

CASE REPORT

Associazione GLP-1 RA “once weekly” e insulina basale: una valida opzione terapeutica anche in termini di protezione dalle complicanze dell’infezione da SARS-CoV-2?

Association of GLP-1 RA once weekly and basal insulin: a valid therapeutic option from the complications of SARS-CoV-2 infection too?

Vincenzo Maria Monda¹, Lucilla Maria Grazia Mantione², Lisa Lungaro^{2,3}, Marcello Monesi⁴, Giorgio Zoli^{2,3,5}

¹Servizio Diabetologico, Ospedale SS.ma Annunziata, Cento (FE). ²Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale S.ma Annunziata, Cento (FE). ³Dipartimento di Medicina Traslazionale e per la Romagna, Università di Ferrara. ⁴UOC Diabetologia Territoriale, AUSL Ferrara. ⁵Centro Universitario per lo Studio ed il Trattamento delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) e delle Manifestazioni Gastroenterologiche delle Malattie Rare, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università di Ferrara.

Corresponding author: v.monda@ausl.fe.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Monda VM, Mantione LMG, Lungaro L, Monesi M, Zoli G. Associazione GLP-1 RA “once weekly” e insulina basale: una valida opzione terapeutica anche in termini di protezione dalle complicanze dell’infezione da SARS-CoV-2? *JAMD* 24:295-299, 2022

DOI 10.36171/jamd21.24.4.5

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received December, 2021

Accepted January, 2022

Published February, 2022

Copyright © 2021 V.M. Monda. 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 Author declares no competing interests.

Abstract

Glucagon like peptide-1 receptor agonists (GLP1-RAs) are a group of antidiabetic drugs with an important action on glycemic control, based on increasing glucose-dependent insulin secretion with concomitant reduction of glucagon secretion and delayed gastric emptying. GLP1-RAs also have pleiotropic activities such as anti-inflammatory, anti-thrombotic and anti-obesogenic properties, with clear benefits on major cardiovascular events, cardiovascular mortality and renal damage. All these properties make this class of drugs a key element in the management of patients with type 2 diabetes, and potentially helpful in those with COVID-19 (2019-nCoV – Coronavirus disease 2019, COVID-19) infection. Incretin-based therapies have been hypothesized to exert beneficial effects on COVID-19 outcomes due to their anti-inflammatory properties. Here we report a case of a 82-years-old women with poorly controlled type 2 diabetes, using a basal-bolus regimen plus metformin. In this case report the improvement of blood glucose control obtained switching from basal-bolus insulin treatment to GLP-1RA added to basal insulin regimen, with withdrawal of prandial insulin (de-escalation treatment) was also associated with beneficial effects on COVID-19 infection outcomes.

KEY WORDS GLP1-RAs; T2DM; SARS-CoV-2; COVID-19.

Riassunto

Gli agonisti recettoriali del glucagon like peptide-1 (GLP1-RAs) sono un gruppo di farmaci antidiabetici con una rilevante azione sul controllo

glicemico, basata sull'aumento della secrezione di insulina glucosio-dipendente con concomitante riduzione della secrezione di glucagone e ritardato svuotamento gastrico. I GLP1-RA hanno inoltre attività pleiotropiche come proprietà antinfiammatorie, antitrombotiche e antiobesogeniche, con evidenti benefici su eventi cardiovascolari maggiori, mortalità cardiovascolare e danno renale. Tutto ciò rende questa classe di farmaci un elemento chiave nella gestione dei pazienti con diabete tipo 2 e potenzialmente utile nei soggetti con COVID-19 (2019-nCoV – Coronavirus disease 2019, COVID-19). Per le proprietà antinfiammatorie è stato ipotizzato che le terapie a base di incretino-mimetici esercitino effetti benefici sugli esiti di COVID-19. Qui riportiamo un caso di una donna di 82 anni con diabete tipo 2 scarsamente controllato, che utilizzava un regime insulinico basal-bolus più metformina. Il miglioramento del controllo glicemico ottenuto passando dal trattamento con insulina basale al GLP-1RA aggiunto al regime insulinico basale, con la sospensione dell'insulina prandiale (trattamento di de-escalation) in questo caso è risultato associato agli effetti benefici sugli esiti di COVID-19.

PAROLE CHIAVE GLP1-RAs; DMT2; SARS-CoV-2; COVID-19.

Introduzione

Da oltre 10 anni, i farmaci incretino-mimetici, che agiscono potenziando l'azione del glucagon-like peptide-1 (GLP-1), ormone prodotto dalle cellule L dell'ileo in risposta all'ingestione di glucosio (cosiddetto effetto incretinico), rappresentano una efficace arma terapeutica a disposizione del diabetologo. Il GLP-1 agisce sulle β cellule delle isole di Langerhans, che costituiscono la componente endocrina del pancreas, con meccanismo glucosio-dipendente, tramite l'attivazione del recettore del GLP-1 (GLP-1R), appartenente alla classe dei recettori associati alle proteine G ampiamente espresso a livello pancreatico, stimolando così la secrezione di insulina da parte delle β cellule e inibendo la secrezione di glucagone da parte delle α cellule⁽¹⁾.

Già da qualche anno le Linee Guida ADA/EASD (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes) raccomandano l'utilizzo dei GLP-1RAs come terapia iniettiva di scelta rispetto all'insulina basale nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) in fallimento da terapia ipoglicemizzante orale⁽²⁾. Rispetto alla terapia insulinica, infatti, i GLP-1RAs sono dotati di efficacia gluco-dinamica (ri-

duzione dell'HbA1c) uguale o superiore, ma gravata da un minor rischio di ipoglicemie, e con il vantaggio di indurre un calo ponderale⁽³⁾. Inoltre, nell'update 2019 della Consensus ADA/AESD, si raccomanda, nei pazienti con alto rischio cardio vascolare o accertata malattia aterosclerotica (ASCVD), malattia renale cronica o scompenso cardiaco che venga aggiunto uno tra i GLP-1RAs con provati benefici cardiovascolari e/o un sodium glucose transporter-2 inhibitors (SGLT2-i) indipendentemente dal raggiungimento del target individualizzato di HbA1c⁽⁴⁾. In caso di mancato raggiungimento del target glicemico desiderato, l'aggiunta di insulina basale rimane l'opzione preferenziale.

In alcuni casi, inoltre, anziché un'intensificazione della terapia ipoglicemizzante, può essere richiesta una de-intensificazione o un'interruzione della terapia ipoglicemizzante, come nel caso di inefficacia, di comparsa di effetti collaterali⁽⁵⁾. Nel caso di terapia insulinica basal-bolus, il passaggio all'associazione GLP-1RA + insulina basale, può rappresentare una valida opzione non solo in caso di inefficacia della terapia, ma anche in caso di raggiungimento del target glicemico desiderato, dati gli importanti vantaggi dei GLP-1RAs rispetto alla terapia insulinica con boli prandiali, in particolare in caso di complessità clinica e fragilità, come nei pazienti anziani.

Inoltre è stato ipotizzato che la terapia con GLP-1RAs possa determinare un potenziale effetto protettivo nei confronti dell'evoluzione in forma grave di COVID-19, grazie all'effetto anti-citochine infiammatorie, antitrombotico e all'azione di riequilibrio del sistema renina-angiotensina in senso favorente la produzione di ACE2 e di angiotensina(1-7), molecole ad azione protettiva tessutale^(6,7), vantaggi particolarmente rilevanti alla luce della pandemia in corso. Di seguito descriviamo il caso clinico di una paziente anziana, ricoverata in ambiente ospedaliero per COVID-19, sottoposta a uno “switch” terapeutico da un trattamento insulinico basal-bolus ad una terapia di associazione GLP1-RA + insulina basale.

Descrizione del caso clinico

Paziente di anni 82, sesso femminile, affetta da DMT2 da 20 anni, in trattamento insulinico con schema basal-bolus dal 2018, cardiopatia ipertensiva, epatosteatosi, fibrillazione atriale permanente in terapia anticoagulante orale, ateromasia carotidea e insufficienza renale cronica. La paziente, autonoma nelle Activities of Daily Living, presenta deficit parziale del visus, per cui necessita di assistenza da

parte dei familiari per la somministrazione della terapia insulinica.

Visita diabetologica programmata (14/01/2021)

Esame obiettivo

- BMI 31,5
- Pressione arteriosa (PA) 140/90 mmHg
- Toni cardiaci aritmici da fibrillazione atriale
- Obiettività respiratoria nella norma
- Fegato debordante di circa 2 cm dall'arcata costale

Esami di laboratorio

- Esame emocromocitometrico nella norma
- Hb glicosilata (HbA1c) 9,4%, valore precedente (sett. 2020) 10,4%
- Glicemia a digiuno 227 mg/dl
- Creatinina 1,2 mg/dl (eGFR 42 ml/min)
- ALT 10 IU/L
- ALT 15 IU/L
- Microalbuminuria 55 mg Alb/g Creat

Terapia ipoglicemizzante domiciliare: insulina lispro 14 UI a colazione + 24 UI a pranzo + 22 UI a cena + insulina glargine 300 U/ml 38 UI bed time; metformina 500 mg bid.

Altre terapie: telmisartan 80 mg/die; bisoprololo 2,5 mg/die; warfarin sec INR.

Per il persistente scompenso glicometabolico, imputabile anche a una scarsa compliance, e per l'evidenza di indicatori di alto rischio di ASCVD, si sospende insulina lispro ai pasti e si inizia dulaglutide 1,5 mg s.c. "once weekly", mantenendo insulina glargine 300 38 UI "bed time" + metformina 500 mg bid.

In data 12/04/2021 la paziente viene ricoverata in reparto di Medicina per polmonite da virus Sars-CoV2 bilaterale. Durante il ricovero viene sottoposta a terapia corticosteroidica con desametasone e.v., a profilassi antitrombotica con enoxaparina s.c., ad antibiotico terapia con ceftriaxone 2 gr e.v. ed a terapia ipoglicemizzante con insulina secondo schema basal-bolus. La saturazione di O₂ si mantiene nei parametri di norma per tutta la durata del periodo di ricovero.

Parametri ematochimici e strumentali al momento del ricovero

Emocromo: G.R. $5.84 \times 10^6/\mu\text{l}$, G.B. $6.42 \times 10^3/\mu\text{l}$ (N. $5.01 \times 10^3/\mu\text{l}$, L. $0.93 \times 10^3/\mu\text{l}$, M. $0.47 \times 10^3/\mu\text{l}$, E. $0.00 \times 10^3/\mu\text{l}$, B. $0.01 \times 10^3/\mu\text{l}$), Hb 12.6 g/dl, PLT $181 \times 10^3/\mu\text{l}$

D-dimero: 2,1 mg/L (v.n. < 0.5)

PCR: 4.8 mg/dl (v.n. < 0,5)

Ricerca antigeni urinari Legionella pneumophila e Pneumococcus pneumoniae: negativi

Sierologia per Mycoplasma pneumoniae: negativa

ECG: aritmia da fibrillazione atriale, fvm 40 b/min., segni di sovraccarico ventricolare sinistro

RX TORACE: "Esame eseguito in unica proiezione a paziente seduto. Sfumato addensamento parenchimale al campo medio di sinistra ed in sede basale dx. Ombra cardiaca in asse, ingrandita."

Alla dimissione

Emocromo: G.R. $5.75 \times 10^6/\mu\text{l}$, G.B. $9.99 \times 10^3/\mu\text{l}$ (N. $7.30 \times 10^3/\mu\text{l}$, L. $1.68 \times 10^3/\mu\text{l}$, M. $0.76 \times 10^3/\mu\text{l}$, E. $0.24 \times 10^3/\mu\text{l}$, B. $0.01 \times 10^3/\mu\text{l}$), Hb 12.5 g/dl, PLT $223 \times 10^3/\mu\text{l}$
D-dimero: 1,3 mg/L

PCR: 0,9 mg/dl

Tampone naso-faringeo negativo per SARS-COV-2

ECG: aritmia da fibrillazione atriale, fvm 60 b/min., turbe della ripolarizzazione in sede laterale

RX: completa regressione dell'addensamento parenchima precedentemente segnalato in sede basale destra

La paziente viene dimessa in data 23/04/2021 (durata del ricovero 11 giorni) in condizioni di stabilità clinica dopo completa risoluzione del quadro radiologico polmonare con indicazione alla prosecuzione della terapia ipoglicemizzante a domicilio con dulaglutide 1.5 mg s.c. "once weekly" in associazione a insulina Glargine 300 U/ml 38 UI "bed time" + metformina 500 mg bid.

Visita diabetologica di controllo programmata (29/07/2021)

Esame obiettivo

- BMI 30,4
- PA 140/80 mmHg
- Obiettività respiratoria nella norma

Esami di laboratorio

- Es emocromocitometrico nella norma
- HbA1c 6,8%
- Glicemia a digiuno 120 mg/dl
- Creatininemia 1,1 mg/dl (eGFR 46,7 ml/min)
- Microalbuminuria 30 mg Alb/g Creat

Visita diabetologica di controllo successiva (22/12/2021)

- BMI 29,7
- PA 130/80 mmHg
- HbA1c 50 6,7%
- glicemia a digiuno 88 mg/dl

In considerazione del miglioramento del compenso

glico-metabolico e dell'andamento del profilo glicemico (riduzione delle glicemie a digiuno) si riduce ulteriormente il dosaggio di glargine 300 U/ml 20 UI *bed time*.

I valori di BMI e di HbA1c (%), raccolti nel corso delle visite diabetologiche, sono mostrati in figura 1.

Discussione

Il caso descritto dimostra l'efficacia dell'associazione GLP-1RA/insulina basale nei confronti della terapia insulinica basal-bolus, rappresentando un valido esempio di de-intensificazione della terapia ipoglicemizzante, la cui mancata attuazione, laddove è indicata in considerazione delle caratteristiche del paziente, rappresenta un caso di inerzia terapeutica⁽⁵⁾.

Nel caso in esame la scelta di sospendere l'insulina prandiale in favore del GLP-1RA è stata suggerita dalla probabile difficoltà, da parte della paziente, alla corretta autosomministrazione delle dosi di insulina

previste, oltre che dalla difficile gestione del rischio di eventi ipoglicemici correlato a pasti spesso variabili in quantità e qualità. Pertanto, de-intensificare la terapia ipoglicemizzante ha consentito di semplificare il trattamento farmacologico a domicilio e di migliorare contemporaneamente il compenso glicemico a medio e a lungo termine.

Occorre inoltre considerare che la paziente presentava diversi fattori di rischio per un'evoluzione in forma grave dell'infezione da SARS-CoV-2, quali l'età, l'obesità, l'insufficienza renale cronica e il grado di scompenso glicemico⁽⁸⁾. Anche la terapia insulinica domiciliare è stata associata a un'evoluzione più sfavorevole e a un maggior rischio di mortalità da COVID-19⁽⁹⁾. Al contrario, una recentissima metanalisi, ha evidenziato una riduzione del 47% del rischio di mortalità nei pazienti con DMT2 in terapia domiciliare con GLP-1RAs (OR 0.53; 95 %CI: 0.43-0.66, $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$, random-effect modelling)⁽¹⁰⁾. È possibile ipotizzare, pertanto, che la paziente del caso clinico in esame, nonostante presentasse molteplici fattori

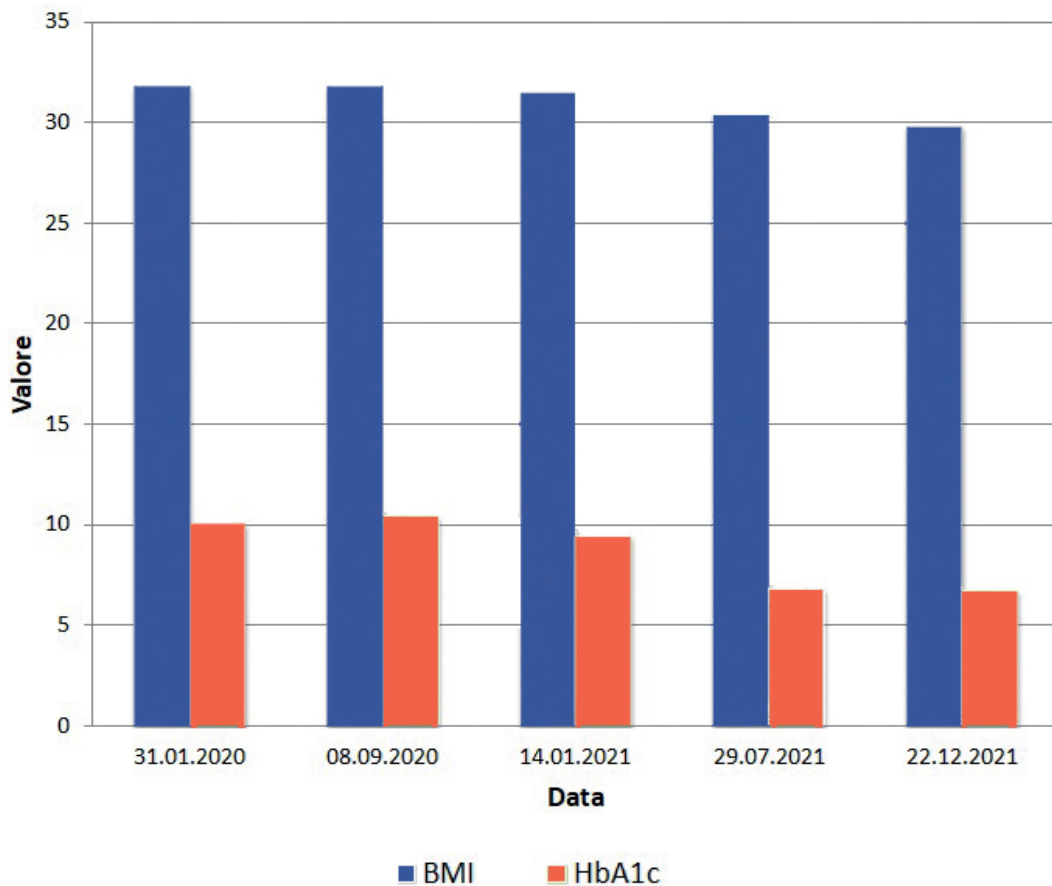


Figura 1 | Valori di BMI e di HbA1c (%) raccolti nel corso delle visite diabetologiche di controllo..

di rischio per un'evoluzione in forma grave con un elevato rischio di mortalità da COVID-19, abbia manifestato un decorso clinico favorevole dovuto in parte anche al passaggio dalla terapia insulinica basal-bolus all'associazione GLP-1RA / insulina basale nel periodo immediatamente precedente il ricovero. Tale terapia ha consentito di ottenere, in particolare, un grado ottimale di compenso glico-metabolico, mai ottenuto dalla paziente in corso di terapia insulinica basal-bolus, associato ad un sia pur modesto calo ponderale con il vantaggio aggiuntivo della riduzione del rischio di ipoglicemie. Inoltre, la paziente, in occasione dell'ultima visita di controllo, ha pressoché dimezzato il dosaggio della insulina basale, passando da 38 UI di glargine 300 U/ml a sole 20 UI in seguito all'inizio del trattamento dulaglutide/glargine 300.

È verosimile ritenere, inoltre, che la somministrazione di un GLP-1RA "once weekly" abbia consentito di ottenere una maggiore compliance da parte della paziente stessa con evidente beneficio terapeutico. I risultati in termini di miglioramento del compenso glico-metabolico e di riduzione del BMI in seguito al passaggio dalla terapia insulinica basal-bolus all'associazione dulaglutide/glargine 300UI sono illustrati in figura 1.

Il caso clinico descritto suggerisce come un ottimale controllo glicemico prima e durante l'infezione, così come terapie mirate alla riduzione del peso corporeo oltre che al controllo dei fattori di rischio CV associati al diabete, svolgono un ruolo favorevole sotto il profilo prognostico in corso di infezione da SARS-CoV-2.

Seppur con i limiti della descrizione di un singolo caso e la mancanza di informazioni circa i marcatori di infiammazione ed i livelli di citochine prima e dopo la terapia con GLP-1RAs e le loro eventuali modifiche in corso di infezione da SARS-CoV-2, questo caso lascia ben sperare sulla applicazione della terapia con GLP-1RAs in pazienti anziani che contraggono questa temibile infezione.

Bibliografia

1. Martin JH, Deacon CF, Gorrell MD, Prins JB. Incretin-based therapies-review of the physiology, pharmacology and emerging clinical experience. *Intern Med J* 41:299-307, 2011.
2. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 61:2461-2498, 2018.
3. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Ocampo Francisco AM, Rana A, Zinman B; BEGIN: VICTOZA ADD-ON (NN1250-3948) study group. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). *Diabetes Obes Metab* 16:636-44, 2014.
4. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 63:221-228, 2020.
5. Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia-Time to reappraise the terminology? *Prim Care Diabetes* 11:105-106, 2017.
6. Monda VM, Porcellati F, Strollo F, Gentile S. ACE2 and SARS-CoV-2 infection: might GLP-1 receptor agonists play a role? *Diabetes Ther* 11:1909-1914, 2020.
7. Pang J, Liu M, Ling W, Jin T. Friend or Foe? ACE2 inhibitors and GLP-1R agonists in COVID-19 treatment. *Obes Med.* 2021 Jan 6:100312. doi: 10.1016/j.obmed.2020.100312.
8. Ko JY, Danielson ML, Town M, Derado G, Greenlund KJ, Kirley PD, Alden NB, Yousey-Hindes K, Anderson EJ, Ryan PA, Kim S, Lynfield R, Torres SM, Barney GR, Bennett NM, Sutton M, Talbot HK, Hill M, Hall AJ, Fry AM, Garg S, Kim L; COVID-NET Surveillance Team. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clin Infect Dis* 72:e695-e703, 2021.
9. Avogaro A, Bonora B, Fadini GP. Managing diabetes in diabetic patients with COVID: where do we start from? *Acta Diabetol* 58:1441-1450, 2021.
10. Hariyanto TI, Intan D, Hananto JE, Putri C, Kurniawan A. Pre-admission glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) and mortality from coronavirus disease 2019 (Covid-19): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Res Clin Pract* 179:109031, 2021.