

PEGGIORAMENTO DEL CONTROLLO GLICO-METABOLICO DOPO INFEZIONE SARS-COV-2

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

INTRODUZIONE

Il diabete mellito (DM) è una delle principali comorbidità associate a COVID-19 e studi preliminari hanno evidenziato un'elevata prevalenza di iperglicemia nei pazienti affetti da tale patologia. Analoghe evidenze erano state precedentemente riportate nei pazienti affetti da SARS-CoV-1, che presentavano livelli più elevati di glicemia a digiuno rispetto a quelli affetti da polmonite non correlata a SARS-CoV-1.

Ancora limitate sono le evidenze di un danno diretto o indiretto di SARS-CoV-2 sulla funzione β -cellulare. È teoricamente possibile che SARS-CoV-2 possa localizzarsi a livello del pancreas endocrino; inoltre sia a livello del pancreas endocrino che esocrino è stato rilevato l'mRNA dell'ACE-2 (*angiotensin converting enzyme 2*), il principale recettore del virus. Studi recenti hanno dimostrato come la β -cellula pancreatica sia altamente permissiva all'ingresso di SARS-CoV-2 attraverso l'ACE-2. Inoltre, SARS-Cov-2 stimola la cosiddetta tempesta citochinica, provocando un ambiente pro-infiammatorio, che sembrerebbe avere un ruolo importante nell'incremento dell'insulino-resistenza (IR) e dell'iperstimolazione β -cellulare, le quali a loro volta potrebbero determinare alterata funzione della β -cellula e morte della stessa.

LO STUDIO (1)

Scopo

Valutare se alterazioni dello stato glicemico, dell'IR e della funzione β -cellulare fossero associate a COVID-19 nei pazienti senza storia pregressa di DM ("neo COVID-19") e se tali alterazioni fossero ancora presenti in pazienti guariti da COVID-19 ("post COVID-19").

Pazienti valutati

551 pazienti ricoverati consecutivamente per COVID-19 tra febbraio e maggio del 2020 presso l'ASST Fatebenefratelli-Sacco di Milano:

- 151 pazienti (27%) risultavano già affetti da DM di tipo 2 (T2D) (86 manifesto e 65 misconosciuto e diagnosticato all'accesso in reparto);
- il 27% (147/551) era euglicemico;
- il restante 46% (253/551) ha presentato durante il ricovero un quadro di iperglicemia (glicemia compresa tra 100 e 199 mg/dL o due valori > 100 ma < 126 mg/dL). Nei 6 mesi successivi:
 - nel 35% è stata osservata iperglicemia persistente;
 - è stata posta diagnosi di DM manifesto in quasi il 2%;
 - nel rimanente 63% si è avuta normalizzazione del quadro glicemico.

Tasso di iperglicemia

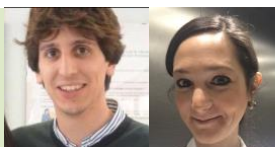
I livelli di **HbA1c** non differivano tra pazienti normoglicemici e con iperglicemia, a conferma della recente insorgenza dell'iperglicemia.

Rispetto ai pazienti normoglicemici, nei pazienti affetti da diabete o con diagnosi recente è stata evidenziata un'aumentata **mortalità** ($p = 0.009$).

Rispetto ai normoglicemici, i pazienti con **iperglicemia di nuovo riscontro** hanno richiesto un ricovero più prolungato ($p = 0.04$) e maggiore assistenza: richiesta d'ossigeno ($p = 0.0001$) e ventilazione assistita ($p = 0.02$), senza differenze rispetto alla richiesta di terapia intensiva ($p = 0.1$).

Nei **diabetici noti**, si è osservata maggiore durata del ricovero e peggiori parametri clinici e respiratori se comparati con gli altri due gruppi.

In base a questi dati, **COVID-19 si associa a nuova insorgenza di iperglicemia, può predisporre a persistenza dello stato iperglicemico, peggior esito clinico, prolungata ospedalizzazione**, con maggiore richiesta di ossigeno e ventilazione a pressione positiva.



Emanuele Spreafico¹ (spreafico.e@gmail.com) & Eleonora Bianconi²
(eleonora_88@hotmail.com)

¹SSD Endocrinologia e Diabetologia, ASST di Monza – PO di Desio e Poliambulatorio di Muggiò

²Università degli Studi dell'Insubria, Policlinico di Monza

Monitoraggio continuo della glicemia (CGM)

Un'ulteriore valutazione è stata fatta mediante l'utilizzo di un sistema di CGM professionale su 10 pazienti normoglicemici con neo COVID-19, 10 pazienti normoglicemici post COVID-19, 15 controlli sani e 10 pazienti con T2D.

Nei pazienti normoglicemici il COVID-19 si è associato a un'alterazione complessiva del profilo glicemico rispetto ai controlli sani: più lunga durata dello stato iperglicemico ($p = 0.0053$), glicemia post-prandiale media a un'ora dal pasto più elevata ($p = 0.031$) e maggiore variabilità glicemica ($p = 0.0025$).

L'alterazione del compenso glicemico persisteva anche in alcuni dei pazienti post COVID-19: confrontati con i controlli sani, la media delle glicemie a 2 ore dal pasto (ma non a 1 ora) era più elevata ($p = 0.0219$), erano maggiori la durata dell'iperglicemia ($p = 0.0418$) e la glicemia media ($p = 0.0031$), il limite glicemico inferiore era più alto ($p = 0.0015$), mentre non vi erano differenze in termini di variabilità glicemica.

Questo suggerisce quindi che il **COVID-19 alteri il metabolismo glicemico**, anche se in misura minore rispetto ai pazienti con T2D, e che queste **alterazioni persistano anche dopo la guarigione**.

Insulina e β -cellula

In un sottogruppo dei pazienti valutati con CGM è stata effettuata una valutazione ormonale, sia basale che dopo stimolo con arginina.

I pazienti affetti da COVID-19 hanno mostrato un profilo ormonale simile a quello dei pazienti con T2D. Rispetto ai soggetti sani, i pazienti affetti da COVID-19 o guariti presentavano livelli maggiori di insulina a digiuno, pro-insulina, C-peptide, HOMA-B, HOMA-IR, sia basali che dopo stimolo, a dimostrazione che **COVID-19 determina IR persistente anche dopo la guarigione**.

Assetto citochinico

Infine, sempre nei pazienti CGM, è stato valutato anche l'assetto infiammatorio mediante il dosaggio di numerose citochine e molecole coinvolte nella cascata infiammatoria.

Rispetto ai controlli sani, sono stati rilevati valori più elevati di 10/17 analiti valutati nei pazienti con neo COVID-19 e anche nei pazienti post COVID-19; una simile alterazione citochinica è stata riscontrata anche nel T2D. In sostanza, l'assetto infiammatorio è risultato maggiormente stimolato nei pazienti affetti o guariti dalla COVID-19 e questo correlava con l'HOMA-IR, a confermare l'**eziopatogenesi infiammatoria dell'IR indotta da SARS-CoV-2**.

CONCLUSIONI

Questo studio ha confermato l'aumentata incidenza di iperglicemia, IR e iperstimolazione β -cellulare nei pazienti affetti da COVID-19 senza pregressa storia di diabete o iperglicemia.

Oltre alle già note complicanze neurologiche, cardio-vascolari e renali, quindi, **questa malattia comporta anche un'alterazione delle vie di segnale insulinico e della funzione β -cellulare**. La causa di questa alterazione sembra principalmente infiammatoria, con un coinvolgimento importante ma non esclusivo dell'interleuchina-6. A lungo termine questo quadro può portare all'esaurimento della β -cellula e quindi al peggioramento dello stato iperglicemico per gluco-tossicità e iperstimolazione β -cellulare.

Il **punto di forza** di questo studio è la numerosità del campione iniziale, che ha permesso di identificare un numero sorprendentemente elevato di pazienti con iperglicemia correlata a COVID-19; questo è sicuramente importante, considerata anche l'aumentata mortalità di questo tipo di pazienti. Interessante, inoltre, è l'evidenza che le alterazioni glicemiche possono persistere anche a distanza di mesi dalla guarigione del COVID-19. Sicuramente suggestiva, ma per stessa ammissione degli autori limitata dalla numerosità del campione, è la valutazione dell'andamento glicemico tramite CGM e soprattutto l'analisi dell'assetto infiammatorio e la correlazione con l'IR.

Sono doverose ulteriori analisi su un campione più ampio di pazienti per confermare tali dati e valutare con maggiore precisione le sequele e complicanze cliniche a lungo termine.

Bibliografia

1. Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. Nat Metab [2021, 3: 774–85](#).