

REVIEW

La terapia ipoglicemizzante non insulinica nel setting ospedaliero: lo stato dell'arte. Proposte di applicazione clinica per glifozine e incretinomimetici

Non-insulin therapy in diabetic inpatients: SGLT2-inhibitors and incretins for the care of hospitalized patients

Giuseppe Brunori¹, Elisa Forte², Silvia Acquati³, Marzia Bongiovanni⁴, Alberto di Carlo⁵, Alfonso Gigante⁶, Massimo Michelini⁷, Alessia Scatena⁸, Claudia Teti⁹, Concetta Suraci¹⁰

¹Dipartimento di Medicina Interna ARNAS Civico-Di Cristina-Benfratelli-Palermo. ²Diabetologia 2, ASL Latina. ³UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Morgagni-Pierantoni Forlì, AUSL Romagna. ⁴UOS Endocrinopatie e Malattie del Metabolismo Ospedale Israelitico, Roma. ⁵SS Diabetologia e Malattie Metaboliche Lucca, Azienda USL Toscana Nord Ovest. ⁶SSD Malattie Metaboliche, Nuoro. ⁷SOS Diabetologia-UIMD Montecchio, AUSL Reggio Emilia. ⁸UOC Diabetologia, Arezzo ASL Toscana Sud Est. ⁹SSD Centro Endocrino Metabolico, Asl 1, Imperia. ¹⁰Diabetologia Policlinico Casilino, Roma. Gruppo Diabete e Inpatient AMD.

Corresponding author: forte.elisa@gmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Brunori G, Forte E, Acquati S, Bongiovanni M, di Carlo A, Gigante A, Michelini M, Scatena A, Teti C, Suraci C. La terapia ipoglicemizzante non insulinica nel setting ospedaliero: lo stato dell'arte. Proposte di applicazione clinica per glicosurici e incretinomimetici. *JAMD* 25:150-163, 2022.
DOI 10.36171/jamd22.25.3.3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received September, 2022

Accepted October, 2022

Published November, 2022

Copyright © 2022 G. Brunori. 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 Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Abstract

Hyperglycemia is a common event in hospitalized patients and it is an independent marker of morbidity and mortality in both critically and non-critically ill patients. Maintaining a good glycemic control in the hospital setting improves patient outcomes and reduce costs of hospitalization.

The insulin therapy has so far been the main hypoglycemic treatment used in the hospital setting, but it requires trained healthcare personnel and can determine a non-negligible risk of hypoglycemia.

In the recent years the use of hypoglycemic drugs with innovative mechanisms of action, such as glycosurics (the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, SGLT2-i) and incretinomimetici (the agonists of the glucagon-like peptide-1, GLP-1 RA, and dipeptidyl-peptidase IV inhibitors, DPP4-I) has increased in diabetic outpatient care. Nowadays the use of these drugs is recommended by the most recent guidelines on the management of diabetes for the notable advantages in terms of cardiovascular safety and efficacy.

However, there are still few data available on their use in inpatients that could support their adoption in routine clinical practice. A wider consumption of these drugs could notably reduce the need for insulin therapy in hospital, even if it is important to consider possible side effects and availability in the hospital formulary.

The purpose of this review is to analyze data from the international literature on possible indications and limitations of glycosurics and incretinomimetics in the hospital setting, particularly regard safety and tolerability in some specific contexts.

We can conclude that it is reasonable to propose the use of glycosurics and incretinomimetics in non-critical patients with specific comorbidities DPP4-I in elderly and frail patients or with renal insufficiency; GLP1-RA in patients in secondary prevention or with high cardiovascular risk; SGLT2-i in patients with heart failure.

KEY WORDS diabetes; inpatient; therapy; incretinomimetics; glycosurics.

Riassunto

L'iperglicemia è evento comune nei pazienti ospedalizzati ed è un marker indipendente di morbilità e mortalità nei malati sia critici che non critici, pertanto il mantenimento di un buon controllo glicemico durante il ricovero si dimostra in grado di migliorare gli outcome e ridurre i costi della degenza.

L'insulina rappresenta il principale trattamento ipoglicemizzante impiegato in ambito ospedaliero, ma esso richiede personale sanitario formato e può comportare un rischio non trascurabile di ipoglicemia.

Negli ultimi anni si è assistito ad un crescente uso in ambito ambulatoriale di farmaci ipoglicemizzanti ad azione innovativa, quali i glicosurici (sodio-glucosio co-transporter 2 inibitori, SGLT2-i) e gli incretinomimeticici (agonisti del recettore glucagon-like peptide-1, GLP1-RA e dipeptidil-peptidasi IV inibitori, DPP4-I). Il loro utilizzo in ambito diabetologico è ormai consolidato anche alla luce delle raccomandazioni nelle più recenti linee guida relative al trattamento del diabete in termini di efficacia e protezione cardiovascolare.

Sono ancora pochi i dati disponibili a supporto della loro adozione nella pratica clinica di routine per il trattamento dei pazienti ospedalizzati. È però suggestivo ipotizzarne un maggiore impiego ospedaliero in quanto essi potrebbero ridurre la necessità di insulino-terapia, tenendo, tuttavia, in considerazione i possibili effetti collaterali e la disponibilità nel prontuario ospedaliero.

Lo scopo di questa review è quello di analizzare la letteratura inerente alle possibili indicazioni e limitazioni dei glicosurici e degli incretinomimeticici in

ospedale, con particolare focus sulla sicurezza e tollerabilità in alcuni contesti specifici.

In conclusione allo stato attuale appare ragionevole proporre di utilizzare nei pazienti non critici i DPP4-I soprattutto se anziani, fragili o con insufficienza renale; i GLP1-RA nei pazienti in prevenzione secondaria o ad alto rischio cardiovascolare, gli SGLT2-i nei pazienti con scompenso cardiaco.

PAROLE CHIAVE diabete; paziente ospedalizzato; terapia; incretinomimeticici; glicosurici.

Introduzione

L'iperglicemia è evento comune nei pazienti ospedalizzati con e senza precedente storia di diabete ed è un marker indipendente di morbilità e mortalità nei malati sia critici che non critici, pertanto il mantenimento di un buon controllo glicemico, in tutti i setting ospedalieri, medico e chirurgico, area critica, area non critica e area dell'emergenza, si dimostra in grado di migliorare gli outcome, ma anche di ridurre durata e costi della degenza^(1,2).

Il principale trattamento ipoglicemizzante impiegato in ambito ospedaliero è, allo stato attuale, la terapia insulinica in somministrazione sottocutanea o endovenosa^(3,4); tale terapia è sicuramente di scelta nel paziente con diabete ospedalizzato non stabilizzato^(5,6), ma è da tener presente che questo tipo di trattamento è impegnativo, richiede personale formato e può comportare un alto rischio di ipoglicemia, per cui può essere considerato un "overtreatment" per pazienti affetti da Diabete mellito 2 a bassa complessità ricoverati in area non critica⁽⁷⁾.

Negli ultimi anni, nell'ambito delle terapie ambulatoriali del diabete di tipo 2, si è assistito ad un crescente uso di farmaci ipoglicemizzanti ad azione innovativa, quali glicosurici e incretinomimeticici, rispettivamente sodio-glucosio co-transporter 2 inibitori (SGLT2-i), agonisti del recettore glucagon-like peptide-1 (GLP1-RA) e dipeptidil-peptidasi IV inibitori (DPP4-I). Il loro utilizzo in ambito diabetologico è ormai consolidato anche alla luce dei numerosi trial che ne hanno dimostrato efficacia ipoglicemizzante in assenza di rischio ipoglicemico e sicurezza cardiovascolare, ma anche, per molti di essi, vantaggi in termini di protezione cardiovascolare e renale^(8,9). È frequente, pertanto, la possibilità che pazienti all'atto del ricovero siano già in trattamento con una o più di tali classi di farmaci, ma anche che uno di tali trattamenti possa essere iniziato durante

il ricovero per l'effetto ipoglicemizzante, anche per gli effetti extraglicemici ad esso legato.

In letteratura molti autori dibattono sul possibile utilizzo di tali farmaci nel setting ospedaliero, in quanto le evidenze relative all'efficacia e alla sicurezza di somministrazione in una popolazione di pazienti diabetici in ospedale sono promettenti, anche se ancora limitate.

Un'ulteriore difficoltà nell'uso di detti farmaci nei pazienti ricoverati è la loro assenza nei prontuari della maggior parte degli Ospedali, per cui per il loro potenziale utilizzo si devono tener presenti le normative regionali o di ASL relative all'uso di farmaci personali da parte di pazienti ricoverati⁽¹⁰⁾.

Scopo

Lo scopo di questa review è quello di analizzare i dati presenti in letteratura su possibili indicazioni e limitazioni dei glicosurici e degli incretinomimetici in ospedale, sia nei pazienti già in trattamento prima del ricovero sia in caso di nuovo utilizzo.

SGLT2 inibitori

Gli SGLT2-i rappresentano una classe di farmaci ipoglicemizzanti relativamente recente ad azione inibitoria sul cotrasportatore 2 sodio/glucosio (SGLT2) posto a livello del tubulo prossimale renale, con conseguente ridotto riassorbimento del glucosio e maggior escrezione urinaria⁽¹¹⁾. Oltre l'efficacia ipoglicemizzante è nota la loro capacità di ridurre l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco, gli eventi cardiovascolari in prevenzione secondaria, i principali esiti renali e di determinare un modesto ma significativo effetto antipertensivo e la riduzione del peso corporeo⁹. In particolare, recenti evidenze suggeriscono l'impiego di empagliflozin e dapagliflozin in popolazioni con o senza diabete affette da scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta e anche in soggetti con frazione di eiezione preservata, per gli effetti benefici in termini di riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Pari evidenze di beneficio sugli outcome renali sono state riscontrate nello studio Credence (condotto con canagliflozin)⁽¹⁶⁾ e nello studio Dapa-CKD (condotto con dapagliflozin)⁽¹⁷⁾ in pazienti affetti da nefropatia con o senza diabete e nello studio Empa Kidney (condotto con empagliflozin)⁽¹⁸⁾ in pazienti affetti da diabete e non, da normoalbuminurici a

proteinurici, con insufficienza renale da lieve a severa. I risultati di questo ultimo trial non sono ancora pubblicati, ma lo studio è stato interrotto precocemente a causa della rilevante maggior efficacia nel trattamento dei pazienti con malattia renale cronica rispetto al placebo.

Possibili aree di utilizzo in ambito ospedaliero

I dati favorevoli in campo cardiovascolare e renale suggerirebbero l'impiego ospedaliero, in particolare in pazienti diabetici con comorbidità cardiovascolari acute e croniche soprattutto se a rischio di scompenso cardiaco e in quelli con nefropatia^(19,20). È suggestiva l'ipotesi che soprattutto i pazienti con scompenso cardiaco possano trarre vantaggio dalla somministrazione di SGLT2-i già durante il ricovero, ma allo stato attuale gli studi di valutazione della efficacia degli SGLT2-i quando somministrati nella fase acuta degli eventi cardiovascolari sono limitati e in molti casi hanno incluso principalmente la ricerca sugli animali⁽²¹⁾.

Un piccolo studio pilota RCT⁽²²⁾ ha reclutato 80 pazienti ricoverati per scompenso cardiaco al fine di testare l'efficacia e la sicurezza dell'empagliflozin. Gli outcome primari dello studio sono stati le modificazioni della dispnea, della diuresi, del peso, della durata del ricovero, dell'NT-proBNP: i risultati sono stati positivi, ma necessitano di ulteriori conferme in trial di maggiori dimensioni. Più recentemente lo studio in doppio cieco Empulse su 530 pazienti ricoverati per insufficienza miocardica acuta o cronica scompensata, indipendentemente dalla frazione di eiezione e dalla storia di diabete, ha documentato a 90 giorni dopo l'inizio del trattamento significativi benefici clinici rispetto al placebo^(23,24). Altri trial clinici, ancora in corso, DAPA ACT HF-TIMI 68⁽²⁵⁾, DICTATE AHF TIMI 68⁽²⁶⁾ hanno l'obiettivo di valutare i vantaggi e la sicurezza di dapagliflozin in una popolazione diabetica (anche non diabetica nel DAPA ACT HF – TIMI 68) in fase di ospedalizzazione per scompenso cardiaco acuto e nella successiva fase di maggiore vulnerabilità post-dimissione.

Un ulteriore studio, lo studio EMBODY⁽²⁷⁾, ha mirato, invece, a valutare se la soppressione dell'attività simpatica cardiaca correlata al trattamento con empagliflozin potesse proteggere i pazienti da aritmie ventricolari letali a seguito di infarto miocardico acuto; i risultati di questo studio hanno documentato che la somministrazione precoce di empagliflozin, rispetto al placebo, induce il miglioramento di un numero maggiore di indici autonomici, suggerendo

un effetto favorevole della gliflozina sull'attività nervosa cardiaca in assenza di eventi avversi. Sono stati da poco pubblicati i risultati del Trial Emmy: in 237 pazienti con un recente infarto miocardico, empagliflozin, in aggiunta alla terapia standard secondo le linee guida, è risultato associato a una riduzione significativamente maggiore di NT-proBNP rispetto al placebo nell'arco di 26 settimane, accompagnata da un miglioramento significativo dei parametri funzionali e strutturali ecocardiografici senza differenze significative per gli endpoint di sicurezza⁽²⁸⁾.

Nonostante i vantaggi ampiamente dimostrati nel miglioramento degli outcome renali nel paziente a rischio di nefropatia l'utilizzo degli SGLT2-i, nei pazienti ospedalizzati che presentano IRA o un ridotto GFR (Tabella 1), deve essere interrotto o non iniziato per evitare un possibile peggioramento dell'ipovolemia, dell'ipotensione e dell'ipoperfusione glomerulare⁽²⁹⁾.

Limitazioni nell'uso ospedaliero

Il meccanismo d'azione di questi farmaci e i loro possibili effetti collaterali ne limitano l'utilizzo nei pazienti ricoverati in caso di disidratazione, ipovolemia, funzione renale fluttuante, infezioni del tratto genitourinario, in condizioni ipercataboliche, o in corso di trattamenti con diuretici ad alto dosaggio. Recenti review^(21,30,31) hanno, pertanto, descritto le situazioni cliniche da attenzione prima della prescrizione di un SGLT2-i in regime di ricovero:

- condizioni in grado di determinare ipovolemia e/o stati ipercatabolici con attivazione della gluconeogenesi (es: disidratazione, digiuno prolungato, traumi maggiori, chirurgia maggiore, ustioni, emorragie e sepsi) in quanto possono scatenare una chetoacidosi euglicemica (chetoacidosi con glicemia < 250 mg/dl)^(32,33). Un recente articolo riporta cinque casi di chetoacidosi diabetica euglicemica in pazienti affetti da CO-

VID-19 sottolineando l'importanza di considerare questo possibile evento avverso in coloro che assumono tale classe di farmaci quando affetti da una patologia acuta ad impronta infiammatoria sistemica come la COVID-19⁽³⁴⁾;

- pazienti che hanno una funzione renale ridotta o fluttuante in caso di nefropatia acuta, per il potenziale rischio di chetoacidosi e ulteriore alterazione della funzione renale favorita dalla diuresi osmotica⁽³⁵⁾;
- pazienti con infezione del tratto genito-urinario, a causa del potenziale rischio di tali infezioni che questa classe di farmaci può comportare, anche se le evidenze sono ancora incerte⁽³⁶⁾.

Proposte di applicazione clinica nell'utilizzo dei farmaci SGLT2 inibitori in ospedale

Degenza ordinaria

La prosecuzione o la nuova prescrizione degli SGLT2-i in ospedale deve seguire alcune norme prudenziali derivanti dalla scheda tecnica delle singole molecole e dalle considerazioni provenienti dalle review e dalle esperienze cliniche sopra citate^(21,29,30,31,34,36):

- la pressione sanguigna deve essere buona e stabile da almeno 48 ore;
- il paziente deve essere euvolemico o ipervolemico;
- la funzione renale deve essere stabile (con valori di GFR come da tabella 1), senza cambiamenti attesi e senza nuova assunzione concomitante di farmaci interferenti col rene (ad es. diuretici/ ACE inibitori/ Sartani/FANS);
- il paziente deve essere in grado di alimentarsi e idratarsi adeguatamente per bocca;

Tabella 1 | Inibitori SGLT2 e funzione renale*.

Valori di filtrato (eGFR) (ml/min)	Empagliflozin	Dapagliflozin	Canagliflozin	Ertugliflozin
> 60	10 mg → 25 mg	10 mg	100 mg → 300 mg	5 mg → 15 mg
Da 45 a <60	10 mg	10 mg	100 mg	5 mg → 15 mg
Da 30 a < 45	10 mg	10 mg	100 mg	Può essere proseguito ma non iniziato
<30	Non raccomandato (fino a 20 nei pazienti con insufficienza cardiaca)	<25 può essere proseguito ma non iniziato	Può essere proseguito ma non iniziato	Non raccomandato

*Le informazioni sono tratte dalla scheda tecnica di ciascuna molecola.

- assenza di condizioni potenzialmente in grado di determinare un repentino peggioramento del compenso emodinamico, catabolico e della funzione renale (es. sepsi, traumi ed ustioni estese, stati da risposta iperinflammatoria sistemica in genere ecc.);
- dopo l'inizio dell'assunzione degli agenti glicosurici considerare, se necessario, l'adeguamento del dosaggio degli agenti diuretici e dei farmaci anti-ipertensivi sulla base degli indici di funzionalità renale e pressori rilevati e quello della terapia insulinica, onde evitare il rischio di possibili ipoglicemie.

Area critica

Non sussistono al momento evidenze sull'impiego di questi agenti in pazienti ricoverati in reparti di medicina di emergenza-urgenza o terapia intensiva.

Reparti COVID-19 area non critica

Sebbene l'utilizzo di questa classe di farmaci in pazienti ricoverati per COVID-19 non trova attualmente indicazioni specifiche, l'impiego di dapagliflozin è stato recentemente valutato (Studio DARE-19)⁽³⁷⁾ in una popolazione ospedalizzata con COVID 19 e con almeno un fattore di rischio cardiometabolico (ipertensione, diabete di tipo 2, malattia cardiovascolare aterosclerotica, insufficienza cardiaca e malattia renale cronica): non è stata rilevata una riduzione statisticamente significativa del rischio di disfunzione d'organo, morte o miglioramento del recupero clinico, anche se l'impiego di questa molecola è stato ben tollerato.

Intervento chirurgico in elezione

Gli inibitori SGLT2 devono essere prudenzialmente interrotti due giorni prima di qualsiasi intervento chirurgico maggiore e non essere assunti finché la persona non è in grado di alimentarsi e idratarsi normalmente⁽³⁸⁾. In caso di chirurgia bariatrica sospendere 1-2 settimane prima: sono stati segnalati casi di chetoacidosi euglicemica anche dopo la dimissione⁽³⁹⁾.

Esecuzione di indagini radiologiche con mezzo di contrasto

Non vi sono al momento evidenze circa possibili interferenze o interazioni tra gliflozine e mezzi di contrasto utilizzati nell'ambito radiologico; tuttavia considerato il rischio aumentato di insufficienza re-

nale acuta in pazienti con ridotta funzionalità renale che vengono sottoposti a metodiche radiologiche con mezzo di contrasto, è stato proposto, a scopo prudenziale, di sospendere gli SGLT2-i nel giorno immediatamente precedente l'impiego di mezzi di contrasto e ricontrattare la creatinina dopo l'esecuzione dell'esame⁽⁴⁰⁾.

Prescrizione o ripresa dell'assunzione alla dimissione

In caso di prescrizione o ripresa di un inibitore SGLT2 alla dimissione dall'ospedale avviare la terapia non appena la persona è stabile dal punto di vista clinico-laboratoristico e, in particolare, sul piano emodinamico, volemico e renale, garantendo un adeguato follow up specialistico a breve termine.

In conclusione gli SGLT2-i potrebbero rappresentare una valida opzione terapeutica in alcuni specifici setting ospedalieri per la semplicità d'uso, la tollerabilità, l'efficacia, il basso rischio di ipoglicemie, gli effetti positivi sul controllo pressorio e la riduzione della mortalità cardiovascolare nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, a condizione di porre attenzione ai fattori che comportano rischio di chetoacidosi euglicemica, instabilità emodinamica, concomitante terapia diuretica intensiva per il possibile peggioramento del filtrato glomerulare, rischio di infezioni delle vie urinarie nei pazienti portatori di catetere vescicale.

Sebbene vi siano prove consistenti sul ruolo chiave degli SGLT2-i nella prevenzione degli esiti cardiovascolari nelle persone con diabete di tipo 2, studi di valutazione della loro efficacia, quando somministrati nella fase acuta degli eventi CV, sono limitati.

Per tale ragione la prescrizione intraospedaliera di questi agenti deve essere prudenziale e deve essere valutata sul singolo paziente dopo opportuna considerazione del rapporto rischio/beneficio.

Agonisti recettoriali del GLP1

Gli effetti fisiopatologici del sistema delle incretine sono divenuti negli ultimi anni un target di rilievo nel trattamento del diabete di tipo 2⁽⁴¹⁾. Le incretine, prodotte dalla mucosa intestinale in risposta all'assunzione orale di nutrienti, agiscono attraverso la stimolazione dei recettori GLP1 localizzati nel pancreas determinando il rilascio di insulina dal pancreas e sopprimendo la secrezione del glucagone in modo glucosio-dipendente⁽⁴²⁾.

Le incretine rappresentano una valida opzione per il trattamento del diabete di tipo 2 perché riducono efficacemente l'emoglobina glicata ed il peso corporeo, con un rischio trascurabile di ipoglicemia. Per le loro numerose evidenze di beneficio sui principali outcome cardiovascolari vengono raccomandate nel trattamento di pazienti con diabete ed elevato rischio cardiovascolare o già nota patologia cardiovascolare su base aterosclerotica⁽⁴³⁾, pertanto esse potrebbero rappresentare un'importante opzione terapeutica anche in ambito ospedaliero.

Possibili aree di utilizzo in ambito ospedaliero

In uno studio prospettico, randomizzato e controllato pubblicato nel 2020, condotto su pazienti ospedalizzati in area non critica, i partecipanti sono stati randomizzati alla terapia basal-plus, con insulina basale più dosi correttive di insulina regolare somministrate prima dei pasti, o terapia basal plus combinata con dulaglutide⁽⁴⁴⁾. Lo studio ha confermato la superiorità del controllo della glicemia con la terapia basal-plus + dulaglutide rispetto alla sola terapia basal-plus, suggerendo una concreta indicazione per la prescrizione dei GLP1-RA nel controllo della glicemia nei pazienti ospedalizzati in area non critica.

Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti in un trial clinico che ha studiato l'efficacia e la sicurezza dell'impiego di exenatide da sola o in combinazione con insulina basale rispetto ad un regime insulिनico basal-bolus in pazienti non critici, con il risultato di un più efficace controllo glicemico nel braccio in trattamento con exenatide rispetto a quello in trattamento con insulina basal-bolus, senza differenze in termini di episodi ipoglicemici o durata del ricovero⁽⁴⁵⁾. Una recente review ha analizzato i possibili vantaggi nell'utilizzo dei GLP1-RA in specifici quadri clinici di pazienti ospedalizzati⁽⁴⁶⁾:

- ictus ischemico e danno cerebrale acuto: è noto l'effetto controproducente dell'ipo e dell'iperglicemia con una curva j sugli outcome cardiovascolari successivi ad uno stroke⁽⁴⁷⁾; in questo setting i GLP1-RA offrono una significativa possibilità di normalizzazione dell'iperglicemia senza rischio di ipoglicemia e un effetto neuroprotettivo che potrebbe tradursi in un miglioramento neurologico a breve termine⁽⁴⁸⁾;
- infarto miocardico acuto: lo studio Digami ha dimostrato che il buon controllo glicemico dopo infarto miocardico acuto comporta un beneficio in termini di riduzione della mortalità ad un anno⁽⁴⁹⁾;

l'utilizzo dei GLP1-RA ha dimostrato di ottenere non solo un più stringente controllo glicemico, ma anche di migliorare la funzione ventricolare sinistra. Questo effetto potrebbe essere il risultato della azione del GLP1-RA sui recettori GLP1 presenti sulle cellule miocardiche⁽⁵⁰⁾; a questa azione si aggiungono i noti effetti protettivi sulla disfunzione endoteliale, sulla infiammazione e sullo stress ossidativo indotti dalle oscillazioni glicemiche sia in senso iper che ipoglicemico⁽⁵¹⁾. In piccoli studi condotti su pazienti con IMA il trattamento con GLP1-RA ha dimostrato un beneficio in termini di cinesi di parete, frazione di eiezione e ridotta durata dell'ospedalizzazione⁽⁵²⁻⁵⁴⁾;

- chirurgia cardiaca: in pazienti sottoposti a chirurgia cardiotoracica, l'ottimizzazione del controllo glicemico si traduce in una ridotta incidenza di sepsi e di mediastinite⁽⁵⁵⁾; l'utilizzo dei GLP1-RA in questo setting ha dimostrato di migliorare il controllo glicemico a fronte di un ridotto rischio ipoglicemico, di ridurre la necessità di insulina e, in piccoli studi, anche di ridurre il fabbisogno di agenti inotropi nel periodo perioperatorio^(56,57);
- unità di terapia intensiva: un trial clinico⁽⁵⁸⁾ controllato randomizzato in aperto ha valutato l'effetto del trattamento con liraglutide a dose fissa (1,2 mg) al momento del ricovero in terapia intensiva in una popolazione di diabetici già noti o con iperglicemia da stress. L'insulina è stata utilizzata, quando necessario, in infusione endovenosa. La liraglutide ha ridotto la frequenza delle ipoglicemie e la variabilità glicemica, senza apportare differenze nella glicemia capillare media. Un ulteriore vantaggio dell'utilizzo dei GLP1-RA nelle unità di terapia intensiva è derivante dall'azione soppressiva sul rilascio di glucagone dalle cellule alfa pancreatiche, in quanto il glucagone sembra essere un fattore chiave nel provocare catabolismo e iperglicemia nei pazienti critici, condizione questa che predispone alla perdita muscolare e che incide negativamente sulla disabilità e mortalità⁽⁵⁹⁾.

Limitazioni all'uso ospedaliero

Gli effetti avversi, per lo più a carico dell'apparato digerente, potrebbero limitarne l'uso in ambito ospedaliero ed in particolare in quei pazienti ricoverati per problematiche gastro-intestinali o sottoposti ad intervento chirurgico⁽⁶⁰⁾.

Un approccio razionale all'impiego di questi farmaci in ambito ospedaliero, dovrebbe prevedere un'at-

tenta valutazione sia dei concomitanti trattamenti farmacologici, in particolare quelle classi di farmaci che possono incidere sulla motilità gastro-intestinale in senso pro-cinetico, lassativo o, al contrario, ipocinetico (in particolare analgesici oppioidi e antipsicotici di prima e seconda generazione), che delle possibili comorbidità e condizioni a carattere acuto, in particolare le patologie a carico del tratto gastro-intestinale, associate a sintomi quali nausea, vomito e stipsi e che potrebbero essere innescate o accentuate dal concomitante uso degli agenti GLP1-RA (Tabella 2). Una menzione particolare meritano le patologie acute del tratto biliare (infiammatoria e ostruttiva) e del pancreas (pancreatite acuta) nonché le condizioni ostruttive e sub-occlusive meccaniche e funzionali del tratto gastro-intestinale che andrebbero considerate delle vere e proprie controindicazioni al trattamento con GLP1-RA per via della prevedibile interferenza fisiopatologica indotta dal meccanismo d'azione sulla motilità gastro-intestinale.

Infine, per le stesse ragioni, particolare cautela andrà osservata nei pazienti recentemente sottoposti a chirurgia addominale e ad anestesia generale, nei quali è frequente osservare nausea, vomito e ridotto svuotamento gastro-intestinale.⁽⁶⁰⁾

Proposte di applicazione clinica nell'utilizzo dei farmaci GLP1-RA in ospedale

Degenza ordinaria

È possibile intraprendere ex novo una terapia con GLP1-RA, ove non sussistano le controindicazioni di cui sopra (Tabella 2), somministrando la dose più bassa che potrà essere aumentata progressiva-

mente fino al raggiungimento del target glicemico, secondo gli intervalli previsti dalla scheda tecnica del prodotto e, comunque, in base alla tollerabilità del paziente. I pazienti già in terapia con GLP1-RA potranno proseguire la somministrazione, a condizione che non si instauri una delle condizioni controindicanti.

Area critica

Non sussistono al momento robuste evidenze sull'impiego di questi agenti in pazienti ricoverati in reparti di emergenza-urgenza o in terapia intensiva, tuttavia è plausibile un impiego dei GLP1-RA in questi setting, sulla scorta di evidenze di un effetto positivo sul controllo dell'iperglicemia e dell'ipercatabolismo stress-indotti⁽⁵⁹⁾.

Reparti COVID-19 area non critica

L'utilizzo di analoghi GLP1 in associazione ad insulina basale è stato preso in considerazione nella pratica clinica, in alternativa al trattamento insulinico basal bolus, in pazienti con iperglicemia non grave, in quanto ha permesso di semplificare l'assistenza con risparmio di risorse umane e di tempo di esposizione degli operatori al virus. Tuttavia, a causa dell'elevato rischio di effetti collaterali gastrointestinali e della mancanza di studi clinici a supporto del loro utilizzo nelle condizioni di malattie acute, essi al momento non hanno una indicazione elettiva⁽⁶¹⁾.

Intervento chirurgico in elezione

Se l'intervento coinvolge l'apparato gastrointestinale, sospendere i GLP1-RA sette giorni prima o 24 ore prima a seconda della durata d'azione, negli altri casi il giorno dell'intervento⁽⁶⁰⁾.

Tabella 2 | Principali condizioni che limitano l'uso di GLP1-RA nel paziente ospedalizzato.

Afezioni infiammatorie ed ostruttive della colecisti e delle vie biliari (es. colecistiti e colangiti acute, calcolosi ostruttiva ed altre ostruzioni delle vie biliari)
Afezioni acute del pancreas (es. pancreatiti acute)
Ostruzioni meccaniche o funzionali del tratto gastro-intestinale (es. gastroparesi, neoplasie ostruttive, Sindrome di Ogilvie)
Malattie infiammatorie acute del tratto gastro-intestinale (es. gastroenteriti acute infettive e non infettive, malattie infiammatorie croniche intestinali in fase di riacutizzazione)
Nausea, vomito, diarrea, stipsi ostinata da altre patologie acute o croniche
Farmaci associati a nausea, vomito e stipsi (es. analgesici oppioidi, antipsicotici, anestetici)
Insufficienza renale pre-terminale e dialisi
Malnutrizione, severa disidratazione e stati cachettici

Esecuzione di indagini radiologiche con mezzo di contrasto

Al momento non vi sono dati disponibili in letteratura riguardo la possibile interferenza di questi agenti con i consueti mezzi di contrasto impiegati in radiologia. I GLP1-RA potrebbero anzi avere un ruolo protettivo renale in corso di somministrazione di mezzo di contrasto, riducendo lo stress ossidativo e la disfunzione vascolare associati alla tossicità da mezzo di contrasto⁽⁶²⁾. Pertanto non si ritiene di dover indicare la sospensione di GLP1-RA prima dell'esecuzione di un'indagine radiologica con mezzo di contrasto.

Prescrizione o ripresa dell'assunzione alla dimissione

La prescrizione dei GLP1-RA in post-dimissione in pazienti con diabete di nuova diagnosi o come esigenza di potenziare la terapia ipoglicemizzante già praticata o, semplicemente, la loro ripresa, non vede particolari indicazioni o controindicazioni, se non quelle da considerare nella consueta prescrizione ambulatoriale.

In conclusione i GLP1-RA rappresentano una classe di farmaci sicuri dal punto di vista del rischio ipoglicemico, con provati vantaggi in termini riduzione degli outcome sfavorevoli cardiovascolari e renali, miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare, semplicità d'uso, con riduzione di tempo per la somministrazione e diminuita necessità di monitoraggio glicemico capillare rispetto alla terapia insulinica basal-bolus. Se solidi trial clinici confermeranno tali dati sulla popolazione ospedalizzata, il loro utilizzo, in assenza di fattori limitanti, potrà rappresentare una buona opportunità.

Inibitori del DPP4

La dipeptidil-peptidasi IV (DPP4) è un enzima ubiquitario che può essere rilevato nell'endotelio di organi diversi e che è misurabile come attività enzimatica circolante nel plasma. L'inibizione dell'enzima DPP4, implicato nella degradazione del GLP1, determina un aumento dei livelli circolanti di GLP1 biologicamente attivo e conseguente incrementato rilascio di insulina in circolo⁽⁶³⁾.

I DPP4-i presentano un'efficacia ipoglicemizzante inferiore ai GLP1-RA e una sostanziale neutralità in

termini di protezione cardiovascolare, ma presentano il vantaggio di essere farmaci ben tollerati in assenza di significative controindicazioni; in particolare non comportano rischio di ipoglicemie per cui rappresentano una classe di farmaci ideale nei soggetti più fragili^(64,65).

Possibili aree di utilizzo in ambito ospedaliero

Nel 2017 veniva pubblicato il primo trial clinico multicentrico, prospettico, randomizzato di non inferiorità, condotto in cinque ospedali negli Stati Uniti, in cui venivano arruolati pazienti di età compresa tra 18 e 80 anni con diabete di tipo 2 e una glicemia random compresa tra 140 e 400 mg/dl, in trattamento con dieta o ipoglicemizzanti orali o insulina ad un dosaggio inferiore a 0.6U/Kg, ricoverati in reparti di medicina generale e chirurgia⁽⁶⁶⁾. I risultati di questa sperimentazione clinica hanno mostrato che il trattamento con sitagliptin più insulina basale è altrettanto efficace e sicura rispetto ai regimi basal-bolus, in pazienti con glicemia non controllata. Inoltre, il trattamento con sitagliptin ed insulina basale era associato ad un minor fabbisogno giornaliero di insulina ed a un minor numero di iniezioni.

Già in precedenza erano stati esaminati i vantaggi della terapia con agenti ad azione incretinica nel miglioramento del controllo glicemico in pazienti ospedalizzati osservando come in soggetti con diabete di recente diagnosi o già noto, in quelli con diabete indotto da stress o con iperglicemia perioperatoria o correlata alla malattia, l'efficacia dei DPP4-i poteva ridurre il fabbisogno di insulina di 20-30 unità, mentre gli agonisti del recettore del GLP1 erano capaci di ridurre la somministrazione di 40 - 60 unità di insulina^(67,68).

Sebbene linee guida oggi raccomandino nei pazienti ricoverati la terapia insulinica per il trattamento dell'iperglicemia, con conseguente elevato livello assistenziale e rischio di ipoglicemie, solide evidenze indicano che, nei pazienti che hanno un fabbisogno insulinico non elevato, la terapia con i DPP4-i da soli o in combinazione con insulina basale, è sicura ed efficace nel mantenere un buon compenso glicemico e con un rischio basso di ipoglicemie. Interessante, a riguardo, la flow chart proposta da Pasquel, Fayfman e Umpierrez che individua il posizionamento dei DPP4-i nell'algoritmo decisionale del trattamento ipoglicemizzante in ospedale⁽⁶⁹⁾, riportata nella figura 1.

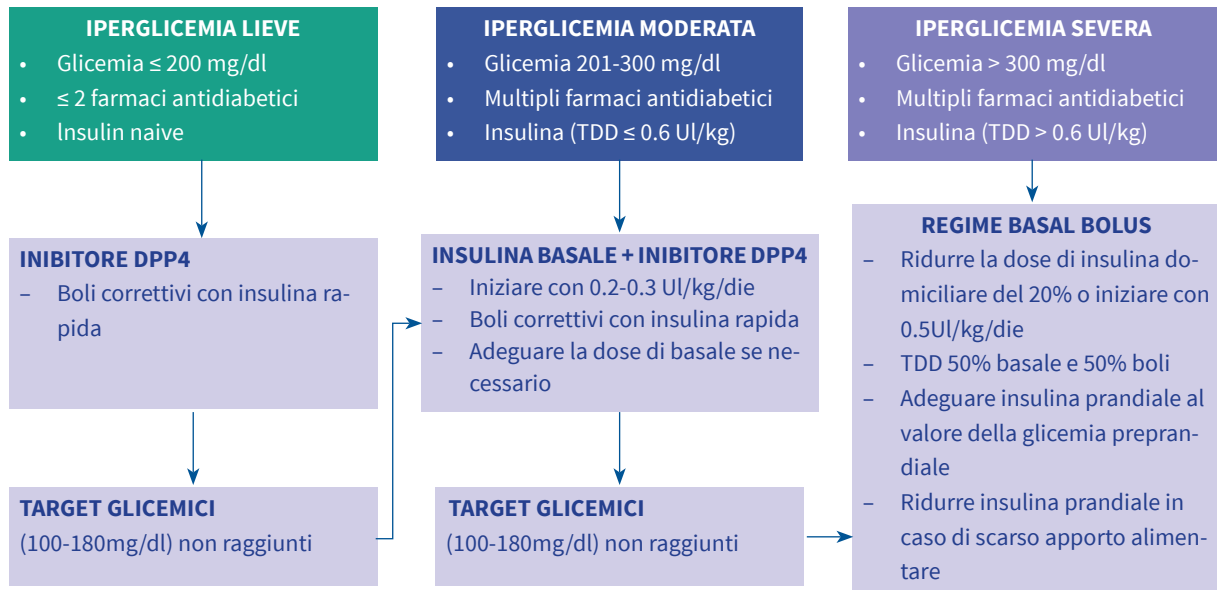


Figura 1 | Trattamento dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato, modificata da⁶⁹.

In coloro che potrebbero necessitare di dosi più elevate di insulina, come i pazienti a più elevato grado di insulinoresistenza (es. grandi obesi, soggetti già in terapia insulinica, in trattamento steroideo) o più compromessi dal punto di vista clinico e/o cardiovascolare, potrebbe essere più indicata una terapia con agonisti del GLP1, anche in combinazione con insulina basale⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾.

Limitazioni all'uso ospedaliero

Sono davvero poche le controindicazioni all'impiego di questa classe di farmaci che rappresenta la categoria di agenti probabilmente più maneggevole dell'armamentario farmacologico ad azione ipoglicemizzante in ospedale. Bisogna segnalare, però, che una revisione sistematica aggiornata di 100 trial clinici ha mostrato un rischio complessivo di insufficienza cardiaca statisticamente più alto, sebbene contenuto, rispetto al placebo⁷⁰. Sulla scorta dei dati attuali, che non imputano tale effetto a tutta la classe, sembra prudente seguire le indicazioni della FDA ed essere cauti nel prescrivere saxagliptin in pazienti con insufficienza cardiaca accertata o ad alto rischio di sviluppare insufficienza cardiaca (storia precedente di insufficienza cardiaca, peptide natriuretico elevato) e considerare l'interruzione di questo farmaco in qualsiasi paziente che sviluppi insufficienza cardiaca.

Proposte di applicazione clinica nell'utilizzo dei farmaci DPP4-i in ospedale

Degenza ordinaria

Nessuna particolare controindicazione all'uso ex novo o alla prosecuzione dei DPP4-i in pazienti con regolare alimentazione e idratazione.

Area critica

Non vi sono al momento evidenze sull'impiego dei DPP4-i in pazienti ricoverati in reparti di medicina, di emergenza-urgenza o in terapia intensiva.

Reparti COVID-19 area non critica

Nei reparti COVID 19 in area non critica l'utilizzo dei DPP4-i potrebbe essere continuato, come suggerito da Pasquel e Umpierrez, considerati l'assenza di effetti collaterali significativi, la neutralità cardiovascolare, la possibilità che, in aggiunta alla insulina basale, possano aiutare ad evitare l'insulina rapida e, infine, l'ipotesi che possano giocare un ruolo nel ridurre le infezioni da COVID-19⁽⁶¹⁾.

Intervento chirurgico in elezione

Sospendere il giorno dell'intervento e riprendere alla ripresa dell'alimentazione per os.

Indagini radiologiche con mezzo di contrasto

Non vi sono dati per dover indicare la sospensione dei DPP4-i prima dell'esecuzione di un'indagine radiologica con mezzo di contrasto.

Prescrizione o ripresa dell'assunzione alla dimissione

Anche per i DPP4-i non vi sono particolari indicazioni o controindicazioni, se non quelle del consueto uso ambulatoriale.

Utilizzo di SGLT2-i, GLP1-RA e DPP4-i nella popolazione anziana

Considerata l'elevata prevalenza della popolazione anziana ricoverata in Ospedale in area non critica si ritiene che l'utilizzo delle tre classi di farmaci possa seguire le indicazioni date per la popolazione in generale, valutandone, comunque, caso per caso l'appropriatezza. Infatti, a fronte degli effetti positivi sicuramente dimostrati dalle tre classi di farmaci anche nella popolazione anziana, bisogna, però, tener presente che gli eventi avversi di GLP1-RA e SGLT2-i sono più frequenti e talvolta più rischiosi nel paziente anziano. In particolare si suggerisce di utilizzare, se indicati, i GLP1-RA in fase iniziale, a dosaggio ridotto per testarne più cautelativamente la tollerabilità e di non usarli in caso di paziente sottopeso o malnutri-

to e di usare gli SGLT2 in assenza di eventi infettivi e stati di disidratazione, particolarmente frequenti negli anziani. Non limitazioni particolari nell'utilizzo dei DPP4-i in questa tipologia di pazienti.

In conclusione seppure le evidenze siano ancora limitate per il loro profilo di sicurezza cardiovascolare e di alta tollerabilità, i DPP4-i possono essere utilizzati singolarmente o in associazione ad insulina basale, in pazienti con iperglicemia lieve o moderata^(7,69). Tuttavia, sono disponibili ancora pochi dati su pazienti ospedalizzati tali da supportare la loro adozione nella pratica clinica di routine. L'uso crescente di questi farmaci nei pazienti ambulatoriali e ulteriori trial clinici in ambito ospedaliero, potrebbero consentire una maggiore diffusione anche nel setting ospedaliero.

Nelle tabelle che seguono vengono sintetizzate le caratteristiche di gliflozine e incretine (Tabella 3) e le proposte di applicazione clinica in caso di utilizzo in ambito ospedaliero (Tabella 4).

Conclusioni

L'iperglicemia è comune nei pazienti ospedalizzati con e senza precedente storia di diabete ed è un marker indipendente di morbilità e mortalità nei malati sia critici che non critici. La tera-

Tabella 3 | Riassunto delle caratteristiche di analoghi GLP1, inibitori DPP4 e inibitori SGLT2*.

Classe farmacologica	Possibili benefici dell'utilizzo intraospedaliero	Principali effetti collaterali	Controindicazioni
GLP1-RA	<ul style="list-style-type: none"> • Effetti favorevoli su outcome cardiovascolari e renali • Semplicità d'uso, con possibilità di somministrazione settimanale • Elevata efficacia ipoglicemizzante • Ridotta necessità di monitoraggio glicemico capillare • Ridotto rischio ipoglicemico 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea, vomito, diarrea, vertigini, astenia, deplezione volumica • Ipoglicemia se in aggiunta a insulina o secretagoghi • Perdita di peso • Reazioni sito iniezione • Colelitiasi 	<ul style="list-style-type: none"> • Storia di ipersensibilità al farmaco • Gravidanza o allattamento • IRC < 30 (exenatide, lixisenatide) • ESDR • Storia personale o familiare di cancro midollare della tiroide o MEN 2
INIBITORI DPP4	<ul style="list-style-type: none"> • Sicurezza cardiovascolare • Elevata tollerabilità anche nei soggetti fragili • Ridotto rischio ipoglicemico 	<ul style="list-style-type: none"> • Artralgie • Ipoglicemia se in aggiunta a insulina o secretagoghi 	<ul style="list-style-type: none"> • Storia di ipersensibilità al farmaco • Gravidanza o allattamento • ESRD (eccetto linagliptin) pancreatite
INIBITORI SGLT2	<ul style="list-style-type: none"> • Effetti favorevoli su outcome cardio-renali • Elevata tollerabilità • Ridotto rischio ipoglicemico 	<ul style="list-style-type: none"> • Chetoacidosi euglicemica • Disidratazione • Infezioni del tratto genito-urinario • Ipotensione arteriosa • Gangrena di Fournier • Fratture ossee (canagliflozin) 	<ul style="list-style-type: none"> • Storia di ipersensibilità al farmaco • Gravidanza o allattamento • In caso di eGFR < 30 ml/min fare riferimento alla RCP delle singole molecole

*Le informazioni sono tratte dalla scheda tecnica e dalla letteratura disponibile su ciascuna classe di farmaci.

Tabella 4 | Indicazioni cliniche che si possono trarre dalle evidenze disponibili nell' utilizzo in ambito ospedaliero di analoghi GLP1, inibitori DPP4 e inibitori SGLT2*.

Classe farmacologica	Chirurgia d'elezione	Ricovero in area medica non critica	Ricovero in area critica (UTIC, UTI)	Indagini con MDC
GLP1-RA	Sospendere se l'intervento coinvolge l'apparato gastrointestinale 7 giorni prima o 24 ore prima a seconda della durata d'azione, negli altri casi il giorno dell'intervento	Sospendere in caso di: - malattie del tratto gastro enterico - malnutrizione o stati cachettici - IRC severa (lixisenatide, exenatide) - dialisi	Sospendere	Proseguire
INIBITORI DPP4	Sospendere il giorno dell'intervento e riprendere alla ripresa dell'alimentazione per os	Sospendere in caso di: - pancreatite acuta - Insufficienza cardiaca (saxagliptin) Rimodulare la dose in caso di IRC moderata severa (eccetto linagliptin)	Sospendere	Proseguire
INIBITORI SGLT2	Sospendere 24/48 ore prima e riprendere alla ripresa dell'alimentazione per os salvo comparsa di controindicazioni	Sospendere in caso di: - ipovolemia e/o ipotensione - ridotta funzione renale - sepsi o stati infiammatori - infezioni del tratto genito urinario - digiuno prolungato	Sospendere	Sospendere il giorno prima se il filtrato glomerulare è inferiore a 60 mg/dl e ricontrollare la creatinina dopo l'esame prima della riassunzione

*Le informazioni sono tratte dalla scheda tecnica e dalla letteratura disponibile su ciascuna classe di farmaci.

pia con le più recenti classi di farmaci disponibili, gliflozine e incretine, ha mostrato efficacia in termini di miglioramento del controllo glicemico a fronte di un basso rischio ipoglicemico. L'utilizzo di questi farmaci può essere associato ad effetti favorevoli sul piano cardiovascolare e metabolico (pressione sanguigna, parametri lipidici, peso corporeo, funzione ventricolare) e può contrastare gli effetti iperglicemici degli ormoni dello stress.

Sono ancora pochi i dati disponibili in letteratura sul loro utilizzo in pazienti ospedalizzati tali da supportarne l'adozione nella pratica clinica di routine. È però suggestivo ipotizzarne un più largo impiego ospedaliero in quanto essi possono ridurre la necessità di insulinoterapia, sempre però tenendo in considerazione i possibili effetti collaterali, che possono controindicarne l'uso su specifiche popolazioni di pazienti ricoverati. In conclusione allo stato attuale è ragionevole proporre di utilizzare nei pazienti non critici:

- i DPP4-i soprattutto nel trattamento dei pazienti anziani e fragili o con insufficienza renale;
- i GLP1-RA nei pazienti in prevenzione secondaria o a alto rischio cardiovascolare;
- gli SGLT2-i nei pazienti con scompenso cardiaco.

Punti chiave

- L'insulina è il principale trattamento ipoglicemizzante in ambito ospedaliero, ma richiede personale sanitario formato e può comportare rischio di ipoglicemia.
- Sono state analizzate in letteratura le possibili indicazioni e limitazioni dell'utilizzo di glicosurici e incretinomimetici in ospedale.
- In area non critica è ragionevole proporre l'utilizzo di DPP4-i soprattutto nei pazienti anziani e fragili o con insufficienza renale, GLP1-RA nei pazienti in prevenzione secondaria o a alto rischio cardiovascolare, SGLT2-i nei pazienti con scompenso cardiaco.

Key points

- Insulin therapy is the main hypoglycemic treatment used in hospital, but it requires trained healthcare personnel and can determine hypoglycemic episodes.
- We reviewed data from the literature on indications and limitations of inpatients use of glycosurics and incretinomimetics.
- In the non-critical area it is reasonable consider the use of DPP4-i in elderly and frail patients or with chronic kidney disease, GLP1-RA in patients in secondary prevention or at high cardiovascular risk, SGLT2-i in patients with heart failure.

È peraltro auspicabile che, previa consulenza diabetologica già prima della dimissione, se appropriato, venga avviato il trattamento con tali farmaci al fine di ottimizzare le risorse e garantire un adeguato percorso assistenziale ospedale-territorio e di continuità terapeutica secondo le più recenti evidenze scientifiche e di buona pratica clinica.

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. Dhatariya K, Mustafa OG, Rayman G. Safe care for people with diabetes in hospital. *Clin Med (Lond)* 20: 21–27, 2020.
3. Beltramello G, Manicardi V, Trevisan R, Trialogue. La gestione dell'iperglicemia in area medica. Istruzioni per l'uso: Documento condiviso di Associazione Medici Diabetologi (AMD), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) e Società Italiana di Diabetologia (SID), *Italian Journal of Medicine* 6: 123-132, 2012.
4. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018 <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>, accesso del 24 agosto 2022.
5. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—ADA 2022, *Diabetes Care* 45(Suppl. 1):S244–S253, 2022.
6. Sinclair AJ, Dashora U, George S, Dhatariya K; JBDS-IP Writing Group. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (JBDS-IP) Clinical Guideline Inpatient care of the frail older adult with diabetes: an Executive Summary. *Diabet Med* 37:1981-1991, 2020.
7. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9:174-188, 2021.
8. Chilton RJ. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 22:16-29, 2020.
9. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:776-785, 2019.
10. Gentile S per il Gruppo Intersocietario AMD-OSDI sulle tecniche Iniettive. Documento di Consenso su Gestione e Utilizzo dei Sistemi iniettivi dell'Insulina in Ospedale. *Il Giornale di AMD* 18 (2S): 4-20, 2015).
11. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther*. 5:355-66, 2014 - Erratum in: *Diabetes Ther* 2015 Mar; 6:95, 2015.
12. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381:1995-2008, 2019.
13. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 383:1413-1424, 2020.
14. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 385:1451-1461, 2021.
15. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* doi: 10.1056/NEJMoa2206286. Epub ahead of print. PMID: 36027570, 2022.
16. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 380:2295-2306, 2019.
17. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 383:1436-1446, 2020.
18. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant* 37:1317-1329, 2022.
19. Kashiwagi A, Araki S, Maegawa H. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors represent a paradigm shift in the prevention of heart failure in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig* 12:6-20, 2021.
20. Zou H, Zhou B, Xu G. SGLT2 inhibitors: a novel choice for the combination therapy in diabetic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol*. 16:65, 2017 Erratum in: *Cardiovasc Diabetol* 17:38, 2018.
21. Koufakis T, Mustafa OG, Ajjan RA, Garcia-Moll X, et al. The use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the inpatient setting: Is the risk worth taking? *J Clin Pharm Ther* 45:883-891, 2020.
22. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, Swart HP, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 22:713-722, 2020.
23. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, Angermann CE, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail* 23:826-834, 2021.
24. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature Medicine* 28: 568–574, 2022.
25. Dapagliflozin and Effect on Cardiovascular Events in Acute Heart Failure - Thrombolysis in Myocardial Infarction 68 (DAPA ACT HF-TIMI 68). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04363697>, 2021, accesso 24 agosto 2022.
26. Cox ZL, Collins SP, Aaron M, Hernandez GA, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J* 232:116-124, 2021.
27. Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y, Mozawa K, et al. EMBODY trial investigators. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. *Cardiovasc Diabetol* 19:148, 2020.
28. Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt NJ, Pferschy PN, et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial, Europe-

- an Heart Journal ehac494, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac494>, 2022.
29. Bailey CJ, Day C, Bellary S. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep* 22:39-52, 2022.
 30. Gomez-Peralta F, Abreu C, Lecube A, Bellido D, et al. Practical Approach to Initiating SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 8:953-962, 2017.
 31. Mazer CD, Arnaout A, Connelly KA, Gilbert JD, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and type 2 diabetes: clinical pearls for in-hospital initiation, in-hospital management, and postdischarge. *Curr Opin Cardiol* 35:178-186, 2020.
 32. Levine JA, Karam SL, Aleppo G. SGLT2-i in the Hospital Setting: Diabetic Ketoacidosis and Other Benefits and Concerns. *Curr Diab Rep* 17:54, 2017.
 33. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther* 38:2654-2664, 2016.
 34. 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.
 35. Szalat A, Perlman A, Muszkat M, Khamaisi M, et al. Can SGLT2 Inhibitors Cause Acute Renal Failure? Plausible Role for Altered Glomerular Hemodynamics and Medullary Hypoxia. *Drug Saf* 41:239-252, 2018.
 36. Liu J, Li L, Li S, Jia P, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 7:2824, 2017.
 37. Kosiborod MN, Esterline R, Furtado RHM, Oscarsson J et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9:586-594, 2021.
 38. Milder DA, Milder TY, Kam PCA. Sodium-glucose co-transporter type-2 inhibitors: pharmacology and peri-operative considerations. *Anaesthesia* 73:1008-1018, 2018.
 39. Iqbal QZ, Mishiyev D, Zia Z, Rugiero RA et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Use PostBariatric Surgery: A Brief Review of the Literature. *Cureus* 2020 12: e10878, 2020.
 40. Heyman SN, Khamaisi M, Rosen S, Rosenberger C et al. Potential Hypoxic Renal Injury in Patients With Diabetes on SGLT2 Inhibitors: Caution Regarding Concomitant Use of NSAIDs and Iodinated Contrast Media. *Diabetes Care* 40:e40-e41, 2017.
 41. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 132:2131-2157, 2007.
 42. Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol Ther* 113:546-93, 2007.
 43. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, et al. EXSCEL Study Group. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6:105-113, 2018.
 44. Fushimi N, Shibuya T, Yoshida Y, Ito S, et al. Dulaglutide-combined basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in non-critical hospitalized patients. *J Diabetes Investig* 11:125-131, 2020.
 45. Fayman M, Galindo RJ, Rubin DJ, Mize DL et al. A Randomized Controlled Trial on the Safety and Efficacy of Exenatide Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 42:450-456, 2019.
 46. Mustafa OG, Whyte MB. The use of GLP-1 receptor agonists in hospitalised patients: An untapped potential. *Diabetes Metab Res Rev* 35:e3191, 2019.
 47. Ntaios G, Egli M, Faouzi M, Michel P. J-shaped association between serum glucose and functional outcome in acute ischemic stroke. *Stroke* 41:2366-2370, 2010.
 48. Darsalia V, Mansouri S, Ortsäter H, Olverling , et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation reduces ischaemic brain damage following stroke in type 2 diabetic rats. *Clin Sci (Lond)*. 122:473-483, 2012.
 49. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 26:57-65, 1995.
 50. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, Bolz SS et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 117:2340-2350, 2008.
 51. Ceriello A, Novials A, Ortega E, Canivell S et al. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 36:2346-2350, 2013.
 52. Gejl M, Lerche S, Mengel A, Møller N et al. Influence of GLP-1 on myocardial glucose metabolism in healthy men during normo- or hypoglycemia. *PLoS ONE* 9:e83758, 2014.
 53. Gejl M, Søndergaard HM, Stecher C, Bibby BM et al. Exenatide alters myocardial glucose transport and uptake depending on insulin resistance and increases myocardial blood flow in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E1165-E1169, 2012.
 54. Hansen J, Brock B, Bøtker HE, Gjedde A et al. Impact of glucagon-like peptide-1 on myocardial glucose metabolism revisited. *Rev Endocr Metab Disord* 15:219-231, 2014.
 55. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 10 (Suppl 2):21-33, 2004.
 56. Sokos GG, Bolukoglu H, German J, Hentosz t et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 100:824-829, 2007.
 57. Hulst AH, Visscher MJ, Godfried MB, Thiel B et al. Study protocol of the randomised placebo-controlled GLOBE trial: GLP-1 for bridging of hyperglycaemia during cardiac surgery. *BMJ Open* 8: e022189, 2018.
 58. Verma V, Kotwal N, Upreti V, , Nakra M et al. Liraglutide as an alternative to insulin for glycemic control in intensive care unit: a randomized, open-label, clinical study. *Indian J Crit Care Med* 21:568-572, 2017.

59. Harp JB, Yancopoulos GD, Gromada J. Glucagon orchestrates stress-induced hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 18:648-653, 2016.
60. Galiatsatos P, Gibson BR, Rabiee A, Carlson O et al. The glucoregulatory benefits of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide infusion during intensive insulin therapy in critically ill surgical patients: a pilot study. *Crit Care Med* 42:638-645, 2014.
61. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Individualizing Inpatient Diabetes Management during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Diabetes Sci Technol* 14:705-707, 2020.
62. Hussien NI, Sorour SM, El-Kerdasy HI, Abdelrahman BA. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist Exendin-4, ameliorates contrast-induced nephropathy through suppression of oxidative stress, vascular dysfunction and apoptosis independent of glycaemia. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 45:808-818, 2018.
63. Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:479-86. 2009.
64. Schott G, Martinez YV, Ediriweera de Silva RE, Renom-Guiteras A et al. Effectiveness and safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the management of type 2 diabetes in older adults: a systematic review and development of recommendations to reduce inappropriate prescribing. *BMC Geriatr* 17(Suppl 1):226, 2017.
65. Bethel MA, Engel SS, Green JB, Huang Z et al. TECOS Study Group. Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Care* 40:494-510, 2017.
66. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:125-133, 2017.
67. Schwartz S, DeFronzo RA. Is incretin-based therapy ready for the care of hospitalized patients with type 2 diabetes? The time has come for GLP-1 receptor agonists!. *Diabetes Care* 36: 2107-11, 2013.
68. Schwartz SS, DeFronzo RA, Umpierrez GE. Practical implementation of incretin-based therapy in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med* 127:251-7, 2015.
69. Fayfman M, Umpierrez GE. Debate on Insulin vs Non-insulin Use in the Hospital Setting-Is It Time to Revise the Guidelines for the Management of Inpatient Diabetes? *Curr Diab Rep* 19:65, 2019.
70. Verma S, Goldenberg RM, Bhatt DL, Farkouh ME, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open* 5:E152-E177, 2017.