. Se dopo una seconda dose la glicemia permane > 200 mg/dl passa alla colonna successiva da sinistra verso destra.
- Richiedi la consulenza diabetologica

Tabella 9 | Titolazione dell'insulina basale (lantus, abasaglar, toujeo, tresiba).

| Valore della glicemia al mattino a digiuno | Azione |
|--|------------------------------|
| <70 mg/dl | Ridurre l'insulina del 20% |
| 70-100 | Ridurre l'insulina del 10% |
| 101-200 | Nessun cambiamento |
| 201-300 | Aumentare l'insulina del 10% |
| >300 | Aumentare l'insulina del 20% |

Tabella 10 | Insulina rapida ai pasti.

Nelle persone già precedentemente in trattamento insulinico basal bolus e in quelle non precedentemente insulino-trattate, ma le cui glicemie si mantengono >200 mg/dl durante la giornata, aggiungi insulina rapida prima dei pasti.

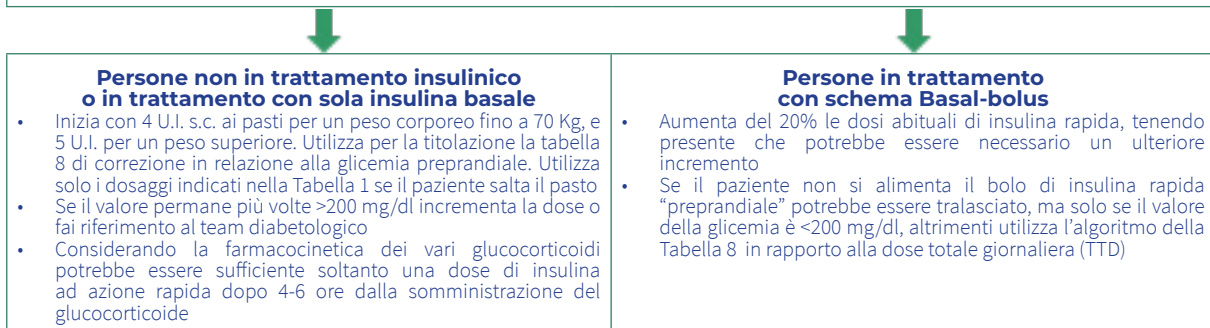
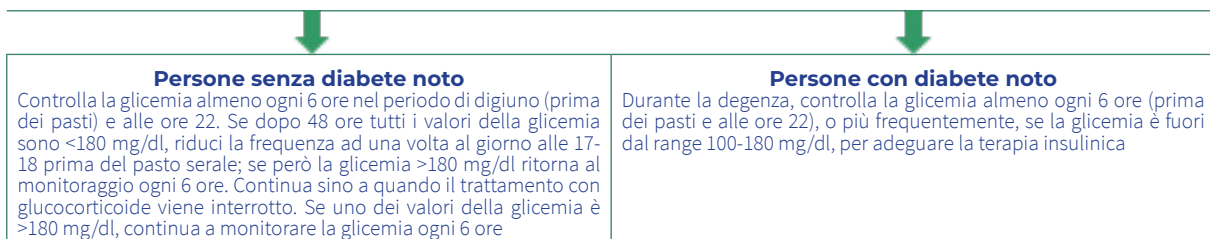


Tabella 11 | Frequenza del monitoraggio e timing del monitoraggio.



con la regola del 15; qualora il paziente non fosse cosciente o non riuscisse ad alimentarsi utilizzare glucosio e.v. o glucagone i.m./e.v. Inoltre all'interruzione della terapia steroidea si raccomanda di continuare a monitorare i valori delle glicemie ogni 6 ore e seguire le tabelle 9, 10 titolando verso il basso l'insulina somministrata al fine di evitare ipoglicemie severe.

Anche in questo caso vengono fornite indicazioni per la gestione della dimissione (Tabella 12) puntualizzando il percorso per i pazienti diabetici e non.

Un vademecum conclusivo riassume le raccomandazioni generali per la diagnosi e la gestione dell'iperglicemia nei vari setting assistenziali (Tabella 13).

Tabella 12 | Dimissione.

| | |
|---|---|
| ↓ | ↓ |
| <p>Iperglicemia associata a infezione da sars-CoV2 e trattamento con steroidi</p> <p>La normoglicemia può essere ristabilita dopo la cessazione della terapia steroidea e senza la necessità di una terapia per il diabete. Tuttavia, sino ad 1/3 delle persone può sviluppare il diabete; sarà quindi necessario, in seguito, monitorare il paziente e determinare glicemia e emoglobina glicosilata ogni anno.</p> | <p>Persone con diabete noto o neodiagnosticato</p> <p>Tale categoria di pazienti necessiterà stretto supporto dopo la dimissione. Per tale motivo indirizzare al Servizio di Diabetologia di competenza.</p> |

Tabella 13 | Vademecum per la gestione in ospedale dell'iperglicemia nel paziente diabetico con COVID-19.

| |
|--|
| <p>Le persone con diabete tipo 2, soprattutto se in terapia con SGLT2-I, o quelle con diabete di nuova diagnosi hanno un aumentato rischio di iperglicemia grave con chetoni o con presentazioni atipiche, e le cosiddette forme miste di DKA e HHS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controlla la glicemia, anche capillare, in tutte le persone in fase di accettazione • Controlla i chetoni capillari o urinari in tutti i casi di glicemia > 200 mg/dL ed escludi DKA /HHS • Tieni presente che la DKA può presentarsi anche con una glicemia < 200 mg/dL se il paziente è in terapia con SGLT2-I o in gravidanza e/o con infezione grave per COVID-19 • Interrompi gli SGLT2 inibitori (canaglifozin, dapagliflozin, empaglifozin, ertuglifozin) • Interrompi metformina, sulfaniluree, pioglitazone e valuta la possibilità di proseguire DPPIV-I o GLP1-RA • Se in trattamento insulinico basale continua la dose abituale e titolala • Se diagnosticata, tratta la DKA/HHS secondo protocollo tenendo presente che il fabbisogno di liquidi può differire in pazienti con evidenza di "lung leak" e miocardite • Se persiste la chetosi, nonostante il trattamento in linea con i protocolli abituali, considera l'uso della glucosata al 10-20% <p style="text-align: center;">NELLE AREE DI RICOVERO NON CRITICHE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizza insulina sottocute basale ed eventualmente rapida secondo protocollo. Se il valore di glicemia è, almeno in due occasioni, superiore a 300- 350 mg/dL valuta la necessità di correggere la disidratazione e la potassiemia e di attivare il protocollo di infusione insulinica e.v. <p style="text-align: center;">NELLE AREE DI RICOVERO CRITICHE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizza insulina in infusione e.v. seguendo gli algoritmi per la titolazione a causa dell'alta variabilità del fabbisogno insulinico: • alto fabbisogno in caso di elevata resistenza insulinica in ICU • basso fabbisogno nei pazienti in posizione prona che si alimentano poco/nulla <p style="text-align: center;">CONTATTA PRECOCEMENTE IL TEAM SPECIALISTICO DIABETOLOGICO</p> |
|--|

Punti chiave

- I pazienti con infezione da COVID-19 e diabete noto o misconosciuto hanno un aumentato rischio di iperglicemie gravi con chetosi, DKA, HHS
- L'infezione da SARS-CoV2 richiede un adeguamento della gestione standard del diabete
- Controllare la glicemia in tutte le persone in fase di accettazione, controllare i chetoni in tutti i casi di glicemia > 200 mg/dL ed escludere DKA e HHS
- Il trattamento ipoglicemizzante più sicuro ed efficace nei pazienti ospedalizzati per COVID-19 è l'insulina, gli altri farmaci ipoglicemizzanti debbono essere sospesi o utilizzati con cautela.

Key points

- COVID-19 infection in people with or without previously recognised diabetes increases the risk of the emergency states of hyperglycaemia with ketones, DKA and HHS
- Being acutely unwell with suspected/confirmed COVID-19 requires adjustment to standard approaches to diabetes management
- Glucose measurement in all patients and ketone check if known diabetes or blood glucose level above 200 mg/dL
- The treatment of hyperglycemia in patients hospitalized for COVID-19 is insulin other hypoglycemic drugs must be discontinued or used with caution.

Bibliografia

1. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97:16-38, 2012.
2. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69:382-386, 2020.
3. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L. et al. Covid 19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:782-92, 2020.
4. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020 Mar 31:e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319. Online ahead of print
5. Li B, Yang J, Zhao J, Zhi L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 109:531-38, 2020.
6. Sacks LJ, Pham CT, Fleming N, Neoh SL et al. Considerations for people with diabetes during the Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic. *Diabetes Res Clin Pract* 166:108296, 2020.
7. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 8:475-81, 2020.
8. Rayman G, Lumb A, Kennon B, Cottrell C et al. National Inpatient Diabetes Covid-19 Response Group New Guidance on Managing Inpatient Hyperglycaemia during the COVID-19 Pandemic. *Diabet Med* 37:1210-13, 2020.
9. Rayman G, Lumb AN, Kennon B, Cottrell C, Nagi D et al. National Inpatient Diabetes Covid-19 Response Group Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabet Med* 2021 Jan;38:e14378. doi: 10.1111/dme.14378. Epub, 2020.
10. Roberts A, James J, Dhatriya K, Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet. Med* 35:1011-17, 2018.
11. Wallace MD, Metzger NL. Optimizing the Treatment of Steroid-Induced Hyperglycemia. *Ann Pharmacother* 52:86-90, 2018.
12. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J et al. Sars-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab* 3:149-65.2021.
13. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 11:875-79. 2005.
14. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin* 35:266-71, 2020.
15. Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA et al. The Impact of SARS-Cov-2 Virus Infection on the Endocrine System. *J Endocr Soc* 2020 Jul 2;4(8):bvaa082. doi: 10.1210/jendso/bvaa082. eCollection, 2020.
16. Gentile S, Strollo F, Ceriello A. Covid-19 infection in Italian people with diabetes : lessons learned for our future (an experience to be used). *Diabetes Res Clin Pract* 162:108137, 2020.
17. Iqbal A, Prince LR, Novodvorsky P, Bernjak A et al. Effect of Hypoglycemia on inflammatory responses and the response to low dose endotoxemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 104:1187-99, 2019.
18. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab* 22:1897-906, 2020.
19. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 43:867-69, 2020.
20. Wang S, Ma P, Zhang S, Song S et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia* 63:2102-2111, 2020.
21. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther.* 5:293, 2020.
22. Schlesinger S, Neuenschwander M, Lang A, Pafili K et al. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: a living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 1-12. doi: 10.1007/s00125-021-05458-8. Online ahead of print, 2021.
23. COncise adVice on Inpatient Diabetes (COVID:Diabetes): FRONT DOOR GUIDANCE www.diabetes.org.uk/resources-s3-public, 2021.
24. Vitale RJ, Valtis YK, McDonnell ME, Palermo NE et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis With COVID-19 Infection in Patients With Type 2 Diabetes Taking SGLT2 Inhibitors. *AACE Clin Case Rep* 7:10-13, 2021.
25. Forte E, Teti C, Gigante A, Acquati S et al. Il trattamento della chetoacidosi (DKA) e dell'iperglicemia con iperosmolarità (HHS) nel setting dell'emergenza: proposta di un protocollo operativo. *JAMD* 24:54-63, 2021
26. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Individualizing Inpatient Diabetes Management During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Diabetes Sci Technol* 14:705-707, 2020.
27. Berlie HD, Kale-Pradhan PB, Orzechowski T, Jaber LA. Mechanisms and Potential Roles of Glucose-Lowering Agents in COVID-19: A Review. *Ann Pharmacother.* 2021 Mar 4;:1060028021999473. doi: 10.1177/1060028021999473. Online ahead of print.
28. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:546-50, 2020.
29. Aljehani FA, Funke K, Hermayer KL. Inpatient Diabetes and Hyperglycemia Management Protocol in the COVID-19 Era. *Am J Med Sci* 360:423-26, 2020.
30. Kosiborod M, Berwanger O, Koch GG, Martinez F et al. Effects of Dapagliflozin on prevention of major clinical events and recovery in Patients with respiratory failure because of COVID-19—Design and rationale for the DARE-19 study. *Diabetes Obes Metab* 23: 886-96, 2021.