

## OBESITÀ E SARS-CoV-2: ASSOCIAZIONE PERICOLOSA PER LO SVILUPPO DI GRAVI FORME DI COVID-19

**Coordinatore**

Vincenzo Toscano

**Editors**

Marco Caputo & Renato Cozzi

Prima della pandemia da influenza A(H1N1), nel 2009, l'obesità non era considerata un fattore di rischio per forme severe di influenza. Una metanalisi ha tuttavia dimostrato che l'obesità aumentava significativamente il rischio di decesso e di complicanze gravi per l'influenza A(H1N1) (1).

In uno studio successivo condotto in Canada su 82545 pazienti di età compresa tra 18 e 64 anni, in un periodo che comprendeva 12 stagioni di influenza (1996-2008), si osservava una maggiore incidenza di ospedalizzazione per infezione delle vie respiratorie nei pazienti obesi, con *odds ratio* (OR) di 1.45 nei pazienti con obesità di I grado e di 2.12 per i gradi II e III. Questi ultimi, inoltre, avevano una maggiore probabilità di essere ricoverati nei reparti di terapia intensiva (OR 3.23) (2). Gli autori concludevano che i soggetti obesi, con o senza patologie croniche, sono a rischio aumentato di ospedalizzazione per infezioni delle vie respiratorie durante il periodo dell'influenza.

### OBESITÀ E COVID-19

Recenti dati hanno dimostrato che l'obesità è un importante fattore di rischio anche nei pazienti affetti da COVID-19.

Uno studio condotto a New York su 3615 pazienti positivi per SARS-CoV 2 ricoverati per sintomi respiratori acuti, ha dimostrato che l'obesità costituisce un **fattore di rischio per ricovero ospedaliero e necessità di terapia intensiva** nei pazienti di età < 60 anni (3).

Una pubblicazione (ancora non sottoposta a *peer review*) proveniente da un ospedale di New York giungeva a simili conclusioni: dopo l'età avanzata ( $\geq 75$  anni OR 66.8; 65-74 anni OR 10.9), l'obesità **grave (BMI > 40)** aveva **l'associazione più forte con l'ospedalizzazione per COVID-19, aumentandone il rischio di più di sei volte** (4).

Uno studio francese condotto in pazienti ricoverati in terapia intensiva (5) ha mostrato che:

- i pazienti ricoverati per patologia respiratoria acuta da SARS-CoV 2 avevano una prevalenza di obesità significativamente maggiore rispetto ai controlli non SARS-CoV 2 (47.6% vs 25.2%,  $p < 0.001$ );
- la gravità della malattia aumentava all'aumentare del BMI;
- i pazienti con **BMI > 35** avevano un **rischio di ventilazione meccanica aumentato di più di 7 volte** (OR 7.36,  $p = 0.021$ ) rispetto ai pazienti con BMI < 25, anche dopo aggiustamento per età, diabete e ipertensione.

### Perché l'obesità peggiora la prognosi del COVID-19?

L'**obesità grave** è spesso associata a **deficit ventilatorio misto, restrittivo e ostruttivo**, che può rendere più grave l'insufficienza respiratoria determinata dalla polmonite virale, ma che non sembra giustificare la gravità dei quadri che spesso si osservano nei pazienti affetti da COVID-19. L'obesità, infatti, soprattutto se grave, è associata a **infiammazione cronica** di basso grado, che determina **aumento del rischio di complicanze tromboemboliche**.

I colleghi francesi ritengono che l'infiammazione sia responsabile dell'aumento della severità della malattia osservato con l'obesità nel COVID-19: studi autoptici hanno dimostrato depositi di fibrina nel micro-circolo polmonare, che bloccano il passaggio dell'ossigeno attraverso il sangue. Questo può aiutare a spiegare perché la ventilazione meccanica sia meno efficace in questi pazienti.

Anche altri hanno osservato che l'obesità è una riconosciuta condizione pro-infiammatoria. I loro dati mostrano l'importanza dei marcatori di infiammazione per distinguere l'evoluzione della malattia in critica e non critica. Tra questi la precoce elevazione di PCR e D-dimero ha mostrato l'associazione più forte con la ventilazione meccanica e/o la mortalità.

### Alterazioni infiammatorie e pro-coagulative indotte dall'obesità

I soggetti obesi hanno livelli aumentati di leptina (adipochina pro-infiammatoria) e diminuiti di adiponectina (adipochina anti-infiammatoria). In condizioni di base i pazienti obesi hanno **aumentate concentrazioni di citochine pro-infiammatorie**, quali TNF-alfa, MCP-1 e IL-6, prodotte principalmente dal tessuto adiposo viscerale e sottocutaneo, che determinano un deficit dell'immunità innata; in corso di infezione si osserva ridotta



Carmela Coccaro<sup>1</sup> ([carmelacoccaro@yahoo.it](mailto:carmelacoccaro@yahoo.it)) & Marco Chianelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Libero-professionista, Roma

<sup>2</sup>UOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale Regina Apostolorum, Albano (RM)

attivazione macrofagica e produzione alterata di citochine. In questi pazienti esistono anche alterazioni dei linfociti B e T, che determinano un'aumentata suscettibilità alle infezioni virali e ritardo nella guarigione. Va considerata, inoltre, la ridotta attività fisica tipica dei pazienti obesi, che produce simili alterazioni del sistema immunitario.

Tali alterazioni, in corso di obesità, non hanno effetti solo locali, ma si accompagnano a un aumento delle concentrazioni sieriche di proteine della fase acuta, determinando un'**infiammazione cronica di basso grado**. In particolare, alte concentrazioni di IL-6 e PCR sono significativamente associate a sviluppo di sindrome coronarica acuta, infarto miocardico, scompenso cardiaco, *ictus* e arteriopatia periferica, in relazione alle molteplici azioni su piastrine, endotelio e sistema della coagulazione (6-7).

### **Alterazioni infiammatorie e pro-coagulative indotte dal SARS-CoV 2**

COVID-19 può predisporre a patologia trombo-embolica arteriosa e anche venosa, a causa di attivazione della coagulazione determinata da intensa infiammazione, attivazione delle piastrine, disfunzione endoteliale e stasi venosa determinata da immobilità.

È importante misurare i marcatori di tali fenomeni per migliorare la nostra comprensione della patogenesi della patologia trombo-embolica in questi pazienti. Anche i parametri coagulativi, inoltre, sono indicatori importanti della severità della malattia e possono variare da lieve elevazione del D-dimero e modesto prolungamento dei test di coagulazione fino alla coagulazione intra-vasale disseminata (8). Numerosi studi hanno dimostrato in questi pazienti piastrinopenia, aumento del D-dimero, prolungamento del tempo di protrombina e dell'INR, ridotti tempi di aPTT.

L'infezione da SARS-CoV 2 si associa a un'intensa infiltrazione alveolare di cellule infiammatorie, insieme a un'elevata produzione sistemica di citochine. Numerosi studi hanno riportato l'esistenza di una coagulopatia associata al COVID-19: elevati livelli di D-dimero sono un fattore di rischio indipendente di prognosi negativa. Anche studi autoptici hanno evidenziato notevoli alterazioni patologiche, che coinvolgono in particolare la micro-circolazione polmonare, inclusi micro-trombi disseminati e necrosi emorragica. Forme severe di COVID-19, inoltre, sembrano associate anche con aumentato rischio di sviluppare trombosi venosa profonda ed embolia polmonare (9).

Questi fattori, unitamente ad altri, possono aiutare a spiegare i risultati attuali e sottolineano l'importanza di uno stretto monitoraggio dei pazienti obesi affetti da COVID-19.

### **CONCLUSIONI**

L'obesità è un fattore di rischio per lo sviluppo di forme severe di polmonite virale: determina un aumento di mortalità, complicanze, necessità di ventilazione e ricorso alla terapia intensiva. Questo è vero per tutte le forme di polmonite virale, ma l'effetto dell'obesità sul COVID-19 è sicuramente maggiore rispetto a quello osservato con i virus influenzali. Probabilmente questo dipende dalla capacità di indurre alterazioni infiammatorie e pro-coagulative particolarmente intense e che vengono amplificate dalle alterazioni, del tutto simili, osservate nell'obesità.

I pazienti con obesità dovrebbero evitare in ogni modo di contagiarsi con SARS-CoV 2, mettendo in atto tutte le misure preventive nel corso della presente pandemia. **È importante che le persone obese eseguano attività fisica regolarmente, come misura preventiva per migliorare le difese immunitarie contro le infezioni virali.**

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Sun Y, et al. Weight and prognosis for influenza A(H1N1)pdm09 infection during the pandemic period between 2009 and 2011: a systematic review of observational studies with meta-analysis. *Infect Dis (Lond)* [2016, 48: 813-22](#).
2. Kwong JC, et al. Obesity and respiratory hospitalizations during influenza seasons in Ontario, Canada: a cohort study. *Clin Infect Dis* [2011, 53: 413-21](#).
3. Lighter J, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis* [2020, DOI: 10.1093/cid/ciaa415](#).
4. Petrilli CM, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *MedRxiv* [DOI: org/10.1101/2020.04.08.20057794](#).

5. Simonnet A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* [2020, DOI: 10.1002/oby.22831](#).
6. Luzi L, et al. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol* [2020, 57: 759-64](#).
7. Bambace C, et al. Obesità, tessuto adiposo e infiammazione. *Biochimica Clinica* [2011, 35: 275](#).
8. Bickdeli B, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Amer Coll Cardiol* [2020, DOI: org/10.1016/j.jacc.2020.04.031](#).
9. Cannegieter SC, et al. COVID-19 associated coagulopathy and thromboembolic disease: Commentary on an interim expert guidance. *Res Pract Thromb Haemost* [2020, DOI: 10.1002/rth2.12350](#).