UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

CORRELAZIONE TRA I COMPONENTI DELLA SINDROME METABOLICA E SEVERITA' DEL COVID-19

Relatore Chiar.mo
Prof. Gianluca Svegliati Baroni

Tesi di Laurea di
Alessia Boldrini

A.A. 2019/2020

INDICE

1.INTRODUZIONE ……...pag. 1

1.1 COVID-19, LA MALATTIA DA NUOVO CORONAVIRUS……... pag. 1

1.1.1 SARS-CoV-2……..pag. 2

1.1.2 Epidemiologia…….pag. 5

1.1.3 Il contagio e la malattia……...pag. 7

1.1.4 Diagnosi……..pag. 8

1.1.5 Manifestazioni cliniche……...pag. 9

1.1.6 Evidenze di laboratorio…….pag. 10

1.1.7 Indagini radiologiche…….pag. 11

1.1.8 Complicanze…….pag. 12

1.2 SARS-COV-2 E OBESITÀ…….pag. 13

1.3 COVID-19 E COINVOLGIMENTO EPATICO…….pag. 15

1.3.1 Meccanismi di danno epatico…….pag. 16

1.4 SINDROME METABOLICA…….pag. 18

1.4.1 Definizione NAFLD…….pag. 18

1.4.2 Epidemiologia……...pag. 19

1.4.3 Patogenesi…….pag. 20

1.4.4 Diagnosi…….pag. 21

2. SCOPO DELLO STUDIO…….pag. 23

3. PAZIENTI E METODI…….pag. 24

3.1 Pazienti…….pag. 24

3.2 Metodi…….pag. 24

4. ANALISI STATISTICA……...pag. 26

5. RISULTATI……..pag. 27

6. DISCUSSIONE…….pag. 35

7. CONCLUSIONI……pag. 39

BIBLIOGRAFIA……..pag. 40

RINGRAZIAMENTI

1- INTRODUZIONE

1.1 COVID-19, LA MALATTIA DA NUOVO CORONA VIRUS

Nel mese di dicembre 2019, un nuovo coronavirus (sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 [SARS-CoV-2]) si è diffuso in Cina, e successivamente nel mondo, diventando una minaccia globale per la salute umana [1].

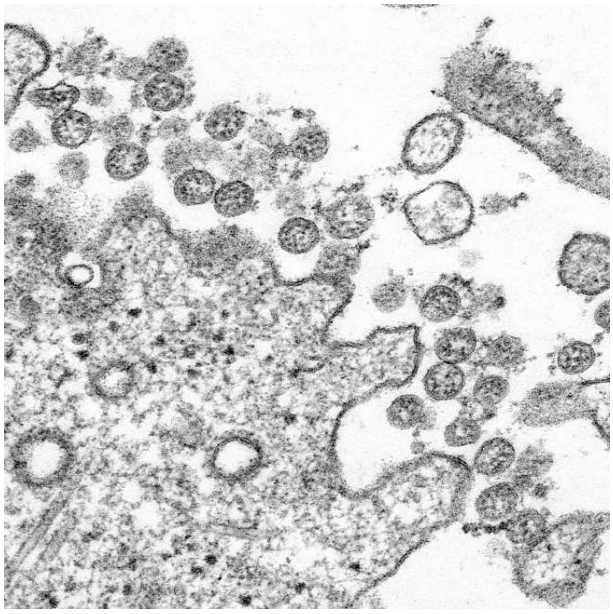
L'11 febbraio 2020, il Direttore Generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, ha annunciato che la malattia causata da questo nuovo coronavirus veniva denominata “COVID-19”, acronimo di Coronavirus Disease 2019 [2].

L ’11 marzo 2020 l’OMS ha inoltre dichiarato che la diffusione del COVID-19 non era più epidemica, cioè confinata ad alcune zone geografiche, ma una pandemia diffusa in tutto il pianeta [3].

1.1.1 SARS-CoV-2

I Coronavirus (CoVs) sono un'ampia famiglia di virus ad RNA a singolo filamento positivo, cosi chiamati per il loro aspetto, visibile al microscopio elettronico, simile ad una corona determinato dalla presenza di glicoproteine S (Spike) sull'Envelope [4] (***Figura1.1***).

Figura 1.1. *Immagine al microscopio elettronico delle particelle virali in un paziente infettato dal SARS-CoV-2.*



Possono determinare infezioni di varia gravità nell'uomo, coinvolgendo soprattutto l'apparato respiratorio e quello gastrointestinale, arrivando nei casi più gravi ad interessare il sistema nervoso. [5].

Dei 7 coronavirus umani conosciuti fino al 2019 i primi sono stati identificati negli anni Sessanta, i più recenti nel nuovo millennio.

I Coronavirus umani comuni sono:

- 229E (coronavirus alpha)
- NL63 (coronavirus alpha)

- OC43 (coronavirus beta)
- HKU1 (coronavirus beta)

SARS-CoV-2 (denominato inizialmente 2019 nCoV) ha nell'82% della sequenza genomica delle analogie con SARS-CoV ed ha per il 50% la sequenza genomica omologa al coronavirus della Sindrome Respiratoria Medio Oriente (MERS-CoV). Questi tre coronavirus possono causare sintomi respiratori gravi [6].

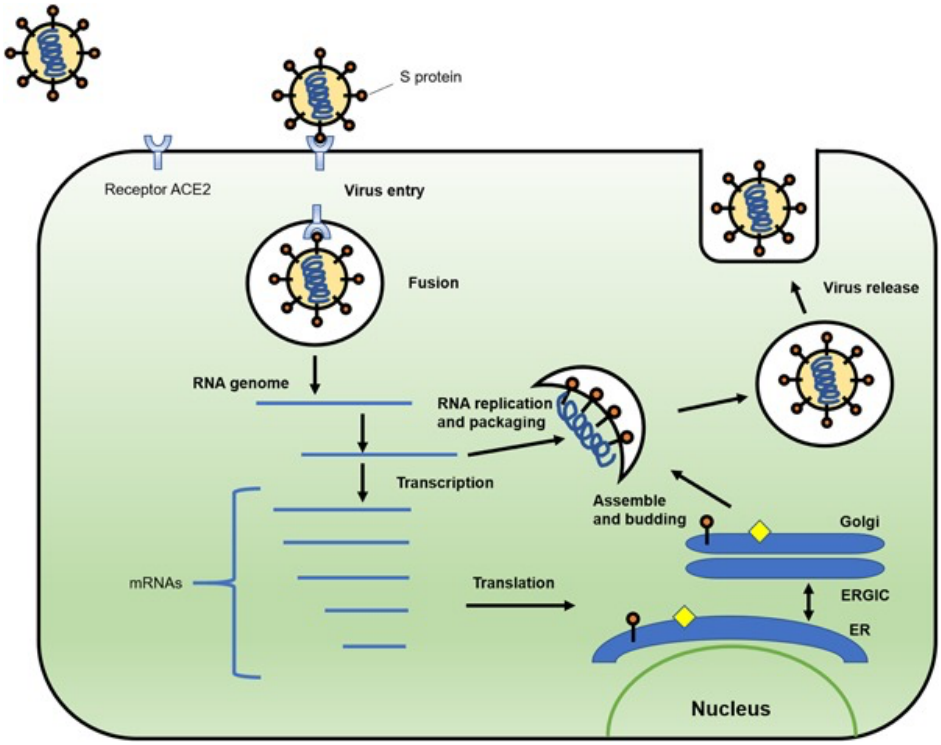
ll virus responsabile dell'epidemia attuale è un nuovo ceppo di coronavirus mai identificato in precedenza nell'uomo. L'analisi filogenetica ha rivelato che SARS-Cov-2 rientra nel sottogenere Sarbecovirus del genere Betacoronavirus [7].

La comparsa di nuovi virus patogeni per l'uomo, precedentemente circolanti solo nel mondo animale, è un fenomeno ampiamente conosciuto (chiamato *spill over* o salto di specie) e si ritiene che possa essere all'origine del nuovo SARS-CoV-2; recenti ricerche hanno infatti riferito ai pipistrelli l'origine di SARS-CoV2, basandosi sulla somiglianza della sua sequenza genetica con quella di altri CoV che hanno infettato tale volatile [8].

I virus SARS-CoV-2 sono stati classificati in due tipi principali: con L ci si riferisce al tipo più diffuso (~ 70%) e S al tipo meno presente (~ 30%). Il tipo S è in realtà la versione ancestrale di SARS-CoV-2. Le prove suggeriscono che il tipo L potrebbe essere più aggressivo del tipo S a causa della velocità di trasmissione e replicazione potenzialmente più elevate. È stato ipotizzato che i due tipi di virus SARS-CoV-2 potrebbero aver subito pressioni selettive diverse a causa delle diverse caratteristiche epidemiologiche [9].

È stato confermato che SARS-Cov-2 utilizza lo stesso recettore del SARS-CoV, l'enzima di conversione dell'angiotensina II (ACE2) per l'ingresso nelle cellule dell'ospite [8], il che potrebbe indicare che SARS-CoV-2 condivide anche lo stesso ciclo vitale del SARS-CoV [10] (***Figura 1.2***).

Figura 1.2. *Modello schematico del ciclo vitale di SARS-CoV-2. La proteina S lega il recettore cellulare ACE2 per consentire l'ingresso del virus. Dopo la fusione delle membrane il virus dà il via alla trascrizione ed alla replicazione. Si ha la traduzione delle proteine. Le proteine virali ed il nuovo genoma RNA sono successivamente assemblati nel reticolo endoplasmatico e nel Golgi e liberate per gemmazione nel lume del ERGIC. I nuovi virioni sono rilasciati sottoforma di vescicole.*
ACE2, enzima di conversione dell'angiotensina; ER, reticolo endoplasmatico; ERGIC, compartimento intermedio tra il Golgi ed il reticolo endoplasmatico.



La proteina Spike (S) dell'Envelope è molto importante per i coronavirus [11], infatti essa media il legame con il recettore e la fusione delle membrane. Ciò è fondamentale per determinare il tropismo dell'ospite e la capacità di trasmissione [12].

Sia SARS-CoV che SARS-CoV-2 si legano ad ACE2 attraverso l'RBD della proteina Spike; un'analisi strutturale 3D ha indicato che Spike di SARS-CoV-2 ha un'affinità di legame più alta con ACE2 rispetto a SARS-CoV [13]; ciò potrebbe implicare una maggiore efficienza nel legame stesso, dunque una maggiore capacità infettante [14].

La ricerca ha inoltre fatto molti passi avanti nella conoscenza dell'espressione e della regolazione del recettore ACE2: oltre ad essere espresso sugli pneumociti di tipo II è stato riscontrato in altre cellule, quali enterociti, epatociti, colangiociti e cellule dell'epitelio nasale. L'espressione di ACE2 è modulata (upregulation) dagli interferoni e da stimoli infettivi (per esempio da virus influenzali) [15].

1.1.2 Epidemiologia

Al 1º settembre 2020, sono stati confermati oltre 25 milioni di casi di Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in tutto il mondo ed almeno 850.000 decessi per la malattia [16].

Tuttavia la situazione epidemiologica nel mondo è in continua evoluzione.

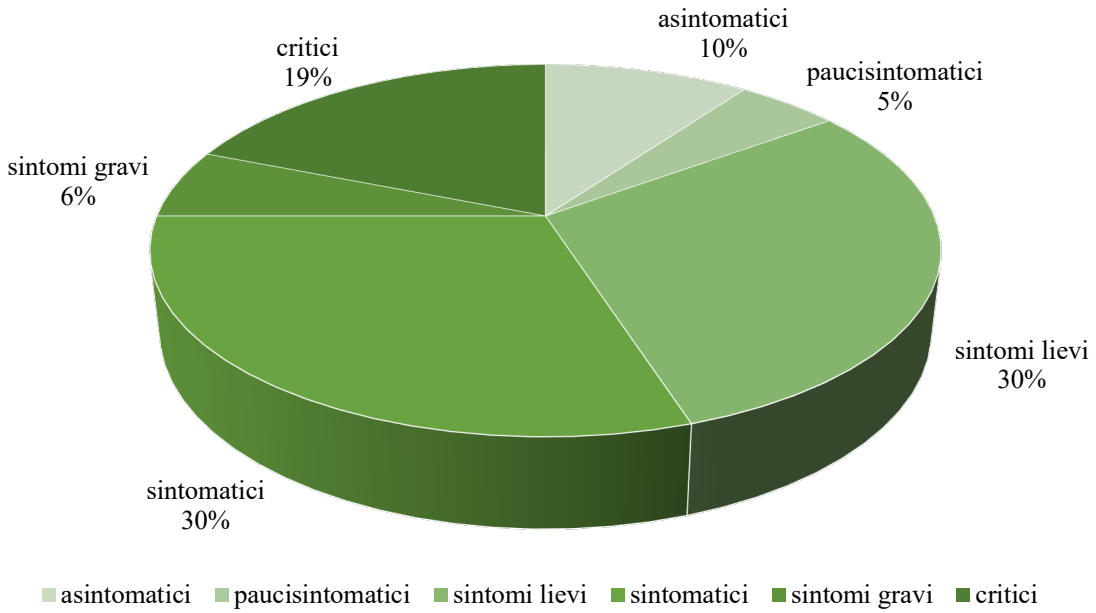
Dai primi dati Italiani ed Europei di Marzo 2020 emergeva che:

- il tempo mediano trascorso tra il momento di insorgenza dei sintomi e la diagnosi era di 3-4 giorni;
- Il 10% dei casi era asintomatico, il 5% paucisintomatico, il 30% con sintomi lievi, il 30% era sintomatico, il 6% aveva sintomi gravi ed il 19% critici. Il 24% dei casi esaminati richiedeva un'ospedalizzazione (***Figura 1.3***);
- il 56,6% delle persone decedute aveva più di 80 anni e due terzi di queste aveva tre o più patologie croniche preesistenti;
- il tasso di letalità (numero di decessi/numero di casi) era pari al 7,2%, con una netta crescita in relazione all'età (secondo gli esperti dell'Istituto Superiore di Sanità, la possibile spiegazione dell'elevato tasso di letalità e della differenza rispetto a quello rilevato in Cina (2,3%) ed in altri Paesi risiede nell'età media elevata della popolazione italiana, rappresentata per il

23% da soggetti di età ≥65 anni, con conseguente elevata prevalenza di comorbilità) [17].

La malattia causata dal nuovo coronavirus SARS-Cov-2 sta rallentando la sua diffusione solo con misure di distanziamento sociale che, tuttavia, sono difficili da mantenere; attualmente sono in fase di sviluppo numerosi vaccini e trattamenti [18].

Figura 1.3 *Distribuzione in percentuale dei diversi quadri clinici nei pazienti con polmonite COVID-19.*



1.1.3 Il contagio e la malattia

La modalità di trasmissione principale del SARS-CoV-2 è interumana tra soggetti sintomatici, tramite contatto droplet ravvicinato [19]; è possibile, seppur meno frequente, la trasmissione da un soggetto infetto non ancora sintomatico. Infatti, in analogia con il comportamento di altri coronavirus, si ipotizza che la trasmissione legata all'aerosol di secrezioni e particelle virali sia proporzionale alla gravità dei sintomi respiratori [20].

SARS-CoV-2 si può anche trasmettere per contatto diretto o indiretto con oggetti o superfici nelle immediate vicinanze di persone infette contaminate da loro secrezioni (saliva, secrezioni nasali, espettorato), per esempio attraverso le mani contaminate che toccano bocca, naso o occhi.

La sopravvivenza del virus su varie superfici dipende da diversi fattori come carica virale, tipo di superficie, mezzo di sospensione, umidità, temperatura, ed altri [21].

A seguito dell'infezione da COVID-19, il virus può penetrare le membrane mucose del naso, dell'occhio e/o della bocca e diffondersi ad altri organi vitali, come il polmone. L'infezione da SARS-Cov-2 può essere asintomatica o lieve, limitata al tratto respiratorio superiore, oppure determinare gravi sindromi respiratorie con diffusione del virus alle vie aeree inferiori, conseguente infiammazione locale e polmonite. Ciò accade specialmente in pazienti con comorbidità quali diabete, ipertensione e malattie cardiovascolari (CVD) [22].

1.1.4 Diagnosi

Secondo l'OMS, data la scarsa specificità dei sintomi, gli approcci diagnostici al momento tecnicamente più vantaggiosi, attendibili e disponibili rimangono quelli basati sul rilevamento del virus in secrezioni respiratorie attraverso metodi di PCR-RT (reazione a catena della polimerasi-real-time) per amplificazione di geni virali espressi durante l'infezione da SARS-CoV-2 [23].

I test sierologici sono utili nella ricerca e nella valutazione epidemiologica della circolazione virale in quanto:

- sono uno strumento importante per stimare la diffusione dell'infezione in una comunità;
- possono evidenziare l'avvenuta esposizione al virus;
- possono servire per l'identificazione dell'infezione da SARS-CoV-2 in individui asintomatici o paucisintomatici;
- possono aiutare a definire il tasso di letalità dell'infezione.

I testi diagnostici basati sull'identificazione di anticorpi IgM e IgG specifici per SARS-CoV-2 non possono, quindi, sostituire i test basati sul rilevamento del virus in secrezioni respiratorie attraverso la PCR-RT per amplificazione di geni virali [24].

1.1.5 Manifestazioni cliniche

La presentazione clinica di COVID-19 è simile ad altri tipi di polmonite, vale a dire manifestazioni simil-influenzali, quali febbre e tosse, con possibile evoluzione in ipossiemia severa, ARDS ed insufficienza respiratoria ipossiemica [1].

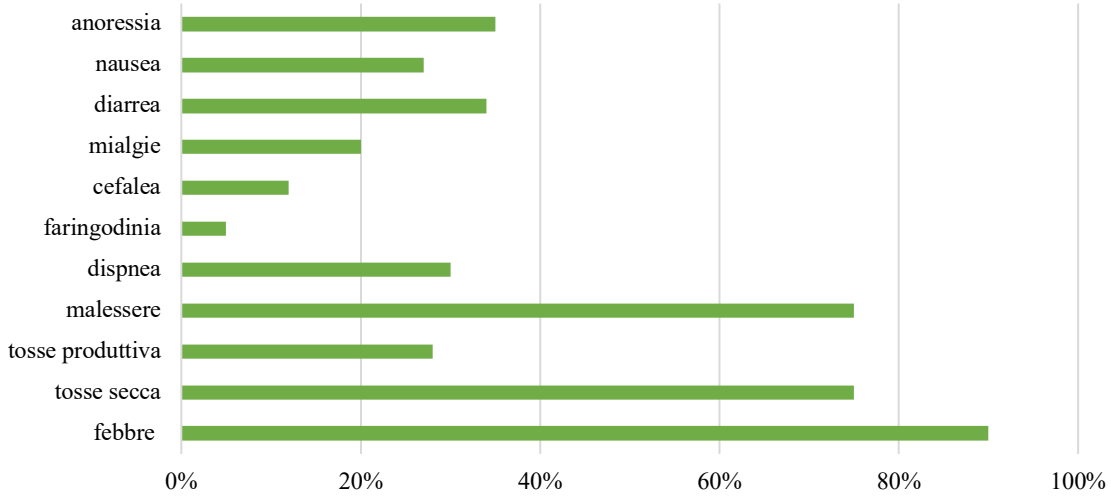
La sintomatologia, come illustrato in ***Figura 1.4***, si presenta nel 90% dei casi in forma sindromica [1]:

- iperpiressia (>90% dei casi) anche elevata, sopra i 39°C,
- tosse in genere secca (45-80% dei casi), più raramente produttiva (28% dei casi),
- malessere (44-80% dei casi),
- dispnea (20-50% dei casi),
- faringodinia (5% dei casi),
- cefalea (3-20% dei casi),
- mialgie (11-36% dei casi).

Due sintomi frequenti, a volte unica manifestazione dell'infezione, sono anosmia ed ageusia, che vanno dunque sempre indagate di fronte ad un paziente con sospetto clinico [25].

Uno studio multicentrico statunitense riporta che il 61,3% dei pazienti affetti da COVID-19 ha riferito almeno un sintomo gastrointestinale, in genere anoressia (34,8%), diarrea (33,7%) o nausea (26,4%); in alcuni pazienti i sintomi gastrointestinali dominavano il quadro clinico ed erano i sintomi di esordio nel 14,2% dei casi [26].

Figura 1.4 *Frequenza dei sintomi più comuni osservati nei pazienti COVID-19 positivi.*



1.1.6 Evidenze di laboratorio

Gli esami di laboratorio possono mostrare leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, aumento degli indici di flogosi, quali proteina C reattiva (PCR), pro-calcitonina, ferritina ed interleuchina 6 (IL-6). Tra questi la linfopenia è una caratteristica abbastanza specifica del COVID-19.

La metà dei pazienti mostra un'alterazione della funzionalità epatica, con elevati livelli di AST (aspartato aminotrasferasi) ed ALT (alanina aminotransferasi), ciò è frequente tra chi ha una forma più severa e necessita di ricovero in terapia intensiva [27-29].

La determinazione degli indici di flogosi come la proteina C reattiva o l'interleuchina 6 può dare indicazioni sulla gravità e sulla prognosi [1]; un loro incremento può correlare con la cosiddetta tempesta citochinica, uno dei meccanismi fisiopatologici più temibili dell'infezione da SARS-CoV-2, per quanto ancora da chiarire con precisione nelle sue dinamiche [30-31].

1.1.7 Indagini radiologiche

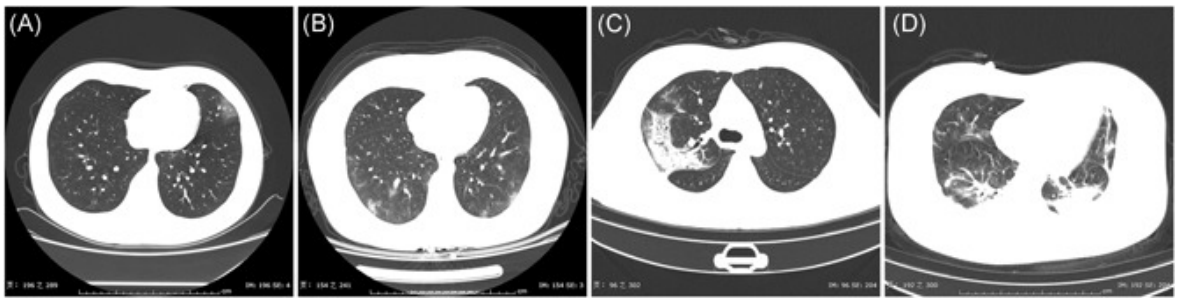
L'esame radiologico del torace evidenzia generalmente un coinvolgimento dell'interstizio polmonare; la tomografia computerizzata (TC) del torace mostra consolidamenti subsegmentali mono o, più spesso, bilaterali ed aspetto a vetro smerigliato, elementi poco specifici per porre diagnosi differenziale con altre polmoniti virali.

I riscontri più comuni sono le opacità a vetro smerigliato (GGO) ed i consolidamenti irregolari che sono distribuiti principalmente nella zona periferica del parenchima polmonare [32-33] (***Figura 1.5***).

L'analisi delle immagini TC di una coorte di pazienti ha suggerito che si possono identificare quattro fasi sulla base delle scansioni TC.

Nella fase iniziale, il GGO è l'evidenza radiologica principale, localizzata soprattutto ai lobi inferiori unilateralmente o bilateralmente. In fase progressiva, si ha una maggiore diffusione del pattern a vetro smerigliato bilateralmente e la presenza di addensamenti in più di due lobi. Nella fase di picco, il GGO diffuso ed il consolidamento denso sono diventati prevalenti rispetto al parenchima polmonare sano. In fase di regressione, persiste l'aspetto a vetro smerigliato, mentre gli addensamenti vengono riassorbiti più precocemente [34].

Figura 1.5 *Manifestazioni del COVD-19 alla TC Torace. A, Monofocale GGO; B, Diffuso GGO; C, Consolidazioni; D, GGO and consoldaioni. COVID-19, coronavirus disease 2019; CT, computed tomography; GGO, ground-glass opacities*



1.1.8 Complicanze

Tra le complicanze dell'infezione da SARS-CoV-2, la più temuta è l'ARDS (sindrome da distress respiratorio acuto) che si verifica nel 15-30% e si manifesta dopo 9 giorni (valore mediano), con necessità di ricovero in terapia intensiva per un supporto ventilatorio.

Altre complicanze possibili sono coma, compromissione neurologica, ipotensione, shock, insufficienza renale, ischemia del miocardio, danno epatico e fenomeni trombotici. La predisposizione a fenomeni trombotici ed a complicanze vascolari sarebbe sostenuta da un coinvolgimento endoteliale che determina l'attivazione piastrinica e disturbi della coagulazione, associandosi ad un decorso clinicamente sfavorevole ed ad un aumento della mortalità [1].

Le complicanze e la prognosi peggiore si verificano con maggior frequenza nei pazienti con comorbilità, in particolare con malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), malattie oncologiche e diabete mellito [35].

L'osservazione di una elevata prevalenza dell'obesità tra i pazienti con COVID-19 e di una tendenza a un decorso clinicamente più grave in questa categoria di pazienti, sono inizialmente stati messi in relazione con le comorbilità metaboliche e cardiovascolari che questa condizione comporta [1]. Tuttavia si sta facendo sempre più strada l'ipotesi che l'obesità, in quanto tale, possa essere un fattore di rischio indipendente [36].

1.2 INFEZIONE DA SARS-COV-2 E OBESITÀ

Analizzando simili epidemie infettive, durante la pandemia da virus influenzale H1N1 del 2009, l'obesità è stata riconosciuta come fattore di rischio indipendente per le complicazioni di tale patologia [37]; non sorprende quindi che possa esserlo anche per l'infezione da SARS-Cov-2.

Gli individui obesi, inoltre, hanno mostrato una minore protezione conseguente all'immunizzazione antinfluenzale poiché, nonostante la somministrazione del vaccino, i riceventi obesi sono 2/3 volte più inclini a soffrire di infezione rispetto ai non obesi [38].

Sono state ipotizzate sia problematiche "meccaniche" legate all'obesità che vanno ad aggravare l'infezione da SARS-Cov-2, che possibili pattern molecolari comuni tra obesità e l'infezione da SARS-Cov-2 [39].

L'obesità addominale è associata ad una ventilazione compromessa delle basi polmonari, con la conseguente riduzione della saturazione di ossigeno [40]. Inoltre, la secrezione anormale di adipochine e citochine caratterizzano l'associazione dell'obesità addominale con un'infiammazione cronica di basso grado che, a sua volta, può compromettere la risposta immunitaria e produrre effetti patologici sul parenchima polmonare e bronchiale [41-42].

L'obesità è, quindi, caratterizzata da uno stato di infiammazione cronica di basso grado, con produzione da parte del tessuto adiposo di numerose citochine infiammatorie, quali fattore di necrosi tumorale α (TNFα), interleuchina 1 e 6 (IL-1 e IL-6) [43].

Tra le interleuchine coinvolte nella risposta immunitaria alla malattia da SARS-CoV-2, alti livelli di IL-6 sono risultati essere associati ad un'infezione ad alta patogenicità di SARS-Cov-2, con una maggiore replicazione virale, principalmente a livello del tratto respiratorio inferiore [44]. Inoltre, i livelli di ferritina e di IL-6 sono stati dimostrati essere

statisticamente significativamente più elevati nei pazienti deceduti rispetto ai sopravvissuti al recente focolaio di SARS-Cov-2 in Cina [1].

Un meccanismo proposto in letteratura è che il rilascio di citochine nel corso di una risposta immunitaria incontrollata ed amplificata porti ad un aumento dello stato di infiammazione sistemica. In particolare nel caso dell'infezione da SARS-Cov-2, è stato suggerito che una tempesta citochinica, cioè elevati livelli sierici di citochine infiammatorie, sia implicata nell'insorgenza di insufficienza multiorgano in pazienti con malattia grave [39].

Complessivamente, sembra probabile che l'obesità di per sé possa essere un fattore di rischio indipendente per la SARS-Cov-2 [45], considerando anche che la pandemia COVID-19 si sta diffondendo rapidamente in tutto il mondo, in particolare in Europa e Nord America, dove l'obesità è molto diffusa [46].

1.3.1 COVID-19 E COINVOLGIMENTO EPATICO

Numerosi studi descrivono che il coinvolgimento epatico durante l'infezione da COVID-19 sia generalmente lieve [28].

Complessivamente è stato visto che tra il 2 e l'11% dei pazienti con COVID-19 ha presentato anomalie epatiche e tra il 14 e il 53% dei casi di COVID-19 ha avuto livelli anormali di alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) durante il decorso della malattia [6].

Inoltre, dall'analisi di una grande coorte di 1099 pazienti, è emerso che i soggetti che hanno un decorso grave con COVID-19 sembrano avere tassi di disfunzione epatica più alti e quelli sintomatici hanno maggiore probabilità di avere un'elevazione degli enzimi epatici rispetto ai pazienti con malattia subclinica [47]. Un'altra analisi ha evidenziato che l'elevazione delle AST è stata osservata nel 62% (8 su 13) dei pazienti in unità di terapia intensiva (ICU) rispetto al 25% (7 di 28) di pazienti che non necessitavano di ricovero in ICU [1].

Inoltre, è stato visto che i pazienti con diagnosi di COVID-19 confermata dalla TAC in fase subclinica (cioè prima dell'insorgenza dei sintomi), hanno un'incidenza significativamente inferiore dell'alterazione delle AST rispetto ai pazienti diagnosticati dopo l'insorgenza dei sintomi [48].

Pertanto, appare evidente che la presenza di coinvolgimento epatico è prevalente nei casi gravi rispetto ai casi lievi di COVID-19 [6].

1.3.2 Meccanismi di danno epatico

Il danno epatico nei pazienti con infezione da SARS-CoV2 può essere causato dall'interessamento diretto dell'epatocita da parte del virus. Circa il 2-10% dei casi di COVID-19 esordisce con diarrea ed è stata rilevata la presenza di SARS-CoV-2 RNA in campioni di feci e sangue. Questa evidenza va a confermare la possibilità di un'esposizione virale diretta al fegato [49].

Non dovrebbe essere sottovalutato che la compromissione epatica potrebbe anche essere attribuita all'effetto epatotossico dei farmaci, il che andrebbe a spiegare la grande variabilità osservata nelle diverse coorti [50].

Inoltre, l'infiammazione immuno-mediata, come in corso di tempesta citochinica, potrebbe contribuire allo sviluppo di danno epatico o addirittura evolvere in insufficienza epatica nei pazienti con COVID-19 in forma grave [50].

Nei casi lievi di COVID-19, invece, l'alterazione degli indici di funzionalità epatica è spesso transitoria e si rinormalizza senza dover ricorrere a particolari trattamenti [6].

Nonostante le patologie epatiche croniche (tra cui epatiti virali croniche, steatoepatite non alcolica e steatosi alcolica) siano molto diffuse a livello mondiale, in particolare nella popolazione Europea, finora l'interazione tra malattia epatica preesistente e COVID-19 non è stata ancora analizzata [51].

Considerando il loro stato immunocompromesso, sono necessari una sorveglianza più intensa ed approcci terapeutici personalizzati nella gestione dei pazienti gravi con COVID-19 e condizioni preesistenti come malattie epatiche avanzate, specialmente in pazienti anziani che presentano multiple comorbidità. Ulteriori analisi sono necessarie sulle cause di danno epatico in corso di COVID-19 e sull'effetto delle comorbidità epatiche preesistenti sul trattamento e sull'esito di tale infezione [6].

Nell’analisi retrospettiva dei casi di 1591 pazienti con COVID-19, confermato in laboratorio, ricoverati in terapia intensiva in Lombardia, solo il 3% di questi pazienti aveva un’anamnesi positiva per malattia epatica cronica al momento del ricovero [52]. Tuttavia il 68% dei soggetti che hanno necessitato di ricovero in ICU avevano almeno una comorbidità tra ipertensione (49%), malattie cardiovascolari (21%), ipercolesterolemia (18%), diabete di tipo 2 (17%), il che indica una grande prevalenza della sindrome metabolica [52].

1.4.1 SINDROME METABOLICA

La sindrome metabolica è una condizione clinica caratterizzata dalla contemporanea presenza di almeno 3 delle seguenti condizioni mediche:

- circonferenza addominale > 94 cm per gli uomini e > 80cm per le donne,
- pressione arteriosa >130/85 o terapia medica in atto per ipertensione,
- glicemia a digiuno> 100 mg/dl o in trattamento per DM,
- trigliceridi ematici > 150mg/dl,
- lipoproteine ad altà densità (HDL) < 40 mg/dl per gli uomini e < 50mg/dl per le donne

Tali elementi sono associati ad incremento del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari [53].

La steatosi epatica può essere considerata come l'espressione epatica della sindrome metabolica ed è, infatti, associata a specifiche modifiche del profilo metabolico [54-58].

1.4.2 Definizione di NAFLD

Il termine NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) definisce uno spettro di alterazioni istologiche epatiche caratterizzate da un eccesso di lipidi intraepatocitari. Si parla di steatosi se presente un consistente accumulo intracellulare di trigliceridi che interessa più del 5% degli epatociti, in assenza di un consumo alcolico significativo (il cut-off di alcol per la definizione di NAFLD è di 20g/die nella donna, 30 g/die nell'uomo [53]) e di altre cause note di epatopatia (epatite B, HBV; epatite C, HCV; epatiti autoimmuni; genetiche; ecc.).

La steatosi semplice presenta un rischio trascurabile di progressione in cirrosi, ma una percentuale significativa di soggetti con NAFLD presenta aspetti istopatologici indistinguibili dalla ASH (steatoepatite alcolica). Infatti entrambe vengono ad essere caratterizzate dalla presenza di steatosi, necroinfiammazione e degenerazione balloniforme. Se sussiste tale quadro si parla di NASH (steatoepatite non alcolica) [56], la cui diagnosi definitiva necessita della biopsia epatica.

La NASH ha una possibile evoluzione in fibrosi, cirrosi e relative complicanze, incluso l'epatocarcinoma (HCC).

1.4.3 Epidemiologia

La NAFLD è la causa più comune di danno epatico nei paesi occidentali, in stretta associazione con obesità e diabete mellito, interessando 17-46 % degli adulti seppur con differenze tra età, sesso ed etnia.[59]

Gli studi epidemiologici raramente valutano la prevalenza e l'incidenza della steatosi poiché, per la diagnosi, è necessario utilizzare un metodo invasivo come la biopsia epatica; le stesse possono essere però stimate attraverso l'ecografia epatica. Si è comunque evidenziato che la prevalenza aumenta in maniera proporzionale con l'indice di massa corporea (BMI).

1.4.4 Patogenesi

Una dieta ad alto contenuto calorico, un eccessivo utilizzo di grassi saturi ed insaturi, di carboidrati raffinati, di bevande zuccherate, un elevato apporto di fruttosio, uno stile di vita sedentario, sono stati associati all'aumento di peso ed all'obesità e, più recentemente, anche alla NAFLD.

L'insieme di questi fattori va a determinare l'insorgenza di una condizione di insulino-resistenza che è stata identificata come l'elemento patogenetico fondamentale alla base della sindrome metabolica [58].

L'insulina, prodotta dalle cellule β delle insule pancreatiche in risposta all' iperglicemia post-prandiale, promuove il deposito e la sintesi di lipidi, proteine e carboidrati e ne inibisce il loro rilascio in circolo [58].

L'insulino-resistenza viene definita come l'incapacità di promuovere l'utilizzo di glucosio, ma a livello fisiopatologico agisce su più fronti: nel muscolo riduce l'utilizzo di glucosio; nel tessuto adiposo determina un'incrementata produzione di glicerolo e di acidi grassi non esterificati, e nel fegato causa una produzione incontrollata di glucosio e un aumento della sintesi di trigliceridi VLDL a fronte di una bassa produzione di colesterolo HDL (insulino-resistenza epatica) [58].

L'accumulo di lipidi negli epatociti favorisce, in soggetti geneticamente predisposti, l'insorgenza di un danno epatico cronico.

1.4.5 Diagnosi

La NAFLD è poco percepita dai pazienti come problema medico, ma una diagnosi precoce di NASH è molto importante perché può avere un decorso asintomatico verso un'epatopatia severa. L'identificazione precoce di tale condizione è resa difficoltosa dall'assenza di un marcatore sierologico per NAFLD e NASH e dalla scarsa attendibilità dei livelli di transaminasi, che sono normali nell' 80% dei pazienti pur in presenza di un danno istologico significativo.

Negli ultimi anni la diagnosi di NAFLD è passata dall'essere una diagnosi di esclusione di altre epatopatie o cause secondarie di steatosi epatica, all'essere effettuata mediante l'identificazione dei fattori di rischio metabolici.

Le linee guida EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease [60] suggeriscono lo screening della popolazione a rischio, valutando le varie componenti della sindrome metabolica.

L'iter diagnostico include, oltre ad una scrupolosa anamnesi fisiologica, alimentare, familiare e farmacologica, il calcolo del BMI, la misurazione della circonferenza addominale e la valutazione dei restanti parametri della sindrome metabolica (pressione arteriosa, colesterolo totale, HDL e glicemia a digiuno) [60].

I test di funzionalità epatica evidenziano un moderato incremento (2-5 volte la norma) delle transaminasi (AST, ALT) e della gamma-glutamil-transpeptidasi (GGT). Il rapporto ALT/AST è generalmente >1; un rapporto invertito si osserva nella steatoepatite alcolica o in presenza di fibrosi di grado elevato [60].

Tra le tecniche diagnostiche non invasive la steatosi può essere identificata sia dall'ecografia che dalla risonanza magnetica.

L’ecografia viene sempre utilizzata come indagine di primo livello e caratterizza la steatosi come “fegato iper-riflettente”, tuttavia ha una scarsa sensibilità nel riconoscere le forme lievi (<20-30% di infiltrazione adiposa).

Come indagine non invasiva la spettroscopia a risonanza magnetica ^{1}H (^{1}H-MRS) risulta essere il gold standard per la misurazione della steatosi epatica. Questo sistema tuttavia non è facilmente reperibile, infatti si stanno sempre più utilizzando vari indici clinici per prevedere tale condizione, tra cui il cosiddetto indice di steatosi epatica (Hepatic Steatosis Index, HSI).

L’HSI potrebbe servire come parametro sostitutivo per il contenuto lipidico epatico e anche come indicatore clinico approssimativo per un’alterata sensibilità insulinica e per un’anomala secrezione di tale ormone [61].

Da uno studio di un gruppo di ricercatori cinesi risulta che i pazienti con NAFLD abbiano un più alto rischio di progressione di COVID-19, maggiore probabilità di anomalie della funzionalità epatica e maggior tempo di trasmissione virale se confrontati con i soggetti non-NAFLD.

2. SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo principale del presente studio è stato quello di valutare se la steatosi epatica, misurata con l'indice HSI, sia associata ad un rischio più elevato di sviluppare una forma di malattia grave nei pazienti con COVID-19 in Italia.

Inoltre è stato analizzato se i pazienti con COVID-19 in forma grave fossero caratterizzati da uno specifico profilo metabolico.

3. PAZIENTI E METODI

3.1 Pazienti

In questo studio osservazionale a singolo centro sono stati valutati, in maniera retrospettiva, tutti i pazienti ricoverati nella Clinica di Malattie Infettive degli Ospedali Riuniti di Ancona, Italia, con diagnosi di polmonite COVID-19 secondo guida provvisoria dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [62] tra il 22 febbraio e il 31 maggio 2020.

I criteri di inclusione sono stati:

- Diagnosi di infezione da SARS-Cov-2 che richiede ospedalizzazione in pazienti di età maggiore ai 18 anni.

I criteri di esclusione sono stati:

- Pazienti con precedente diagnosi di cirrosi,
- Pazienti con anamnesi positiva per epatiti (HCV, HBV, Epatiti autoimmune, Colangite biliare primitiva, Colangite sclerosante primitiva, Steatosi alcolica, Morbo di Wilson),
- Pazienti con precedente diagnosi di patologia neoplastica.

3.2 Metodi

Al momento del ricovero è stato effettuato a tutti i pazienti il tampone naso-faringeo ed analizzato mediante PCR-RT per identificare l'infezione da SARS-CoV-2.

Successivamente si è proceduto all'analisi delle cartelle cliniche in cui sono stati registrati i dati anagrafici ed antropometrici, l'anamnesi patologica remota, i trattamenti, i dati clinici ed i risultati degli esami effettuati per tutti i pazienti inclusi nello studio.

Al momento del ricovero sono stati prelevati campioni plasmatici ed analizzati tramite LC-MS per valutare la concentrazione e la composizione lipidica.

Durante il periodo di degenza sono quindi stati raccolti i seguenti dati: BMI, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL (low density lipoprotein), trigliceridi, glicemia, valori della pressione arteriosa, AST, ALT, GGT, fosfatasi alcalina, bilirubina totale, INR (International Normalised Ratio), albumina, creatinina, azotemia, acido urico, IL-6, PCR (proteina C reattiva), fibrinogeno e lattati all'emogasanalisi (EGA).

Inoltre, in tutti i pazienti è stata stimata la presenza di steatosi epatica utilizzando l'indice di steatosi epatica (HSI), calcolato secondo la seguente formula:

$$HSI = 8 \times ALT/AST + BMI$$

(+ 2 se paziente diabetico, + 2 se la paziente è donna)

Se il valore HSI risulta inferiore a 30 indica che la diagnosi di NAFLD può essere ragionevolmente esclusa (con un valore di probabilità negativa fino a 0,186), mentre se il valore HSI risulta maggiore e/o uguale a 36 indica che la diagnosi di NAFLD è altamente probabile (con un valore di probabilità positivo a partire da 6.069).

I pazienti sono stati divisi, a seconda della gravità della malattia, in due gruppi: lieve (Gruppo 1) e grave (Gruppo 2).

È stato definito un paziente con un profilo di malattia grave (Gruppo 2) a seconda della necessità di ventilazione non invasiva, se è stato ricoverato in terapia intensiva o se è andato incontro ad exitus, altrimenti è stato identificato nel gruppo lieve (Gruppo 1).

4. ANALISI STATISTICA

I dati sono stati espressi come media ± errore standard (ES).

La comparazione tra i gruppi è stata effettuata utilizzando il test di Mann-Whitney nel caso di variabili quantitative. Qualora fossero presenti più di due gruppi è stata utilizzata l'analisi Kruskal-Wallis per i dati non parametrici.

Le comparazioni sono state considerate significative per valori di $p < 0.05$.

5. RISULTATI

Nelle ***Tabelle 5.1 e 5.2*** sono riportati i dati relativi ai pazienti tra cui età, BMI ed una serie di dati di laboratorio, ed utilizzando il test di Mann-Whitney si è proceduto ad un confronto tra i due gruppi: lieve (Gruppo 1) e grave (Gruppo 2).

Nonostante l'età media sia di 64.2±1.3 anni risulta evidente che i pazienti del Gruppo 2 sono significativamente più anziani (71.8± 2.2 vs 62.3±1.5, p=0.0029) rispetto al Gruppo 1.

Dalla comparazione dei due gruppi emerge che alcuni parametri sono significativamente diversi: i pazienti con forma grave di malattia hanno un rapporto AST/ALT maggiore, una concentrazione di albumina più bassa, livelli di IL-6 più alti, azotemia e acido urico più elevati rispetto ai pazienti con una forma di COVID-19 lieve.

Non è stata invece osservata una divergenza significativa per quanto riguarda l'indice HSI (34.8 ± 0.6 nel gruppo totale dei pazienti, rispetto al gruppo 1 di 35.3 ± 0.7 e al gruppo 2 di 32.7 ± 1.7).

Tabella 5.1 *Raccolta e confronto dei dati clinici e laboratoristici, dove con Totale si intende l'interezza del campione analizzato.*

	TOTALE	LIEVE	GRAVE	p
ETA'	64.2 ± 1.3	62.3 ± 1.5	71.8 ± 2.2	**0.0029**
BMI	25.3 ± 0.5	25.2 ± 0.5	26.2 ± 1.4	**n.s.**
AST	48.1 ± 5.8	41.7 ± 3.4	77.1 ± 27.4	**n.s.**
ALT	42.5 ± 3.3	43.4 ± 3.8	39.5 ± 6.6	**n.s.**
AST/ALT	1.2 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.8 ± 0.4	**0.0031**
GGT	91.2 ± 16.5	78.7 ± 11.2	146.9 ± 73.7	**n.s.**
ALBUMINA	3.1 ± 0.1	3.3 ± 0.1	2.6 ± 0.1	**< 0.0001**
CREATININA	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.2	**n.s.**
AZOTEMIA	48.2 ± 3.5	41.8 ± 3.2	75.3 ± 10.5	**< 0.0001**

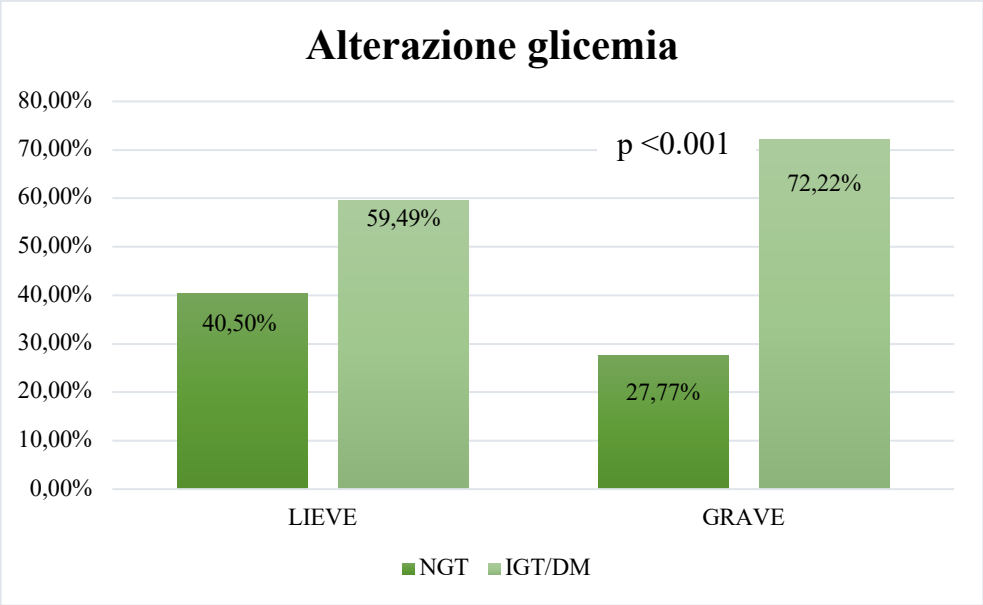
Tabella 5.2 *Raccolta e confronto dei dati laboratoristici dei pazienti, dove con Totale si intende l'interezza del campione analizzato.*

	TOTALE	LIEVE	GRAVE	p
GLUCOSIO	115.7 ± 4.2	113.8 ± 4.4	125.1 ± 12.6	**n.s.**
IL-6	51.9 ± 10.7	37.6 ± 5.9	128.2 ± 56.2	**0.0040**
PCR	6.7 ± 0.6	5.9 ± 0.6	10.5 ± 2.0	**n.s.**
FIBRINOGENO	692.0 ± 27.7	676.1 ± 28.6	758 ± 80.4	**n.s.**
LATTATI_EGA	1.4 ± 0.1	1.4 ± 0.1	1.7 ± 0.3	**n.s.**
COLESTEROLO TOT	142.2 ± 3.7	143.1 ± 4.0	136.8 ± 10.5	**n.s.**
TRIGLIERIDI	137.3 ± 6.6	132.7 ± 7.2	161.5 ± 16.8	**n.s.**
HDL	48.0 ± 5.4	50.1 ± 5.8	31.5 ± 25.5	**n.s.**
LDL	77.4 ± 7.9	77.6 ± 8.8	68.6 ± 36.8	**n.s.**
ACIDO URICO	4.5 ± 0.2	4.2 ± 0.2	5.9 ± 0.9	**0.0268**

È stato valutato se un alterato metabolismo glucidico (alterata glicemia a digiuno e/o diabete) e/o un BMI>25 fossero significativamente associati ad una forma di malattia più grave nei pazienti con polmonite da COVID-19.

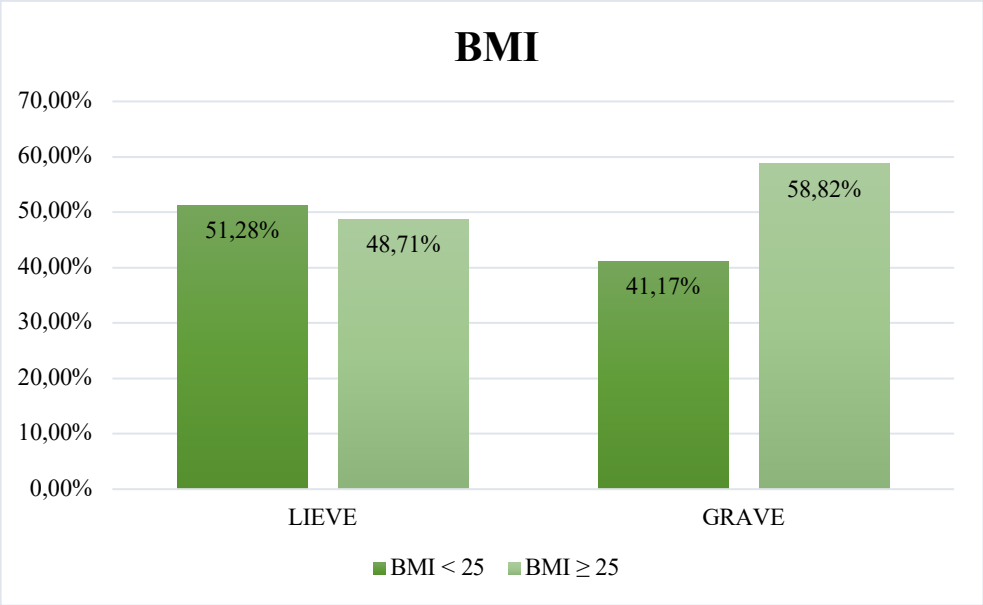
Come mostra la ***Figura 5.1,*** un'alterazione della glicemia è stata più frequentemente riscontrata nei pazienti con polmonite severa da COVID-19, nei quali appare con una frequenza del 72.2%, $p < 0.001$.

Figura 5.1 *Frequenza di alterato metabolismo glucidico, espressa in percentuale, nei due gruppi analizzati di pazienti con COVID-19. NGT, normale tolleranza al glucosio; IGT, ridotta tolleranza al glucosio; DM diabete mellito.*



Per quanto riguarda il BMI, mentre non sono state osservate differenze nei pazienti con decorso moderato della malattia, nei pazienti con andamento grave è più frequente la rilevazione di un BMI > 25 (58,8%) (***Figura 5.2***)

Figura 5.2 *Frequenza di un BMI maggiore o uguale a 25, espressa in percentuale, nei due gruppi analizzati di pazienti con COVID-19.*



Alla luce di questi risultati è stata esaminata l'associazione tra alcuni parametri metabolici ed infiammatori, l'alterazione del metabolismo glucidico e l'indice di massa corporea.

I pazienti sono quindi stati divisi in base alla glicemia in:

- NGT (normale tolleranza al glucosio): pazienti con valori normali di glucosio (65-100 mg/dl o HBAc<5.7%),
- IGT (ridotta tolleranza al glucosio): pazienti in pre-diabete(100-125 o HBA1c tra 5.7 e 6.4%),
- Iperglicemia: pazienti con diabete (valori di glicemia a digiuno> 125 mg/dl o HBA1c > 6.5%).

Tutti i paramenti esaminati non mostrano differenze significative quando valutati con il test di Kruskal-Wallis, ad eccezione dell'IL-6 (***Figure 5.3,5.4, 5.5***).

Figura 5.3 *Valori di IL-6 nei due gruppi di pazienti con COVID-19 lieve e grave divisi in base all'alterazione del metabolismo glucidico. NGT, normale tolleranza al glucosio; IGT, ridotta tolleranza al glucosio; DM diabete mellito.*

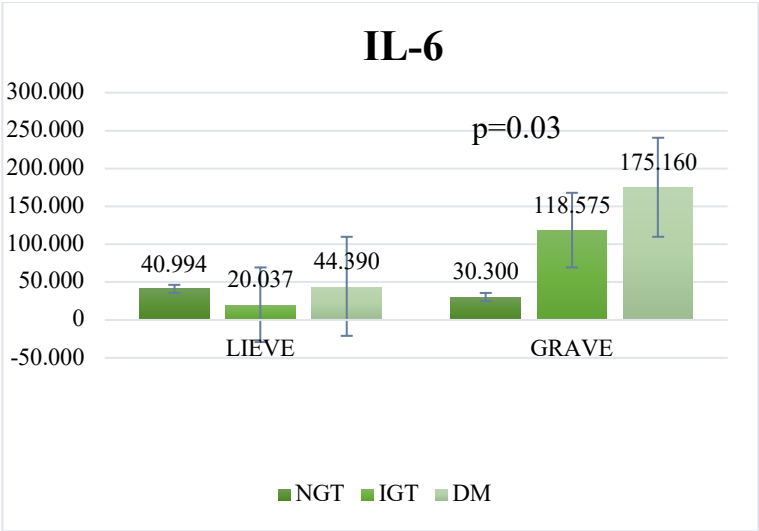


Figura 5.4 *Valori di BMI nei due gruppi di pazienti con COVID-19 lieve e grave divisi in base all'alterazione del metabolismo glucidico. NGT, normale tolleranza al glucosio; IGT, ridotta tolleranza al glucosio; DM diabete mellito.*

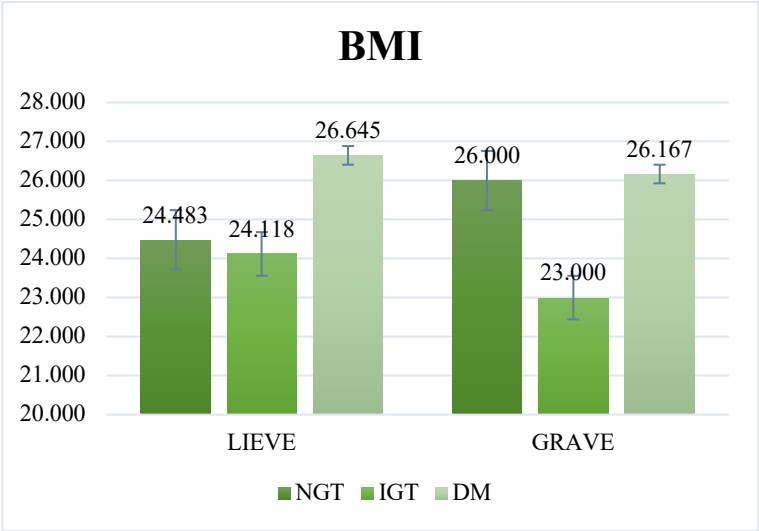
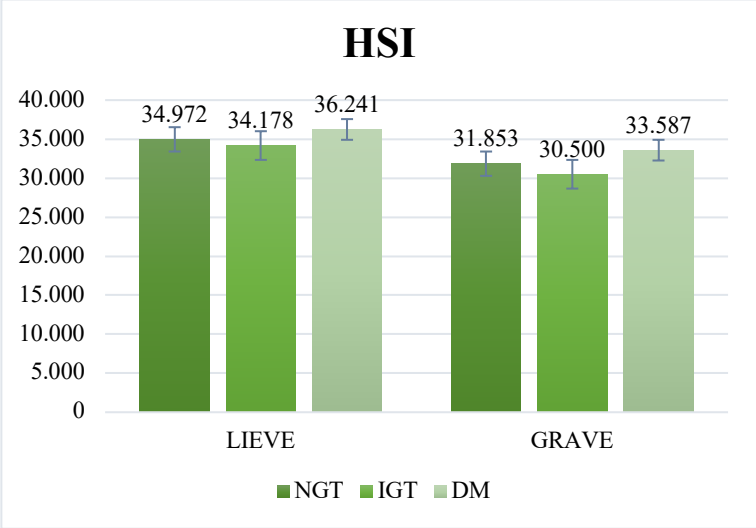


Figura 5.5 *Valori di HSI nei due gruppi di pazienti con COVID-19 lieve e grave divisi in base all'alterazione del metabolismo glucidico. NGT, normale tolleranza al glucosio; IGT, ridotta tolleranza al glucosio; DM diabete mellito.*



Inoltre i pazienti sono stati divisi in gruppi sulla base dell'indice di massa corporea (BMI) in:

- Normale se BMI >20 e <25
- Sovrappeso se BMI > 25 e < 30
- Obeso se BMI >30.

Anche in questo caso, la presenza di differenze significative è stata valutata utilizzando il test di Kruskal-Wallis. Tra i vari parametri analizzati, è stata trovata una differenza statisticamente significativa per la PCR sierica ($p = 0.048$), i lattati valutati all'emogasanalisi ($p = 0.031$), e HIS ($p < 0.001$) (***Figure 5.6, 5.7, 5.8***).

Figure 5.6 *Valori di PCR nei due gruppi di pazienti con COVID-19 lieve e grave divisi in base all'indice di massa corporea (BMI).*

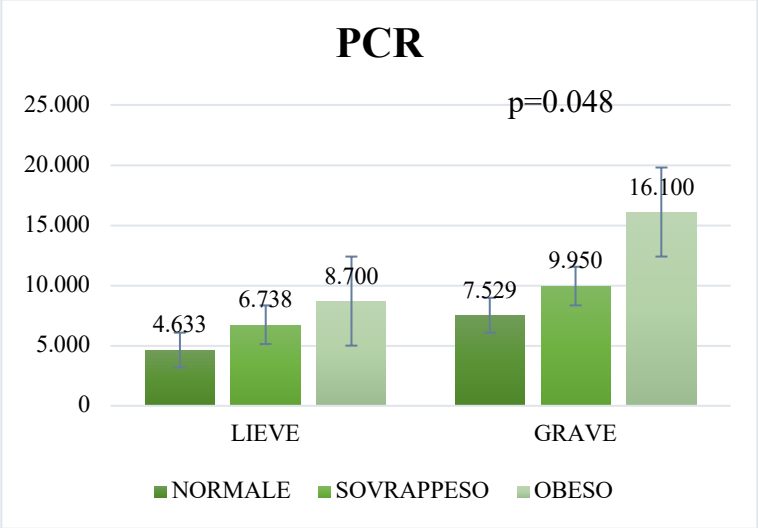


Figure 5.7 *Valori dei lattati all'emogasanalisi nei due gruppi di pazienti con COVID-19 lieve e grave divisi in base all'indice di massa corporea (BMI).*

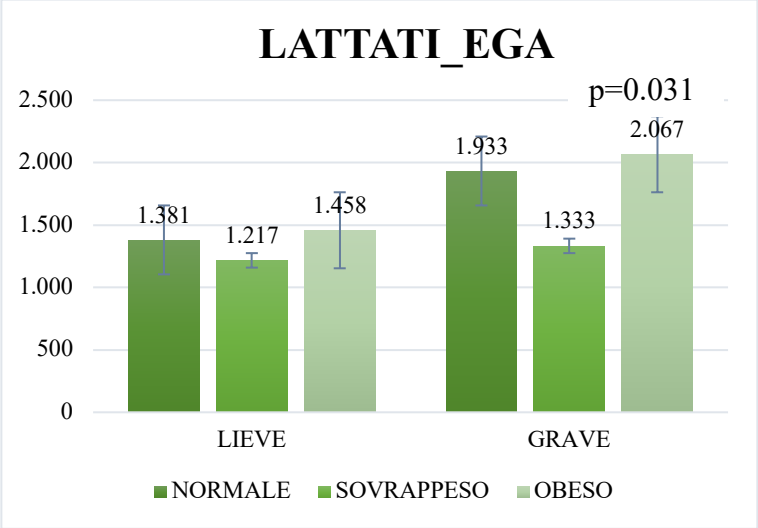
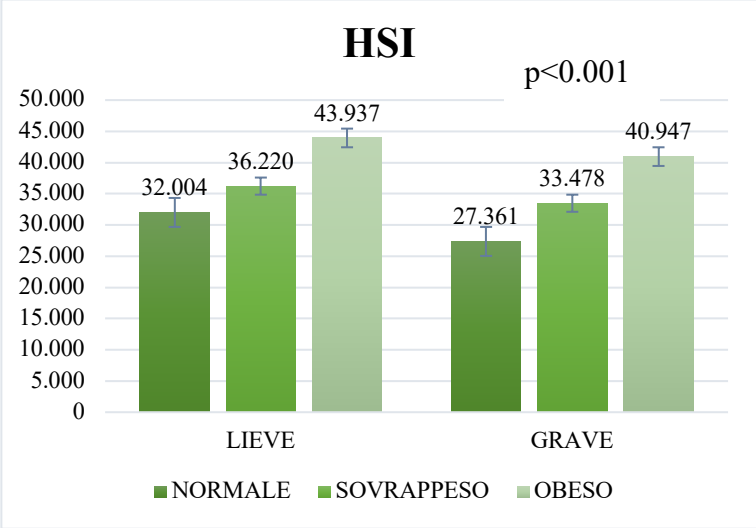


Figure 5.8 *Valori dell'indice HSI nei due gruppi di pazienti con COVID-19 lieve e grave divisi in base all'indice di massa corporea (BMI).*



Dall'analisi dei risultati del presente studio, complessivamente è emerso che nei pazienti con polmonite COVID-19 un andamento grave della malattia è associato ad alterazione dei parametri metabolici, in particolare ad alterazione del metabolismo glucidico e dei parametri antropometrici. È stato dunque evidenziato che, per i pazienti con tali alterazioni, esiste un rischio aumentato di andare incontro ad una peggiore prognosi.

6. DISCUSSIONE

Numerosi studi stanno cercando di identificare quali siano i fattori di rischio che potrebbero influenzare la diffusione del nuovo virus SARS-CoV-2 e peggiorare la prognosi dei pazienti ospedalizzati [63].

D'altra parte, secondo la World Obesity Federation, le condizioni legate all'obesità sembrano peggiorare il decorso dell'infezione da SARS-CoV-2; infatti, il Center for Disease Control and Prevention (CDC) ha affermato che le persone affette da patologie cardiache e diabete sono a più alto rischio di sviluppare complicazioni da COVID-19 e che una condizione di obesità grave, BMI maggiore o uguale a 40, pone ad un rischio più elevato di malattia grave [64].

In tutto il mondo, dal 1975 ad oggi, il numero di persone obese è quasi triplicato, tanto che l'obesità può essere considerata essa stessa una pandemia. Da un rapporto del 2016 è risultato che il 39% degli adulti nel mondo (più di 1,9 miliardi di persone) erano in sovrappeso e quasi il 13% obesi (oltre 650 milioni di persone); nel 2018 è stato stimato che 40 milioni di bambini sotto i 5 anni erano in sovrappeso o obesi.

L'obesità, caratterizzata da un eccessivo accumulo di grasso corporeo, rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica a livello mondiale, sia perché la prevalenza è in costante aumento, sia perché è un importante fattore di rischio per varie malattie croniche quali diabete mellito, malattie cardiovascolari e tumori. In totale, sovrappeso ed obesità rappresentano il quinto fattore di rischio per la mortalità globale [65].

Pur non essendoci attualmente dati che dimostrino una maggiore frequenza dell'infezione da COVID-19 nei soggetti obesi, sta diventando evidente che l'obesità aumenta il rischio di sviluppare forme gravi di insufficienza respiratoria da COVID-19.

Il diabete, o comunque una condizione di alterata tolleranza al glucosio, si verifica comunemente nelle persone obese e potrebbe rappresentare il legame tra obesità e peggiore prognosi nei pazienti con polmonite COVID-19 [39]. Alcuni rapporti preliminari indicano che l'iperglicemia è stata notata nel 51% dei casi di infezione da SARS-Cov-2 [29].

Nei nostri pazienti, la presenza di diabete e/o di alterata tolleranza al glucosio è stata osservata nel 59% dei pazienti con un decorso di malattia moderato, ma è stata rilevata nel 72% dei casi che sono andati incontro ad una forma di grave insufficienza respiratoria da SARS-CoV-2.

La diagnosi di Sindrome Metabolica è determinata dalla coesistenza di obesità viscerale più almeno due tra: diabete, elevati livelli di colesterolo LDL, bassi livelli di colesterolo HDL, elevati livelli di trigliceridi, ipertensione arteriosa [66].

Tale condizione clinica è caratterizzata da uno stato di infiammazione di basso grado, con vari prodotti infiammatori secreti direttamente dal tessuto adiposo. Gli adipociti iperplastici o ipertrofici rilasciano diverse citochine infiammatorie (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10), il fattore di crescita trasformante β (TGF-β), alcune adipochine (leptina, resistina, adiponectina), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), CXCL5 (C-X-C motif chemokine ligand 5), proteine emostatiche (inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1; PAI-1), proteine che influenzano la pressione arteriosa (angiotensinogeno) e molecole angiogeniche (fattore di crescita endoteliale vascolare; VEGF) [67].

Le principali citochine infiammatorie prodotte dal tessuto adiposo sono TNF-α, IL-1, IL-6, chiamate complessivamente "triade infiammatoria".

L'IL-6 è può essere misurata di routine nei pazienti ricoverati ed è considerato uno dei principali effettori della "tempesta citochinica", che si verifica frequentemente nei pazienti con COVID-19 con prognosi peggiore [68].

Per confermare l'associazione tra questo meccanismo infiammatorio e l'alterazione dei parametri metabolici, i pazienti sono stati stratificati in base ai livelli di glicemia a digiuno e alla presenza di diabete, valutando i diversi livelli di IL-6. Tra i vari gruppi è stata osservata una differenza significativa con aumentati livelli di IL-6 nei pazienti con diabete e/o alterata tolleranza al glucosio con un grave decorso della malattia.

Come precedentemente esposto, il tessuto adiposo viscerale è fonte di mediatori infiammatori nei pazienti con obesità e sindrome metabolica; sembra che l'infezione da SARS-Cov-2 e l'obesità condividano alcune vie patogenetiche comuni e questo potrebbe portare ad un'amplificazione della risposta infiammatoria [39,69].

In precedenti studi è stato segnalato che i pazienti affetti da polmonite COVID-19 con qualsiasi grado di obesità avessero un rischio significativamente più elevato di necessitare l'ospedalizzazione, la ventilazione polmonare o di andare incontro a morte rispetto ai pazienti normopeso. Ciò si riscontra anche escludendo dall'analisi le altre comorbidità presenti nel paziente, evidenziando quindi la possibilità che l'obesità possa essere un fattore di rischio indipendente per una peggiore prognosi [70].

A confermare questa tesi, stratificando i nostri pazienti secondo i valori di BMI, è stata rilevata una differenza statisticamente significativa nei livelli di PCR ematica ($p=0.048$), di lattato all'emogas analisi ($p=0.031$) e dell'HSI ($p<0.001$).

Dai nostri risultati è emerso che la forma grave di polmonite COVID-19 sia frequentemente associata a valori di HSI indicativi di steatosi epatica.

Come già riportato, l'insulino-resistenza è il principale evento patogenetico che porta alla comparsa della sindrome metabolica che è caratterizzata da uno stato di infiammazione cronica di basso grado.

Ulteriori studi hanno dimostrato che la steatosi epatica è un fattore di rischio indipendente per un decorso grave di malattia nei pazienti con COVID-19 basandosi sulla

una valutazione di immagini TC [73]. Tuttavia, rispetto allo studio TC, il calcolo dell'indice HSI è un test di facile esecuzione, che può essere applicato contestualmente alla valutazione clinica del paziente senza la necessità di indagini di secondo livello.

7. CONCLUSIONI

In conclusione, i dati raccolti confermano il ruolo dei fattori metabolici come fattore di rischio per lo sviluppo di una forma severa di insufficienza respiratoria da COVID-19.

I nostri risultati evidenziano la necessità di un miglioramento nell'approccio alla gestione dei pazienti obesi e con diabete mellito di tipo 2 durante questa pandemia e da qui in avanti.

Questa categoria di pazienti andrebbe gestita in maniera più aggressiva sin da subito visto l'esito significativamente peggiore a cui potrebbero andare incontro rispetto alla popolazione generale.

È inoltre possibile che le misure di contenimento dell'attuale pandemia contribuiscano ad aumentare il tasso di obesità. Infatti, durante questo periodo di distanziamento, si stanno interrompendo i programmi di perdita di peso, lo stare in casa rischia di ridurre l'attività motoria regolare, si stanno consumando in maggiore quantità prodotti trasformati a lunga conservazione, fattori che a lungo andare possono favorire l'incremento ponderale.

Sia in preparazione ad eventuali future pandemie o ad una possibile ricorrenza stagionale del COVID-19, ma anche come strumento di prevenzione primaria per tutte le complicanze associate alla sindrome metabolica, diventa pertanto assolutamente necessario sviluppare ed attuare strategie di perdita di peso nella popolazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al., “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China”, Lancet, vol. 395, pp. 497-506, 2020.
2. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al., “Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)", StatPearls Publishing, 2020.
3. World Health Organization, WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020,(WHO)
4. Wang, C., et al., "A novel coronavirus outbreak of global health concern", Lancet, vol. 395, pp. 470–473, 2020.
5. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY, "Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options", Nat Rev Drug Discov, pp. 327-347, 2016
6. Zhang C, Shi L, Wang F-S., "Liver injury in COVID-19: management and challenges" Lancet Gastroenterol Hepatol 2020, vol 5, pp. 428-430, 2020.
7. Lu R, Zhao X, Li J, et al., "Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding", Lancet, vol. 395, pp. 565-574, 2020.
8. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al., "A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin", Nature, vol. 579 pp. 270-273, 2020.
9. Xiaolu Tang, Changcheng Wu, Xiang Li, Yuhe Song, Xinmin Yao, Xinkai Wu, Yuange Duan, Hong Zhang, Yirong Wang, Zhaohui Qian, Jie Cui, Jian Lu, "On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2", National Science Review, Vol. 7, pp. 1012–1023, 2020.
10. Feng He, Yu Deng, Weina Li, "Coronavirus disease 2019: What we know?" F, J Med Virol, vol 92 (7), pp. 719-725,2020.

11. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S., "The spike protein of SARS-CoV– a target for vaccine and therapeutic development", Nat Rev Microbiol., vol. 7, pp. 226-236, 2009.
12. Wang Q, Wong G, Lu G, Yan J, Gao GF., "MERS-CoV spike protein: targets for vaccines and therapeutics", Antiviral Research, vol.133, pp. 165-177, 2016
13. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS., "Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation", Science, vol. 367, pp.1260-1263, 2020 Mar 13
14. Korber B, Fischer W, et al., "Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS- CoV-2", BioRxiv , 2020
15. Ziegler C, Allon S, et al., "SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues", Cell, vol.181, pp. 1016-1035, 2020.
16. WHO. , COVID-19 situation reports. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports, 2020.
17. (ISS), Istituto Superiore di Sanità. Comunicato stampa n. 19 del 9 marzo 2020.
18. Mohamed Abu-Farha, Thangavel Alphonse Thanaraj, Mohammad G. Qaddoumi, Anwar Hashem, Jehad Abubaker, and Fahd Al-Mulla, "The Role of Lipid Metabolism in COVID-19 Virus Infection and as a Drug Target", International Journal of Molecular Sciences, pp. 3544, 2020.
19. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, et al., "A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster", Lancet,vol. 395, pp. 514-523, 2020.

20. Wu J, Leung K, et al. , "Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study", Lancet, vol.395, pp. 689-697, 2020.
21. Carinci, F., "Covid-19: Preparedness, decentralisation, and the hunt for patient zero", BMJ, pp. 368, 2020.
22. Li, G., et al., "Coronavirus infections and immune responses", J. Med. Virol., vol. 92, pp. 424–432, 2020.
23. Ministero della Salute, "Pandemia di COVID-19 - Aggiornamento delle indicazioni sui test diagnostici e sui criteri da adottare nella determinazione delle priorità. Aggiornamento delle indicazioni relative alla diagnosi di laboratorio" Circolare del 3 Aprile 2020.
24. Ministero della Salute, "Test di screening e diagnostici", Circolare del 9 Maggio 2020.
25. Lechien J, Chiesa-Estomba C, et al., "Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-mo- derate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study", Eur Arch Otorhinolaryngol, vol. 277, pp. 2251-2261, 2020.
26. Redd W, Zhou J, et al. "Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoV-2 in- fection in the United States. A multicenter cohort study", Gastroenterology, vol. 159, pp. 765-767, 2020.
27. Li Q, Guan X, Wu P, et al., "Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia", N Engl J Med, vol.282, pp. 1199-1207, 2020.
28. Wang D, Hu B, Hu C, et al., "Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China", JAMA, vol. 323, pp. 1061-1069,2020.

29. Chen N, Zhou M, Dong X, et al.,"Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study", Lancet, vol. 395, pp. 507-513, 2020.
30. Liu F, Li L, et al., "Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19", J Clin Virol, vol.127, 104370, 2020.
31. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant B, et al., "Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID- 19", Cell, vol.181, pp. 1036-1045, 2020.
32. Pan Y, Guan H, Zhou S, et al., "Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China", Eur Radiol, vol.30, pp. 3306-3309, 2020.
33. Shi H, Han X, Jiang N, et al., "Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study", Lancet Infect Dis, vol. 20, pp. 425.434, 2020.
34. Pan F, Ye T, Sun P, et al., "Time course of lung changes on chest ct during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia", Radiology, vol. 295, pp. 715-721, 2020.
35. Selby N, Forni L, et al., "COVID-19 and acute kidney injury in hospital: summary of NICE guidelines", BMJ, vol. 369:1963,2020.
36. Chiappetta S, Sharma, et al., "COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity", Int J Obes, vol. 44,8, pp. 1790-1792, 2020.
37. Sun Y, Wang Q, Yang G, Lin C, Zhang Y, Yang P., "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", Inf Disp, vol. 48, pp. 813-822, 2016.

38. NeidichSD, GreenWD,RebelesJ,KarlssonEA,Schultz-CherryS,NoahTL,et al., "Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese", Int J Obes; vol. 410, pp. 1324-1330, 2017.
39. Michalakis K., Ilias I., "SARS-CoV-2 infection and obesity: Common inflammatory and metabolic aspects", Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, vol. 14,4, pp. 469-471, 2020.
40. Peters U, Dixon AE, "The effect of obesity on lung function", Expert Rev Respir Med, vol.12, pp. 755-767, 2018.
41. Huttunen R, Syrjänen J, "Obesity and the risk and outcome of infection", Int J Obes, vol.37, pp. 333–340, 2013
42. Zhang X, Zheng J, Zhang L, et al., "Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity on asthma control", Allergy Asthma Proc 2017.
43. Divella R, De Luca R, Abbate I, Naglieri E, Daniele., "Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation", J Canc, vol.7, pp. 2346-2359, 2016.
44. Ulhaq ZS, Soraya GV., "Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression", Med Maladies Infect, vol. 50, pp. 382-383, 2020.
45. Ryan DH, Ravussin E, Heymsfield S., "COVID 19 and the Patient with Obesity – The Editors Speak Out". Obesity n/a.
46. Anon. WHO. WHO global report: mortality attributable to tobacco 2012. Geneva: World Health Organization, 2012.
47. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, et al., "Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China", N Engl J Med , vol. 382, pp. 1708-1720, 2020.

48. Shi H, Han X, Jiang N, et al., "Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study", Lancet Infect Dis, vol.20, pp.425-434, 2020.
49. Yeo C, Kaushal S, Yeo D., "Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible?", Lancet Gastroenterol Hepatol, vol.5,4, pp. 335-337, 2020.
50. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, Berg T., "Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper", JHEP Rep, vol.2, pp. 100-113, 2020.
51. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, Sheron N, et al., "Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies", J Hepatol, vol.69, pp. 718-735, 2018.
52. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, et al., “Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy“, JAMA, vol.323, pp. 1574-1581, 2020.
53. J, Kaur , "A comprehensive review on metabolic syndrome", Cardiol Res Pract, vol. 2014, pp. 943162, 2014.
54. H, Yki-Jarvinen, "Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome", Lancet Diabetes Endocrinol, vol. 2, pp. 901-910, 2014.
55. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L, Svegliati-Baroni G, et al., "Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease", Int J Mol Sci, vol. 17, pp. 2082, 2016.

56. Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G., "Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH", Transplantation, vol. 103, pp.1-13.
57. Marra F, Svegliati-Baroni G., "Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis", J Hepatol, vol. 68, pp. 280-295, 2018.
58. Kahl S, Strassburger K, Nowotny B, Livingstone R, Kluppelholz B, Kessel K, Hwang JH, et al., "Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance", PLoS One, vol. 9, 2014.
59. Ryan DH, Ravussin E, Heymsfield S., "COVID 19 and the patient with obesity - the editors speak out", Obesity, vol. 28, pp. 847, 2020.
60. European Association for the Study of the Liver (EASL) , European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO), "EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease", Journal of Hepatology, Diabetologia and Obesity Facts, 2015.
61. Kahl S, Strassburger K, Nowotny B, Livingstone R, Kluppelholz B, Kessel K, Hwang JH, et al., "Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance", PLoS One; vol.9, pp. 94059,2014.
62. World Health Organization. (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance, 25 January 2020. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/330854. 2020.
63. World Health Organisation (WHO). Coronavirus disease (Covid-19) pandemic. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019. [Accessed 12 April 2020]. 2020.

64. Centres for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus (Covid-19). https://www.cdc.gov/coronavirus.
65. Zupo R, Castellana F, Sardone R, Sila A, Giagulli VA, Triggiani V, Cincione RI, et al., "Preliminary Trajectories in Dietary Behaviors during the COVID-19 Pandemic: A Public Health Call to Action to Face Obesity", Int J Environ Res Public Health, vol.17,2020.
66. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C, American Heart A, National Heart L, et al.,"Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition", Circulation, vol. 109, pp. 433-438, 2004.
67. Del Turco S, Gaggini M, Daniele G, Basta G, Folli F, Sicari R, Gastaldelli A., "Insulin resistance and endothelial dysfunction: a mutual relationship in cardiometabolic risk", Curr Pharm Des, vol.19, pp.2420-2431, 2013.
68. Pedersen SF, Ho YC., "SARS-CoV-2: a storm is raging", J Clin Invest, vol.130, pp.2202-2205, 2020.
69. Gastaldelli A, Cusi K., "From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options", JHEP Rep, vol.1, pp. 312-328, 2019.
70. Singh S, Bilal M, Pakhchanian H, Raiker R, Kochhar GS, Thompson CC., "Impact of Obesity on Outcomes of Patients with COVID-19 in United States: A Multicenter Electronic Health Records Network Study", Gastroenterology 2020.
71. Palomar-Lever A, Barraza G, Galicia-Alba J, Echeverri-Bolanos M, Escarria-Panesso R, Padua-Barrios J, Halabe-Cherem J, et al., "Hepatic steatosis as an independent risk factor for severe disease in patients with COVID-19: A computed tomography study", JGH Open 2020.

RINGRAZIAMENTI

A conclusione di questo lavoro vorrei ringraziare il mio Relatore, Prof. Gianluca Svegliati Baroni, per la disponibilità che mi ha concesso, per le preziose indicazioni e l'attenzione con cui mi ha guidata in questi mesi.

Ringrazio anche la Dott.sa Chiara Rossi per la pazienza, i preziosi consigli e per l'aiuto offerto nella raccolta dati e nella stesura di questa tesi.