

## COVID-19 E DIABETE MELLITO

Il diabete mellito (DM) rappresenta una delle principali comorbilità associate a peggior prognosi nei pazienti con COVID-19 (1,2). Sebbene i pazienti con DM non siano di per sé maggiormente esposti al rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2, una volta contratta l'infezione sono a rischio più elevato di ospedalizzazione, accesso a terapia intensiva (HR 1.96) e morte (HR 2.78) a causa di un decorso clinico particolarmente severo (3).

In uno studio pubblicato su *Endocrine* (4) gli autori hanno esaminato i **potenziali meccanismi** chiamati in causa **per spiegare la prognosi peggiore di COVID-19 nei pazienti con DM**.

Iperglicemia ed elevata variabilità glicemica sono generalmente associati a peggior prognosi in corso di infezioni. Nel caso specifico, i pazienti ospedalizzati per COVID-19 che ottengono un miglior controllo glicemico (glicemia 70-180 mg/dL) hanno un rischio inferiore di progressione verso *distress* respiratorio, danno renale e miocardico o morte, rispetto a coloro che non raggiungono un buon controllo glicemico (glicemia > 180 mg/dL). Questi ultimi mostrano ridotta attività di macrofagi, neutrofili e cellule *natural killer* in risposta ad agenti infettivi, direttamente correlata con i livelli di glicemia a digiuno e post-prandiale e di HbA1c. Inoltre, rispetto ai pazienti normo-glicemici, i pazienti con DM hanno minori livelli di interleukina (IL)-10 e livelli più elevati di IL-6 e TNF- $\alpha$ , che generano una bassa reattività. Tutte queste alterazioni immunologiche associate a DM generano una **bassa reattività del sistema immune innato** nei confronti di un agente infettivo e una conseguente **sovra-stimolazione del sistema immune adattativo**, che predispone a iper-infiammazione e disfunzione citochinica. Tali alterazioni appaiono reversibili una volta ripristinato e mantenuto un buon controllo glicemico.

ACE2 è una carbossi-peptidasi ubiquitaria, sia solubile che trans-membrana, riccamente espressa a livello delle vie respiratorie, polmonare, intestinale, cerebrale e renale, coinvolta nel processo di internalizzazione di SARS-CoV-2 a livello cellulare. Considerato che i livelli di **espressione di ACE2** aumentano in presenza di patologie croniche come il DM, è possibile che i pazienti diabetici siano maggiormente suscettibili all'ingresso di SARS-CoV-2 a livello cellulare. Il paziente con DM è spesso affetto da **altre patologie croniche concomitanti** (ipertensione arteriosa, sovrappeso-obesità, patologie cardio-vascolari), rientrando quindi tra le categorie di pazienti a più alto profilo di rischio, come evidenziato dall'indagine epidemiologica condotta dall'Istituto Superiore di Sanità in pazienti deceduti positivi alla ricerca di SARS-CoV-2. In particolare, l'**obesità** è risultata uno dei più importanti fattori prognostici. Anche tra i soggetti giovani, l'indice di massa corporea è predittivo della gravità del quadro clinico (specialmente respiratorio), specie quando > 35 kg/m<sup>2</sup>, con rischio di ospedalizzazione raddoppiato (OR 1.8) e accesso in terapia intensiva più che triplicato (OR 3.6). Accanto a un alto profilo di rischio cardio-vascolare (CV), il paziente obeso presenta spesso anche un *background* respiratorio fortemente alterato. L'obesità viscerale si associa, inoltre, a uno stato di flogosi generalizzata, alla base della patogenesi di alterazioni cardio-metaboliche tipiche della sindrome metabolica. I pazienti obesi di sesso maschile spesso presentano una forma di **ipogonadismo secondario di tipo funzionale**, probabilmente correlata a una maggiore espressione/attività dell'aromatasi a livello del tessuto adiposo, che contribuisce ad aumentare il rischio trombo-embolico (5). Infine, un regime dietetico scorretto, caratterizzato da eccessivo apporto di carboidrati e grassi saturi, accanto a un insufficiente consumo di fibre e micro-nutrienti, influisce negativamente sulla composizione del **microbioma intestinale**, con conseguente deplezione delle funzioni immunologiche.

Riguardo all'impatto di **terapie croniche concomitanti** al momento della diagnosi di COVID-19, non ci sono ancora dati sufficientemente solidi per stabilire con certezza se possono rendersi responsabili di effetti avversi o protettivi. Tra le varie possibili combinazioni di agenti anti-diabetici orali o iniettivi, DPP-IV inibitori e agonisti GLP-1 potrebbero modulare la risposta immune nei confronti di agenti virali o esercitare effetti protettivi a livello delle mucose respiratorie e polmonare. Non sono ancora disponibili dati consistenti per trarre conclusioni relativamente alla sicurezza di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina 2 e statine, che rientrano tra le classi di farmaci più prescritte nei pazienti con DM.



### Conclusioni

Il DM rappresenta un fattore di rischio certo per una peggiore progressione di COVID-19, una volta contratta l'infezione. I meccanismi fisiopatologici alla base di questo eccesso di rischio richiedono ulteriori approfondimenti. **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 DM giocano un ruolo favorevole sotto il profilo prognostico.** Alla luce delle misure di contenimento a contrasto della diffusione di SARS-CoV-2, che hanno inevitabilmente ridotto l'offerta sanitaria a queste persone, si rendono necessari, pertanto, il potenziamento dei servizi ambulatoriali specialistici, l'implementazione dei servizi di tele-medicina da destinare alla gestione di casi clinici che non necessariamente richiedano la valutazione in presenza e il potenziamento della connessione territorio-ospedale.

### Bibliografia

1. Li G, Deng Q, Feng J, et al. Clinical characteristics of diabetic patients with COVID-19. J Diabetes Res [2020, 2020: 1652403](#).
2. Barrera FJ, Shekhar S, Wurth R, et al. Prevalence of diabetes and hypertension and their associated risks for poor outcomes in Covid-19 Patients. J Endocr Soc [2020, 4: bvaa102](#).
3. de Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, et al. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. Diabetol Metab Syndr [2020, 12: 75](#).
4. Lisco G, De Tullio A, Giagulli VA, et al. Hypothesized mechanisms explaining poor prognosis in type 2 diabetes patients with COVID-19: a review. Endocrine [2020, DOI: 10.1007/s12020-020-02444-9](#).
5. Giagulli VA, Guastamacchia E, Magrone T, et al. Worse progression of COVID-19 in men: is testosterone a key factor? Andrology [2020, DOI: 10.1111/andr.12836](#).