



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Infermieristica

**COVID-19 COME FATTORE
PREDISPONENTE PER IL DIABETE
MELLITO? UNO STUDIO RETROSPETTIVO.**

Relatore: Chiar.ma

Dott.ssa Tiziana Traini

Tesi di Laurea di:

Manuela Piersanti

A.A. 2020/2021

DEDICA

*Ai miei genitori,
perché con il vostro sostegno e incoraggiamento,
mi avete dato la forza
per raggiungere questo traguardo.*

Grazie.

INDICE

Introduzione	1
Capitolo 1: IL DIABETE MELLITO	
1.1. COS'E' IL DIABETE MELLITO	3
1.2. FORME DI DIABETE E LORO FISIOPATOLOGIA	3
1.3. GLICEMIA, DIAGNOSI E TERAPIA	6
Capitolo 2: IL COVID-19	
2.1. COS'E' IL COVID-19.....	8
2.2. FISIOPATOLOGIA DEL COVID-19	9
2.3 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL COVID-19.....	10
Capitolo 3: DIABETE MELLITO E COVID-19	
3.1. DIABETE COME FATTORE DI RISCHIO PER LA PROGNOSE DI COVID-19.....	14
3.2. DIABETE E TERAPIA FARMACOLOGICA UTILIZZATA NEL COVID-19. ...	15
3.3. COVID-19 COME FATTORE PREDISPONENTE PER IL DIABETE.....	16
Capitolo 4: STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO MONOCENTRICO	
4.1 INTRODUZIONE ALLO STUDIO.....	19
4.2 QUESITO DI RICERCA.....	22
4.3 OBIETTIVO DELLA RICERCA.....	22
4.4 MATERIALI E METODI.....	23
4.5 RISULTATI.....	26
4.6 DISCUSSIONI.....	28

4.7 LIMITI DELLO STUDIO.....	31
4.8 CONCLUSIONI.....	32
BIBLIOGRAFIA	35
SITOGRAFIA.....	38
ALLEGATO 1	39
RINGRAZIAMENTI.....	40

INTRODUZIONE

Con il seguente elaborato di tesi, è stato effettuato uno studio retrospettivo per reperire informazioni riguardanti la correlazione tra la malattia diabetica e l'infezione da Covid-19, mediante l'osservazione e valutazione del decorso patologico dei pazienti ricoverati nella U.O.C. Pneumologia-Covid dell'Ospedale "C. e G. Mazzoni" di Ascoli Piceno.

Dalla letteratura emerge una notevole correlazione tra il diabete e l'infezione da Covid-19, poiché considerato fattore estremamente sfavorevole sia per l'evoluzione dell'infezione da Covid-19, sia per lo sviluppo di relative complicanze successive. [1]

Tuttavia, numerosi case-reports considerano la relazione tra la sindrome respiratoria acuta da Covid-19 e diabete mellito bidirezionale. Questo poiché, da un lato, il diabete mellito è associato ad un aumentato rischio di Insufficienza Respiratoria grave da Covid-19. Mentre dall'altro lato, tale Insufficienza Respiratoria può indurre diabete di nuova insorgenza (spesso con complicanze, quali la Chetoacidosi Diabetica) oppure complicare un diabete preesistente. [2]

L'infezione da Covid-19, dopo un iniziale recupero e guarigione del soggetto (si intende la negativizzazione del tampone naso-faringeo), può proseguire sotto forma di complicazioni cliniche o effetti a lungo termine, noti come Long-Covid. La maggior parte dei pazienti (80%) ha successivamente sviluppato effetti a lungo termine, tra i più comuni:

- Affaticamento;
- Dispnea;
- Disturbi dell'attenzione;
- Perdita dei capelli.

Alcuni di questi effetti a lungo termine corrispondono alla sintomatologia clinica dell'infezione da Covid-19:

- Anosmia;
- Ageusia;
- Cefalea;
- Affaticamento;
- Dolore articolare. [3]

Pertanto, a seguito del Decreto Legge 25 maggio 2021 n° 73, si indica l'esigenza di adottare un Protocollo Sperimentale Nazionale che predisponga un piano di screening e follow-up per monitorare e gestire i pazienti colpiti da Covid-19, con lo scopo di prevenirne le complicanze a lungo termine. Perciò è stato introdotto un programma di monitoraggio mediante l'esecuzione di prestazioni clinico-diagnostiche assistenziali in regime di esenzione, contenute nei Livelli Essenziali di Assistenza, che varia in base alla gravità della sintomatologia del soggetto in questione. [4]

Inoltre, sono state introdotte le "Indicazioni ad interim sui principi di gestione del Long-COVID", le quali raccomandano un approccio multidisciplinare e, quindi, un'attenta identificazione e valutazione multidimensionale del paziente Long-Covid che comprenda gli aspetti clinici, funzionali, nutrizionali, cognitivi e psicologici. [5]

CAPITOLO PRIMO: IL DIABETE MELLITO

1.1 COS'E' IL DIABETE

Il diabete mellito è una patologia cronica caratterizzata da un aumento della concentrazione di glucosio nel sangue, secondaria ad un difetto assoluto o relativo di insulina, ormone secreto dalle isole di Langerhans del pancreas, che ha la funzione di metabolizzare il glucosio che verrà utilizzato all'interno delle cellule per i processi energetici. Questo difetto di insulina comporta un aumento dei livelli di glucosio nel sangue (iperglicemia) che possono a lungo andare favorire la comparsa di diabete mellito.

Tuttavia, è importante l'individuazione di fattori predisponenti per effettuare una selezione dei soggetti a maggior rischio di sviluppare il diabete mellito. I fattori di rischio principali sono:

- Età superiore a 45 anni;
- Familiarità;
- Sovrappeso;
- Parto di un figlio di peso superiore a 4 kg;
- Diabete gestazionale;
- Ipertensione Arteriosa Sistemica;
- Glicemia alterata a digiuno;
- Intolleranza al glucosio;
- Etnia ad alto rischio (asiatici, africani, ispanici);
- Soggetto con peso alla nascita superiore a 4 kg o inferiore a 2,5 kg. [6]

1.2 FORME DI DIABETE E LORO FISIOPATOLOGIA

In medicina, il Diabete Mellito viene distinto in tre principali forme di diabete, quali:

- Diabete Mellito di tipo 1;
- Diabete Mellito di tipo 2;

- Diabete Gestazionale.

Inoltre alle stesse, si aggiunge un'ulteriore forme di diabete, quale il Diabete Insipido, differente dalle altre sia per le cause che per la sintomatologia clinica. [7]

Il Diabete Mellito di tipo 1 è una malattia autoimmune poiché secondaria ad una reazione del sistema immunitario nei confronti dell'organismo stesso: questo, infatti, è causato dalla produzione di autoanticorpi da parte del sistema immunitario che, non riconoscendo tessuti e organi propri, attacca le cellule β del pancreas (deputate alla produzione di insulina). Tale situazione provocherà un disturbo della produzione di insulina che risulterà ridotta o, addirittura, assente. A questo punto si verificherà un eccessivo aumento del glucosio nel sangue (iperglicemia).

Inoltre, la costante assenza di produzione di insulina induce l'organismo a produrre energia, non più mediante il metabolismo degli zuccheri (glucosio), bensì mediante il metabolismo dei grassi. La conseguenza sarà la produzione e accumulo di corpi chetonici che possono condurre a complicanze letali (coma chetoacidotico).

In alcuni casi di Diabete Mellito di tipo 1 è molto frequente una cessazione dei sintomi dopo la fase di esordio che spesso ha la durata di pochi mesi. Questa condizione transitoria viene identificata come "luna di miele".

Tuttavia le cause di questa forma di diabete non sono certe, ma sono presenti dei fattori predisponenti e che, quindi, contribuiscono alla comparsa della patologia, quali:

- Fattori ereditari;
- Fattori immunitari: questi fanno, appunto, riferimento alla difesa che attua il sistema immunitario contro le infezioni;
- Fattori ambientali: dipendono dall'azione di batteri, virus, parassiti contro il nostro organismo.

La sintomatologia clinica comprende tre sintomi principali di esordio del Diabete di tipo 1, ossia:

- Poliuria (aumento del volume urinario);
- Polidipsia (aumento della sensazione di sete);
- Polifagia paradossa (calo di peso improvviso non dovuto a variazione della dieta).

Inoltre, spesso dagli esami ematici, si riscontra un aumento della quantità di corpi chetonici nel sangue, dovuta alla situazione sopra descritta. [8]

Il Diabete Mellito di tipo 2 è la forma più frequente di diabete che si manifesta per lo più in età adulta. Questa forma di diabete mellito presenta sia una produzione insufficiente di insulina, sia una situazione di insulino-resistenza: si tratta di una condizione in cui l'insulina prodotta non agisce in maniera adeguata, la cui conseguenza, anche in questo caso è l'iperglicemia. Tra i principali fattori di rischio per il diabete mellito di tipo 2 vi sono:

- Età adulta;
- Vita sedentaria;
- Inattività fisica;
- Obesità (BMI maggiore o uguale a 30 kg/m²);
- Ipertensione Arteriosa Sistemica (PAS maggiore o uguale 140 mmHg o PAD Maggiore o uguale 90 mmHg);
- Colesterolo HDL (minore o uguale a 35 mg/dl);
- Trigliceridi (maggiori o uguali 250 mg/dl).

Spesso la scoperta del diabete mellito di tipo 2 avviene casualmente, di solito durante esami di altro tipo per altre patologie. Tuttavia i sintomi di esordio, spesso, indicano complicanze in stato avanzato. I principali sintomi di diabete di tipo 2 sono:

- Sensazione di stanchezza;
- Poliuria e nicturia;

- Polidipsia;
- Perdita di peso improvvisa e non correlata a dieta;
- Visione offuscata;
- Lenta guarigione delle ferite. [9]

1.3 GLICEMIA, DIAGNOSI E TERAPIA

Il parametro principale da prendere in considerazione è la glicemia.

La glicemia è la concentrazione di glucosio nel sangue: questa viene controllata dall'organismo mediante un sistema di regolazione che si avvale di due ormoni, quali insulina (ipoglicemizzante) e glucagone (iperglicemizzante). Nel soggetto sano, la glicemia varia tra i 60 e i 130 mg/dl, mentre a digiuno può aggirarsi intorno ai 70 e i 130 mg/dl. [10]

In presenza di segni e sintomi tipici (polidipsia, poliuria, calo ponderale) del diabete mellito, la diagnosi può essere effettuata qualora vi fosse anche solo una singola occasione di glicemia ≥ 200 mg/dl. Qualora i segni e sintomi tipici fossero assenti, invece, la diagnosi sarà confermata dopo la valutazione di due diverse occasioni di:

- Glicemia a digiuno (interruzione dell'alimentazione per almeno 8 ore) ≥ 126 mg/dl;
- Glicemia ≥ 200 mg/dl dopo carico di 75 g di glucosio;
- HbA1c (Emoglobina Glicata) ≥ 48 mmol/mol (6,5%) a dosaggio standardizzato (seguita dalla ricerca della presenza di fattori di rischio nel soggetto). [11]

L'Emoglobina Glicata è l'esame principale per diagnosticare il diabete. Questo, infatti, permette di stimare la media della glicemia nei 2-3 mesi precedenti. [12]

Il dosaggio dell'Emoglobina Glicata va eseguito con metodo standardizzato ed è preceduto dalla valutazione di eventuali condizioni che possono interferire con l'interpretazione ed il dosaggio di tale parametro. Tuttavia, l'HbA1c si mostra più affidabile della glicemia poiché

ha un'instabilità preanalitica minore rispetto alla glicemia. Il valore da considerare è ≥ 48 mmol/mol, indicato come soglia diagnostica di diabete. [11]

La terapia farmacologica principale per il trattamento del diabete è il basal-bolus. Si tratta di uno schema di terapia, fortemente raccomandato, che prevede la somministrazione di insulina mediante terapia multiiniettiva o tramite microinfusore. [11]

La terapia insulinica è il trattamento di prima scelta. Tuttavia, per scegliere la tipologia di insulina da somministrare è necessaria una adeguata e attenta valutazione delle condizioni dell'assistito nonché della situazione. Infatti la terapia insulinica può essere rapida (possiede una durata breve, quindi, può essere somministrata immediatamente dopo il pasto) oppure lenta (con emivita più lunga, solitamente viene somministrata durante la notte).

Attualmente sono altrettanto utilizzati i microinfusori. Altro farmaco utilizzato è la Metformina (ipoglicemizzante orale), spesso associata a secondo farmaco per garantire un maggior controllo glicometabolico. [11]

CAPITOLO SECONDO: IL COVID-19

2.1. COS'E' IL COVID-19

Il virus SARS-COV-2 è un virus a RNA a singolo filamento positivo, appartenente alla famiglia Coronaviridae, responsabile di una grave infezione respiratoria nell'uomo, nota con il nome di Malattia da Coronavirus (Covid-19). [13] Questa patologia può presentarsi in forma lieve o moderata, ma può evolvere in manifestazioni gravi come la polmonite interstiziale, fino ad ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), ossia la Sindrome da distress respiratorio. [14]

La manifestazione della malattia da Coronavirus è estremamente variabile, pertanto sarà differente anche in relazione alle condizioni cliniche dell'ospite. La sintomatologia clinica principale comprende:

- Febbre;
- Tosse;
- Mialgia;
- Affaticamento;
- Dispnea (sin dalla forma moderata della patologia).

Mentre la manifestazione clinica meno comune comprende sintomi, quali:

- Cefalea;
- Disturbi gastrointestinali (diarrea);
- Produzione di espettorato;
- Emottisi;
- Disturbi osteoarticolari;
- Eruzione cutanea (a volte). [15]

2.2 FISIOPATOLOGIA DEL COVID-19

L'infezione da SARS-COV-2 può rivelarsi letale per i soggetti più fragili e con comorbidità (diabete mellito, ipertensione). Pertanto è di fondamentale importanza conoscere il meccanismo di infezione e trasmissione dell'agente infettivo. [13]

La trasmissione del virus avviene da persona a persona tramite droplets (ossia le goccioline) che, al momento del contagio, si depositano all'interno della bocca e della congiuntiva oculare. [14]

A questo punto, seguirà l'adesione e penetrazione del virus nella cellula ospite, nella quale libererà l'RNA. Il materiale genetico del virus, alterando le normali funzioni della cellula ospite, la costringerà a replicare il virus e ciò comporterà la conseguente morte cellulare. [16]

Il virus SARS-COV-2 è costituito da quattro proteine strutturali, quali:

- Proteina del nucleocapside: ha lo scopo di formare il capsidico elicoidale, il quale ospiterà il genoma virale;
- Proteina Spike: fa parte dell'involucro lipidico del virus ed ha la funzione di ingresso del virus e riconoscimento della cellula ospite [13] (poiché media il legame tra il recettore e la cellula ospite); [14]
- Proteina dell'involucro: costituisce l'involucro lipidico del virus;
- Proteina di membrana: concorre nell'assemblaggio della struttura del virus. [13]

Il periodo di incubazione di tale virus è compreso tra 1 e 12 giorni: tuttavia, il periodo di incubazione è in media di 4 giorni. [13] Nonostante ciò, sia fattori virali, sia fattori dell'ospite possono influenzare la patogenesi del SARS-COV-2. [14]

La prima replicazione dell'RNA virale avviene nell'epitelio della mucosa della cavità orale e faringea. In quel tratto respiratorio sono presenti i recettori ACE2 (Angiotensin

Converting Enzyme 2), ossia i recettori funzionali del virus SARS-COV-2 e che, attraverso la glicoproteina presente sulla superficie del virus, si lega alla cellula ospite. [14] Tale glicoproteina è costituita da due subunità: la prima controlla il trofismo cellulare, mentre la seconda ha lo scopo di mediare la fusione della membrana cellulare dell'agente virale.

L'iniziale replicazione virale provoca la morte delle cellule epiteliali, endoteliali e dell'endotelio vascolare, innescando la produzione di citochine e chemochine proinfiammatorie. Successivamente si ha la perdita della funzione di ACE2 polmonare, la quale indica una condizione di danno polmonare acuto, e una conseguente disfunzione del sistema Renina-Angiotensina che, quindi, comporta permeabilità vascolare ed aumento dell'infiammazione. [17]

La diagnosi di malattia da Coronavirus può essere effettuata mediante diverse indagini diagnostiche, come:

- Test dell'acido nucleico: inizialmente effettuato attraverso la rilevazione dell' RT-PCR [17] (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction);
- Diagnosi sierologica;
- Diagnostica per imaging: utilizzata soprattutto la Tomografia Computerizzata (TC), nella quale si notano caratteristiche simili ricorrenti nella maggior parte dei casi clinici analizzati come l'opacità del "vetro smerigliato" e la distribuzione bilaterale ed irregolare delle ombre. [17]

2.3 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL COVID-19

Il trattamento farmacologico della patologia viene scelto prendendo in considerazione le condizioni del paziente. Pertanto, è importante classificare il paziente in base alla gravità della malattia. [18] Perciò i pazienti vengono suddivisi in:

- Casi lievi: si tratta di quei soggetti che presentano sintomi lievi e nei quali non si

riscontrano segni di polmonite all'imaging.

- Casi moderati: si tratta di soggetti che presentano febbre ed evidenti sintomi respiratori, come anche segni di polmonite all'imaging.
- Casi gravi: prevedono dei criteri diagnostici che variano in base all'età del soggetto.

[18]

Negli adulti i criteri da soddisfare sono:

- Frequenza Respiratoria ≥ 30 atti respiratori/minuto;
- Saturazione di ossigeno $\leq 93\%$ a riposo;
- Rapporto PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg

Nei bambini, invece, i criteri da soddisfare sono:

- Frequenza Respiratoria ≥ 60 atti respiratori/minuto;
- Saturazione di ossigeno $\leq 92\%$ a riposo;
- Respiro affannoso, cianosi, apnee intermittenti;
- Letargia e convulsioni;
- Difficoltà nell'alimentazione e disidratazione.

Casi critici: si tratta di soggetti che presentano una di queste situazioni:

- Insufficienza Respiratoria con necessità di ventilazione meccanica;
- Shock;
- Insufficienza multiorgano che richieda cure in Terapia Intensiva.

A questo punto, prima di scegliere il trattamento si effettua, quindi, la valutazione globale del paziente, che prevede:

- Esami ematochimici;
- Esami delle urine;
- Monitoraggio della Proteina C-Reattiva (PCR);
- Controllo della Funzionalità renale;
- Controllo della Funzionalità epatica;
- Controllo della Funzionalità cardiaca;

- Monitoraggio della coagulazione;
- Emogasanalisi arterioso e venoso;
- Diagnostica per imaging.

Il trattamento di prima scelta è l'ossigenoterapia efficace ad alti flussi, che ha lo scopo di favorire una migliore ossigenazione possibile: se possibile può essere somministrato anche idrogeno misto a ossigeno ($H_2/O_2 = 66,6\%/33,3\%$). [18] Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, i farmaci maggiormente utilizzati sono:

- Interferoni di tipo 1: sono delle citochine antivirali che, inducendo la produzione di una serie di proteine, ostacolano la replicazione virale all'interno della cellula bersaglio. Presenta effetti sinergici dimostrati con ribavirina. [17]
- Farmaci antivirali: ne esistono diversi principi attivi, quali:
 - Ribavirina: associata all'Interferone di tipo 1 ostacola la replicazione del virus. Ampiamente utilizzata in combinazione e non con gli steroidi. Tuttavia, successivamente agli eventi avversi, il dosaggio va ben calcolato. [17]
 - Lopinavir/Ritonavir: ha un importante effetto terapeutico contro la malattia da Covid-19, soprattutto se in combinazione con la Ribavirina, pertanto è ampiamente raccomandato per il trattamento di tale patologia. [17]
 - Remdesivir: è un inibitore dell'RNA polimerasi, la cui protezione virale è risultata superiore rispetto all'effetto antivirale dei principi Lopinavir/Ritonavir. [17] È indicato per pazienti con polmonite che necessitano di ossigeno, esclusi i pazienti che ricevono ossigeno ad alti flussi, pazienti che necessitano di Ventilazione Meccanica Invasiva e Non Invasiva o Ossigenazione Extracorporea a Membrana (ECMO). [19]
 - Nelfinavir: mostra una forte inibizione nei confronti del virus SARS-COV-2, pertanto si è dimostrato una possibile terapia per il Covid-19.
 - Arbidol: si tratta di un antivirale ad ampio spettro, raccomandato anche per il trattamento clinico del virus SARS-COV-2.
- Cloroquina: è dotata di molteplici proprietà biochimiche, nonché un notevole effetto antivirale in grado di inibire il virus interferendo con l'ACE2. [17]

- Corticosteroidi: uno dei più utilizzati è il desametasone, che ha dimostrato una notevole riduzione dei decessi per Covid-19. Questo perché l'infezione severa è dovuta all'eccessiva reazione del sistema immunitario, che comporta, infatti, l'insufficienza multiorgano. Pertanto si rende necessaria la somministrazione dei corticosteroidi con lo scopo di spegnere l'infiammazione. La somministrazione di questa classe di farmaci è, appunto, raccomandata nei pazienti con gravi disfunzioni polmonari: sono esclusi invece i pazienti con malattia lieve o moderata, come i soggetti nella fase iniziale della patologia, poiché la somministrazione precoce di corticosteroidi può inibire la proliferazione dei linfociti. [19]
- Profilassi antitromboembolica: è una tipologia di terapia effettuata nei pazienti affetti da Covid-19 poiché un comune fenomeno è la coagulopatia (Coagulazione Intravasale Disseminata), secondaria all'infezione. [20] Infatti, numerosi soggetti affetti da Covid-9 hanno mostrato fenomeni tromboembolici, quali trombosi microvascolare, tromboembolia venosa, embolia polmonare e trombosi arteriosa acuta, anche in assenza di fattori di rischio per tali eventi. [20] Il farmaco anticoagulante maggiormente utilizzato è l'eparina a basso peso molecolare (EBPM). [20]
- Plasma convalescente (o plasma iperimmune): è fortemente raccomandato per il trattamento clinico della patologia, però il suo effetto è correlato spesso alle comorbidità del paziente, allo stadio della malattia ed agli effetti di altri trattamenti. [17]
- Anticorpi monoclonali (mAbs): utilizzati recentemente poiché capaci di neutralizzare il virus, inibendo la formazione di sincizi intercellulari che esprimano la proteina Spike e il recettore ACE2. Tuttavia, l'effetto può rivelarsi limitato poiché gli anticorpi monoclonali sono in grado di riconoscere un solo epitopo. [17]
- Antibiotici: inizialmente si somministrava precocemente un antibiotico con proprietà immunomodulatorie, quale l'azitromicina. Tuttavia il trattamento antibiotico di un'infezione virale risulta inefficace e non raccomandato. [19]

CAPITOLO TERZO: DIABETE MELLITO E COVID-19

3.1 DIABETE COME FATTORE DI RISCHIO PER LA PROGNOSE DI COVID-19

Il diabete mellito è una patologia metabolica cronica molto comune nella popolazione attuale. Secondo uno studio di Kaul et al. (2013) si stima che nel 2010, la popolazione di diabetici ammonti a 285 milioni di individui (circa il 6,4% della popolazione adulta). Tuttavia, in assenza di maggiore controllo e cura delle complicanze, questi numeri potrebbero aumentare fino a 430 milioni: l'aumento dei numeri è strettamente correlato anche all'invecchiamento della popolazione, nonché all'allungamento dell'età media, ma anche ad altre patologie, prima tra queste l'obesità. [21]

Pertanto, i soggetti che presentano una storia di diabete in anamnesi saranno maggiormente suscettibili all'infezione da Sars-Cov-2: inoltre avranno un maggior rischio di mortalità, durante tutto il decorso della patologia. Secondo tale studio, gli esiti negativi del Covid-19 in questa tipologia di pazienti sono conseguenti, spesso, di un'inadeguata gestione del diabete. [21]

Infatti, il diabete mellito è una delle comorbidità più diffuse identificate nei soggetti affetti da Covid-19. L'obiettivo della gestione del paziente diabetico e con malattia da Coronavirus è quello di mantenere uno stato metabolico stabile mediante il continuo e ottimale monitoraggio della glicemia. [22]

In uno studio emerge che su 881 misurazioni della glicemia effettuate nei degenti con Covid-19, il 56% rappresentava valori anormali. [23]

Questo perché, uno stato iperglicemico costante o uno scarso controllo glicemico, provocano delle complicanze all'organismo, tra le quali in sequenza:

- Compromissione dell'immunità cellulo-mediata;
- Fagocitosi;

- Opsonizzazione;
- Chemiotassi dei neutrofili;
- Aderenza all'endotelio vascolare. [22]

Tuttavia, in riferimento alla revisione sistematica condotta da Lim et al. (2021), livelli elevati di glucosio e la stessa glicolisi pare che favoriscano la replicazione virale attraverso la produzione di specie reattive dell'ossigeno mitocondriale e l'attivazione di fattore inducibile dall'ipossia. [24]

Secondo diversi studi condotti su pazienti con infezione da Sars-Cov-2, si evince che tra questi, il campione di pazienti affetti da diabete mellito mostrano un tasso più elevato (37%) di ammissione in Terapia Intensiva rispetto al campione di pazienti sani. [22]

Pertanto, si stima che la patologia diabetica aumenti notevolmente il rischio di esiti gravi durante l'infezione da Covid-19. Sono considerati esiti gravi l'ospedalizzazione, il ricovero in Terapia Intensiva, l'intubazione fino alla morte. [25]

3.2 DIABETE E TERAPIA FARMACOLOGICA UTILIZZATA NEL COVID-19

Secondo Grattagliano, medico occupatosi delle indicazioni terapeutiche per l'infezione da Covid-19, una delle classi di farmaci maggiormente utilizzati nella cura della Malattia da Coronavirus è quella dei Corticosteroidi. Questi sono infatti dotati di una particolare funzione antiinfiammatoria, che ha lo scopo di ridurre l'eccessiva reazione immunitaria, causa dell'insufficienza multiorgano. [19]

La somministrazione di tali farmaci avviene per lo più in soggetti con infezione grave che, quindi, presentano gravi disfunzioni dell'apparato respiratorio. Pertanto, nei soggetti con patologia lieve, la somministrazione è sconsigliata poiché si tratta di farmaci la cui somministrazione precoce può inibire la proliferazione linfocitaria data dal sistema

immunitario. [19]

Il diabete mellito è, in sé, strettamente correlato alla terapia cortisonica. Durante la stessa, infatti, spesso il diabete mellito preesistente può risultare incontrollato, per contro la terapia può indurre una iperglicemia. Di solito, l'iperglicemia è la conseguenza dell'azione di fattori predisponenti di deregolazione delle cellule β delle Isole di Langerhans oppure di sensibilità tissutale ai glucocorticosteroidi. Pertanto, si rende assolutamente necessario il monitoraggio costante e frequente della glicemia soprattutto nei trattamenti a lungo termine. [26]

I glucocorticosteroidi sono noti per i loro numerosi effetti collaterali di origine metabolica. Tra questi il più comune è l'effetto iperglicemizzante. Ciò nonostante, sono molto frequenti situazioni di squilibrio del diabete preesistente, nonché l'insorgenza di diabete iatrogeno, ovvero conseguente all'uso inadeguato di farmaci. [26]

Infatti, la terapia con corticosteroidi altera il metabolismo del glucosio e rende questo meccanismo la più comune causa di Sindrome Iperglicemica Iperosmolare all'interno della struttura ospedaliera. Il Covid-19 compromette la normale produzione di insulina dalle cellule β del pancreas e questo può evolvere l'iperglicemia in chetoacidosi diabetica, situazione pericolosa per la vita. [27]

Pertanto degli elevati livelli di glucosio nel sangue (>10 mmol/L) sono strettamente correlati ad un aumento della mortalità nei pazienti affetti da infezione da Sars-Cov-2. [27]

3.3 COVID-19 COME FATTORE PREDISPONENTE PER IL DIABETE

La relazione tra malattia da Coronavirus e diabete mellito si dimostra bidirezionale, poiché da un lato il diabete mellito si associa ad un aumentato rischio di malattia grave da Covid-19, mentre dall'altro lato, la sindrome respiratoria da Covid-19 può complicare un diabete

preesistente, facendolo sfociare in Chetoacidosi metabolica, oppure indurre un diabete di nuova insorgenza. [2]

Tra le complicanze più gravi si citano la crisi iperglicemica, la chetoacidosi diabetica e la sindrome iperglicemica iperosmolare, che molto frequentemente precipitano anche a causa dell'infezione da Sars-Cov-2. [2]

La manifestazione clinica della malattia da Coronavirus può essere vasta ed eterogenea. I sintomi più comuni sono tosse secca, anosmia, ageusia, febbre e dispnea. Tuttavia, questo case-report, trattato e riportato nell'Internal Medicine Journal, fa riferimento ad un soggetto, la cui prima presentazione clinica di infezione da Sars-Cov-2 è stata proprio la chetoacidosi diabetica. [28]

Ciò è emerso anche dallo studio osservazionale retrospettivo condotto da Chan che, appunto, afferma che nella maggior parte dei casi clinica la manifestazione iniziale del Covid-19 è la chetoacidosi diabetica, spesso combinata allo stato iperglicemico iperosmolare. Inoltre il monitoraggio e controllo adeguato della glicemia può ridurre le complicanze gravi. [29]

I case-reports trattati nella revisione condotta da Reddy et al. (2020), prendono in considerazione due tipologie di pazienti: il primo paziente uomo di 30 anni con sintomatologia tipica dell'infezione, in anamnesi assenza di storia di diabete ed altre comorbidità; mentre il secondo paziente uomo di 60 anni con storia di ipertensione ma assenza di storia diabetica in anamnesi. [2]

Nel primo paziente, agli esami ematici si rileva un livello di glucosio sanguigno di 555 mg/dl, l'Emoglobina glicosilata con un valore di 9,6% ed acidosi metabolica all'emogasanalisi. All'esame urine si rileva chetonuria. [2]

Il secondo paziente presenta il quadro medesimo: livello di glucosio 582 mg/dl, emoglobina glicosilata con un valore di 12,6%, chetonuria all'esame urine ed

emogasanalisi con acidosi metabolica pressoché compensata. [2]

Tuttavia, il grado di iperglicemia non può ancora essere utilizzato come valore predittivo di morbilità e mortalità. [29]

CAPITOLO QUARTO:
INFEZIONE DA SARS-COV 2, QUALE FATTORE
PREDISPONENTE PER IL DIABETE MELLITO.
STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO

4.1 INTRODUZIONE ALLO STUDIO

Il diabete mellito è una patologia metabolica cronica caratterizzata da un aumento della concentrazione di glucosio nel sangue, secondaria ad un difetto assoluto o relativo di insulina, ormone secreto dalle isole di Langherhans del pancreas. [6]

Il nuovo virus Sars-Cov-2 è stato rilevato per la prima volta in Cina, a Wuhan, nel dicembre 2019. Nell'ottobre 2020, i casi segnalati e confermati sono circa 44 milioni (inclusi 1.171.255 decessi), registrati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. [24]

Il diabete mellito è tra la più frequente comorbilità riportata nei pazienti affetti da malattia da Coronavirus: infatti, si tratta anche del fattore di rischio più comune per lo sviluppo di un'infezione grave e per l'alto tasso di mortalità. [30] Per i pazienti affetti da covid-19 con storia di diabete in anamnesi, spesso, si rende necessario il ricovero in Terapia Intensiva e l'utilizzo di ventilazione meccanica per il supporto della funzionalità respiratoria e ventilatoria. [30]

L'infezione grave è maggiormente contratta da soggetti con età > 60 anni, che presentano, di solito, altre comorbilità oltre al diabete (ad esempio ipertensione arteriosa sistemica, malattie cardiovascolari, obesità). [30]

Tuttavia, le patologie trattate (Covid-19 e diabete mellito) esistono in associazione bidirezionale. [31]

Emerge, infatti, da numerosi studi, come l'articolo redatto da Negahdaripour nel "Iranian Journal of Medicinal Sciences", come la presenza di comorbilità, quali malattie

cardiovascolari, ipertensione e, appunto, il diabete mellito, possa rendere il decorso patologico più grave. [32]

Il diabete mellito, nonché la glicemia incontrollata, sono potenziali fattori di rischio per un'infezione grave, oltre ad innalzare il livello di mortalità. [32]

Per contro, la malattia da Coronavirus può predisporre al diabete mellito, o comunque ad eventi iperglicemici post-Covid. [32]

L'iperglicemia è, di solito, secondaria a diversi fattori, quali l'infiammazione stessa, la reazione immunitaria che avviene durante l'infezione e i farmaci.

Nei pazienti affetti da Covid-19, durante il periodo di iperglicemia, si scatena una vera e propria insulino-resistenza: questa è principalmente associata alla cosiddetta tempesta citochinica, in cui aumento delle citochine proinfiammatorie induce una grave insufficienza multiorgano. [33] quest'ultime aumentano l'espressione del recettore ACE2, situato nelle cellule β di Langerhans: questo migliora così la sensibilità di tali cellule al virus Sars-Cov-2. [34]

Al momento del contagio, la conversione del recettore ACE2 favorisce la penetrazione del virus Sars-Cov-2 all'interno dell'organismo umano. Tale recettore è situato nelle cellule β pancreatiche, pertanto il virus può alterare la funzionalità di tali cellule, riducendo la produzione dell'ormone insulinico e conseguente insufficienza multiorgano. [34]

L'insufficienza multiorgano riduce, infatti, la produzione di insulina. [33]

Secondo la revisione, la stessa infiammazione polmonare può provocare iperglicemia: in questo caso è secondaria ad un ridotto assorbimento di glucosio da parte del muscolo scheletrico. [33]

Nello studio di Sarwani et al. Condotta nel 2021, si fa riferimento a quattro case-reports, i

quali hanno presentato tutti e quattro una condizione di chetoacidosi diabetica come prima presentazione clinica di malattia da Covid-19. Al momento del ricovero, l'emoglobina glicata fa sospettare la presenza di un diabete non diagnosticato. La chetoacidosi in questo caso è il risultato di un effetto immunomodulato dell'infezione da Sars-Cov-2. [31]

Esiste, quindi la possibilità che l'infezione da Covid-19 induca un diabete di nuova insorgenza. [33]

Secondo alcuni case-reports si dimostra che il diabete insorge durante la degenza con una manifestazione acuta, per il quale si rende necessaria la terapia insulinica. Successivamente al ricovero, circa 4-6 settimane dopo la dimissione, questo diabete retrocede fino a non richiedere più la somministrazione di insulina, ma l'esclusivo utilizzo di ipoglicemizzanti orali (Metformina, Inibitori Dipeptidil Peptidasi-4). [34]

Come emerso dall'articolo di Gagliardi, uno dei fattori che potrebbe predisporre per il diabete nei pazienti affetti da Covid-19 è la terapia cortisonica. [26]

Questa classe di farmaci, i glucocorticosteroidi, è, infatti, dotata di una particolare funzione antiinfiammatoria, che ha lo scopo di ridurre l'eccessiva reazione immunitaria, causa dell'insufficienza multiorgano. [19]

Durante la terapia cortisonica, infatti, il diabete mellito preesistente può risultare incontrollato, per contro la terapia può indurre una iperglicemia. Di solito, l'iperglicemia è la conseguenza dell'azione di fattori predisponenti di deregolazione delle cellule β delle Isole di Langerhans oppure di sensibilità tissutale ai glucocorticosteroidi. [26]

Durante il periodo di somministrazione della terapia cortisonica è particolarmente importante il monitoraggio continuo e costante della glicemia capillare, soprattutto nei pazienti che non presentano diabete in anamnesi. [26]

Pertanto, la glicemia incontrollata ed il diabete mellito sono frequenti fattori di rischio per

l'evoluzione di infezione grave da Coronavirus ed aumento della mortalità da Covid-19. Per contro il virus può predisporre ad iperglicemia post-Covid. [32]

A tal proposito, è nata l'ipotesi di studio con lo scopo di verificare l'incidenza dello sviluppo di iperglicemia nei pazienti degenti nell'U.O.C. Pneumologia-Covid dello Stabilimento Ospedaliero "C. & G. Mazzoni" di Ascoli Piceno, osservando il decorso patologico di ogni paziente.

Pertanto, per effettuare tale studio, è stata richiesta l'autorizzazione per la visione delle cartelle integrate degli assistiti, ricoverati nel periodo che va dal 20/10/2020 al 14/06/2021.
(Allegato 1)

4.2 QUESITO DI RICERCA

Da quanto emerso nella sezione precedente, deriva l'ipotesi di studio, allo scopo di osservare il decorso clinico-patologico e l'eventuale compenso/scompenso metabolico dei degenti in riferimento alla problematica trattata, all'interno dell'U.O.C. di Pneumologia-Covid, dello Stabilimento Ospedaliero "C. & G. Mazzoni" di Ascoli Piceno.

Qual è l'incidenza di sviluppo di iperglicemia durante la degenza nell'U.O.C. di Pneumologia-Covid dello Stabilimento Ospedaliero "C. & G. Mazzoni" di Ascoli Piceno?

4.3 OBIETTIVO DELLA RICERCA

Verificare l'incidenza di iperglicemia/diabete post-Covid nei pazienti con infezione da SARS-COV-2 e, quindi, verificare se l'infezione possa essere un fattore predisponente per il diabete mellito.

4.4 MATERIALI E METODI

Disegno di studio: Studio Osservazionale retrospettivo monocentrico.

Previa autorizzazione dell’Azienda Sanitaria ASUR MARCHE, Area Vasta 5, richiesta il 13/05/2021 ed ottenuta l’8/06/2021, sono state revisionate le cartelle dei degenti presso l’U.O. di Pneumologia-Covid dello S.O. “C.&G. Mazzoni” dal 20/10/2020 al 14/06/2021.

(Allegato 1)

La ricerca bibliografica è stata effettuata da aprile 2021 a maggio 2021, al fine di formulare i criteri di inclusione e di esclusione.

Criteri di inclusione:

- Cartelle cliniche ed infermieristiche relative a Pazienti affetti da infezioni da Sars-Cov-2.

Criteri di esclusione:

- Cartelle cliniche ed infermieristiche relative a Pazienti che presentano una storia di diabete in anamnesi.

La revisione delle cartelle cliniche è avvenuta dal 15 giugno 2021 al 30 agosto 2021.

L’intervallo di tempo compreso tra il 20 Ottobre 2020 ed il 14 Giugno 2021 che coincide con la trasformazione dell’UO Pneumologia dello Stabilimento Ospedaliero “C. & G. Mazzoni” di Ascoli Piceno, in reparto COVID, è stato considerato come periodo per lo studio.

Dal 20/10/2020 al 14/06/2021 (205 giorni), nell’U.O.C. Pneumologia-Covid dello Stabilimento Ospedaliero “C. & G. Mazzoni”, sono stati ricoverati in totale 257 pazienti.

Applicando i criteri di esclusione, non sono state considerate 71 cartelle cliniche, delle quali:

- 58 cartelle poiché trattanti dati clinici di pazienti che presentavano una storia di diabete in anamnesi;
- 12 cartelle poiché trattanti dati clinici di pazienti con scarsa documentazione in merito alla problematica esposta;
- 1 cartella con quantità di dati insufficienti per effettuare lo studio.

Pertanto, sono state incluse nello studio in totale 186 cartelle cliniche.

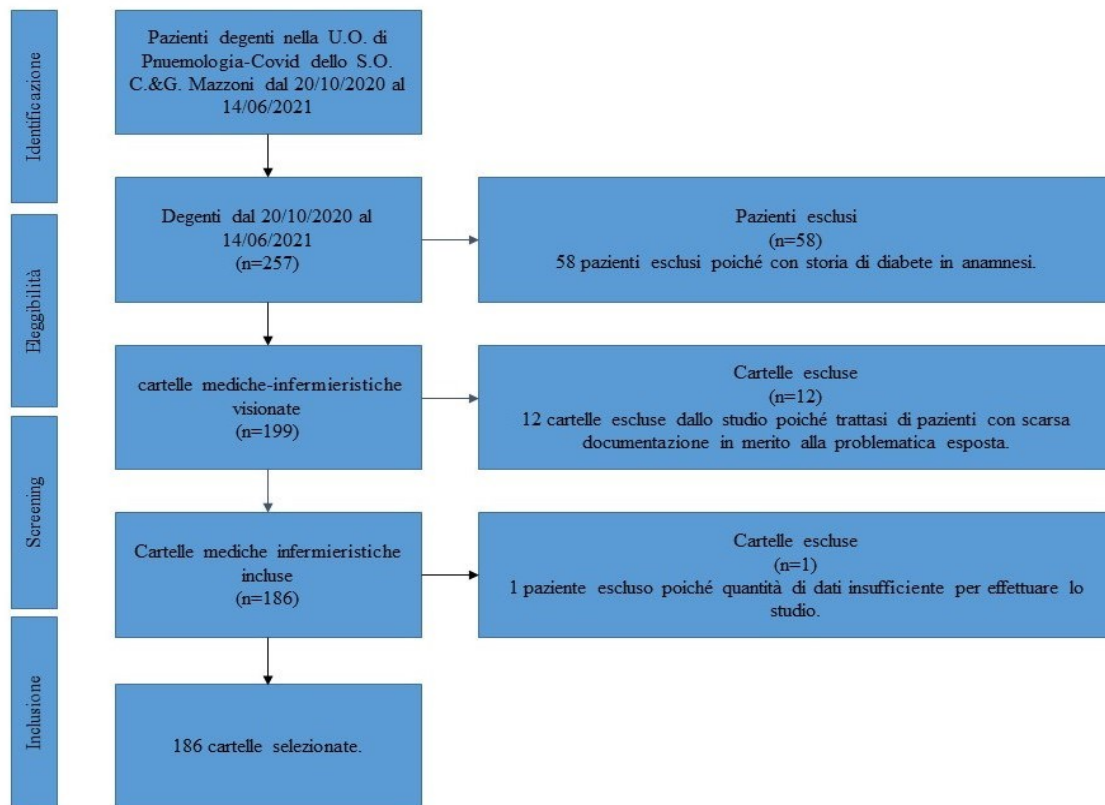


Fig.1 Prisma Flowchart

FASI	ATTIVITA'	TEMPO
Ricerca dell'argomento di tesi	Consultazione banche dati, utilizzo di Internet.	Da Aprile 2021 a Maggio 2021
Richiesta di accesso alle cartelle cliniche	Richiesta con protocollo alla Direzione Dell'Area Vasta 5 ASUR MARCHE per accesso alle cartelle cliniche dei pazienti del U.O. Pneumologia-Covid dello S.O. "C. & G. Mazzoni" di Ascoli Piceno.	Da Maggio 2021 a Giugno 2021
Struttura del progetto di tesi e raccolta ed analisi dei dati	Revisione delle cartelle cliniche dei degenti dal 20/10/2020 al 14/06/2021.	Da Giugno 2021 ad Agosto 2021
Elaborazione e stesura finale della tesi	Stesura finale del progetto.	Settembre 2021 – Ottobre 2021

Tab.1 Time Table

ANALISI DEI DATI

Per effettuare l'analisi dei dati sono stati presi in considerazione diverse variabili, quali età, sesso, tempo di degenza, giornata di positività al ricovero, presenza di ipertensione, cardiopatie e/o altre patologie, terapia domiciliare, terapia effettuata durante la degenza in reparto, giornata di insorgenza dell'iperglicemia e, infine, eventuale terapia insulinica.

È stato utilizzato il programma Microsoft Excel® per il calcolo delle variabili continue: media aritmetica, mediana, moda e deviazione standard (SD), e delle variabili categoriche: frequenze e percentuali.

4.5 RISULTATI

ETA' CAMPIONE	UOMINI (n=110) Freq.59%	Dev.St.	DONNE (n=76) Freq.41%	Dev.St.
ETA' MEDIA	65	12,98	70	12,86
ETA' MEDIANA	64	-	71	-
ETA' MODA	71	-	71	-

Tab.2: Analisi della varianza di età del campione studiato

ANALISI DELLA VARIANZA DEI GIORNI DI DEGENZA	UOMINI (n=110) Freq.59%	Dev.St.	DONNE (n=76) Freq.41%	Dev.St.
MEDIA GIORNI DI DEGENZA	11	6,66	10	5,83
MEDIANA GIORNI DI DEGENZA	9	-	9	-
MODA GIORNI DI DEGENZA	7	-	8	-

Tab.3: Media, Mediana e Moda dei giorni di degenza

ANALISI DELLA GLICEMI A POST COVID	UOMINI n=110 (Freq.59%)	ETA' MEDIA	Dev.St.	DONNE n=76 (Freq.41%)	ETA' MEDIA	Dev.St.
IPERGLICE MIA POST- COVID	n=58 (F.52,7%)	68	11,65	n=39 (F.51,3%)	68	12,98
ASSENZA DI IPERGLICE MIA POST- COVID	n=52 (F.47,2%)	61	13,5	n=37 (F.48,7%)	72	12,55

Tab.4: Analisi del campione con insorgenza o assenza di iperglicemia post-Covid

ANALISI COMORBILITA' DEL CAMPIONE CON IPERGLICEMIA POST COVID								
CAMPIONE	UOMINI (n=58) Freq.52,7	ETA' Media	Dev. St.	Mediana	DONNE (n=39) Freq.51,3%	ETA' Media	Dev. St.	Mediana
CON ANAMNESI PATOLOGICA	n=45 Freq.77,6%	71	11,06	73	n=28 Freq.71,8%	71	12,6	73
SENZA ANAMNESI PATOLOGICA	n=13 Freq.22,4%	59	9,37	58	n=11 Freq.28,2%	61	11,48	61

Tab.5: Anamnesi del campione con iperglicemia

VARIANZA DEI GIORNI DI DEGENZA NEL CAMPIONE CON IPERGLICEMIA POST COVID					
CAMPIONE	UOMINI (n=58) Freq.52,7		Dev.St.	DONNE (n=39) Freq.51,3%	
MEDIA GIORNI DI DEGENZA	11	6,57		11	5,63
MEDIANA GIORNI DI DEGENZA	9	-		9	-
MODA GIORNI DI DEGENZA	7	-		6	-

Tab.6: Analisi di Media, Mediana e Moda dei giorni di degenza

VARIANZA DELLA GIORNATA DI INSORGENZA DEL PICCO GLICEMICO NEL CAMPIONE CON IPERGLICEMIA					
CAMPIONE	UOMINI (n=58) Freq.52,7		Dev.St.	DONNE (n=39) Freq.51,3%	
MEDIA GIORNATA INSORGENZA PICCO GLICEMICO	7	4,15		9	4,86
MEDIANA GIORNATA INSORGENZA PICCO GLICEMICO	7	-		9	-
MODA GIORNATA INSORGENZA PICCO GLICEMICO	9	-		9	-

Tab.7: Analisi della varianza di giornata di insorgenza del picco glicemico nel campione con iperglicemia.

4.6 DISCUSSIONE

Delle 186 cartelle incluse nello studio, il 59% (n=110) riguardavano individui di sesso maschile, mentre il 41% (n=76) individui di sesso femminile.

L'età media del campione maschile (n=110) è di 65 anni, con un indice di dispersione pari a 12,98, un'età mediana di 64 anni ed una moda di 60 anni.

Per quanto riguarda il campione femminile (n=76), l'età media è di 70 anni (Dev. St. 12,86) ed età mediana e moda pari a 71 anni. Pertanto, in riferimento ai dati anagrafici gli uomini, ricoverati nell'U.O.C Pneumologia-Covid dello S.O. "C. & G. Mazzoni" di Ascoli Piceno, sono mediamente 5 anni più giovani rispetto alle donne. Inoltre il 50% del campione maschile ha un'età inferiore a 64 anni, a differenza del campione femminile, il cui 50% ha un'età inferiore a 71 anni.

In riferimento all'analisi dei giorni di degenza nel campione studiato, si può affermare che i soggetti di sesso maschile hanno effettuato una degenza media di 11 giorni (Dev. St. 6,66), contro i 10 giorni medi di degenza del campione di sesso femminile (Dev. St. 5,83). La mediana dei giorni di degenza è la medesima sia nel campione maschile che in quello femminile ed equivale a 9 giorni, mentre la moda dei giorni di degenza è pari a 7 giorni nei maschi, 8 giorni nelle femmine.

Osservando i valori della glicemia registrata durante la degenza e prendendo in considerazione gli individui di sesso maschile (n=110), il 52,7% (n=58) di essi ha mostrato insorgenza di iperglicemia post-Covid, contro il 51,3% (n=39) di soggetti di sesso femminile. L'età media dei soggetti che hanno sviluppato iperglicemia durante la degenza nel reparto, è, in entrambi i sessi, di 68 anni; tuttavia, nei maschi l'indice di dispersione è 11,65, contro il 12,98 nelle femmine. Successivamente all'analisi dei dati, in tal senso, non troviamo differenza di genere.

Per contro, il 47,2% (n=52) degli individui di sesso maschile ed il 48,7% (n=37) degli

individui di sesso femminile non ha presentato iperglicemia durante il periodo di ricovero. L'età media nei soggetti di sesso maschile con assenza di iperglicemia è 61 anni (Dev. St. 13,5), mentre in quelli di sesso femminile è di 72 anni (Dev. St. 12,55). Anche in questo caso, il campione maschile risulta mediamente più giovane di 11 anni.

Analizzando l'anamnesi patologica del campione con iperglicemia post-Covid, emerge che il 77,6% degli individui di sesso maschile (n=45; Dev. St. 11,06) ed il 71,8% degli individui di sesso femminile (n=28; Dev. St. 12,6) presentano comorbilità in anamnesi; in entrambi i sessi, troviamo un'età media di 71 anni ed un'età mediana di 73 anni.

Per contro, il 22,4% (n=13; Dev. St. 9,37) degli uomini ed il 28,2% (n=11; Dev. St. 11,48) delle donne che hanno sviluppato iperglicemia, non presentano patologie in anamnesi precedente al ricovero. In questo caso, il campione maschile presenta un'età media di 59 anni ed un'età mediana di 58 anni, mentre il campione femminile presenta sia un'età media che un'età mediana pari a 61 anni.

Per quanto riguarda l'anamnesi patologica, chiaramente l'età media è un fattore predisponente per patologie e, quindi, comorbilità. Pertanto, da entrambi i campioni non si evince alcuna differenza.

Continuando ad analizzare il campione con iperglicemia, ci soffermiamo sulla durata della degenza di entrambi i campioni maschile e femminile: in tal senso, tra i due campioni non appaiono particolari discrepanze. Infatti, entrambi i campioni hanno trascorso mediamente 11 giorni, all'interno dell'U.O.C. Pneumologi-Covid. Tuttavia, la Deviazione Standard è differente tra gli individui di sesso maschile (Dev. St. 6,57) e gli individui di sesso femminile (Dev. St. 5,63). Anche la mediana dei giorni di degenza è la medesima in entrambi i campioni ed è pari a 9 giorni, mentre la moda negli uomini equivale a 7 giorni e nelle donne equivale a 6 giorni.

Anche analizzando la varianza della giornata di insorgenza del picco glicemico, tra i due campioni non emergono particolari differenze: la media nel campione maschile equivale

alla 7^a giornata (Dev. St. 4,15), mentre la media del campione femminile equivale alla 9^a giornata (Dev. St. 4,86). Anche la mediana negli uomini è la 7^a giornata e nelle donne equivale alla 9^a giornata, mentre la moda della giornata di insorgenza del picco glicemico è, in entrambe le classi del campione, 9^a giornata. In questo caso, emerge che, mediamente i soggetti di sesso maschile sviluppano il picco glicemico due giorni prima della classe relativa al sesso femminile.

Il 47% (n=89) dei pazienti coinvolti, non ha sviluppato iperglicemia durante la degenza. Tuttavia, il monitoraggio glicemico è stato effettuato a tutti i degenti.

Di 186 pazienti coinvolti, soltanto il 2,15% (n=4) non ha effettuato la terapia con Corticosteroidi durante la degenza nell'U.O.C. Pneumologia-Covid.

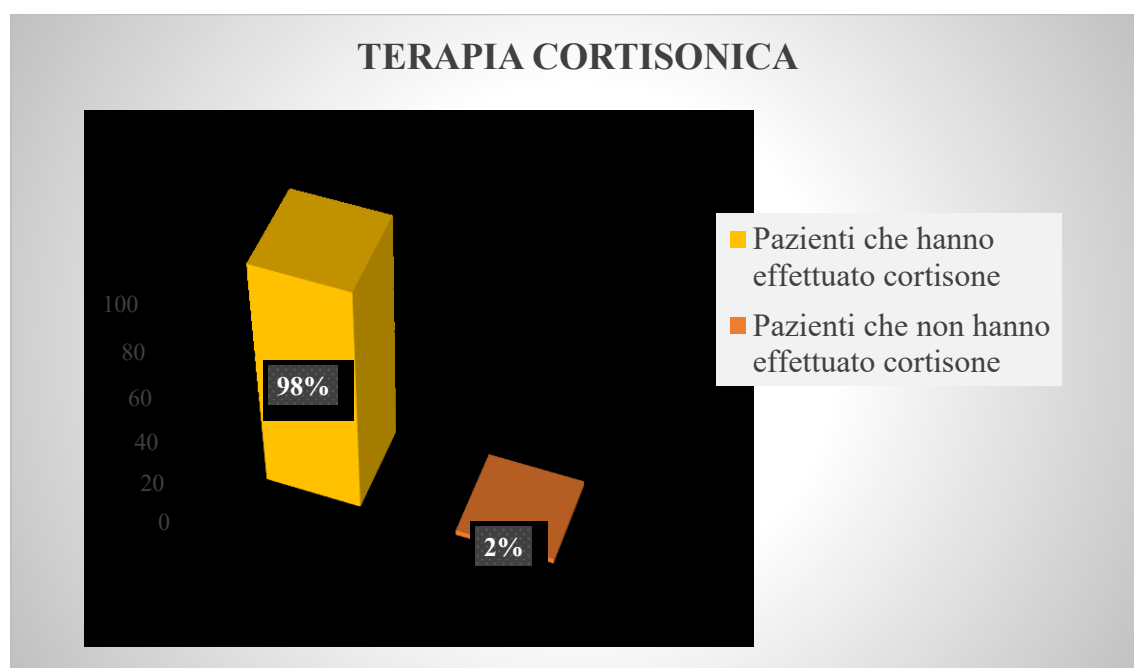


Fig.1 Analisi della terapia cortisonica somministrata al campione durante la degenza.

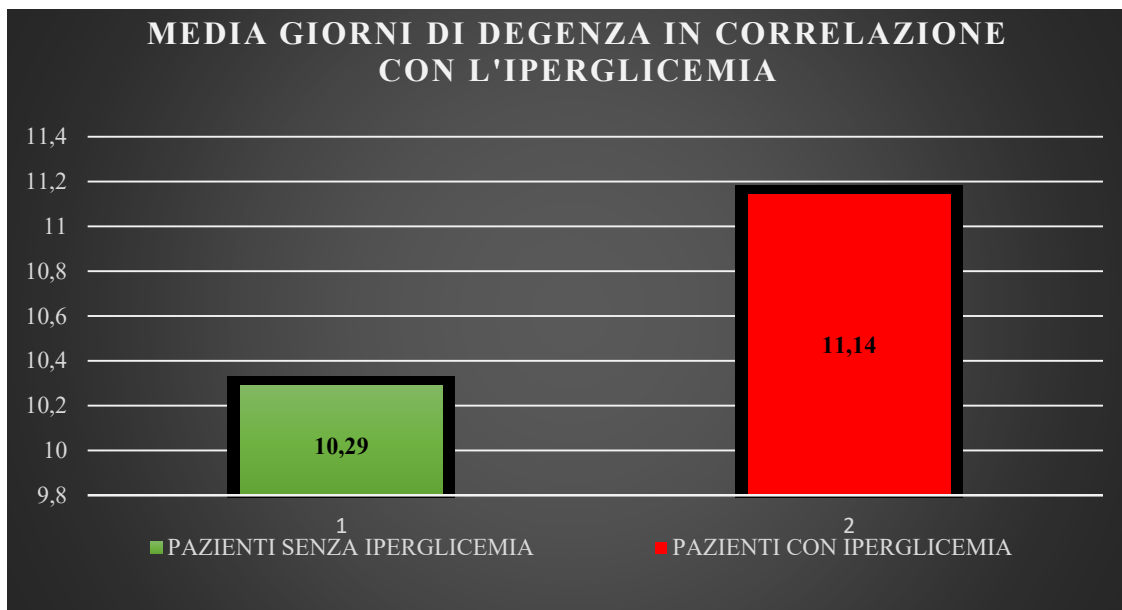


Fig.2 Correlazione tra insorgenza di iperglicemia e giornate di degenza

Correlando i giorni di degenza media, alla presenza o meno di iperglicemia, emerge che il campione che non ha avuto insorgenza di iperglicemia (n=52 Uomini; n=37 Donne), registra una degenza media di 10,29 giorni, contro il campione con iperglicemia (n=58 Uomini; n=39 Donne), per cui si stima una degenza media di 11,14 giorni.

4.7 LIMITI DELLO STUDIO

I pazienti con infezione da Sars-Cov-2, nel momento in cui fanno ingresso nell'U.O.C. di Pneumologia-Covid, presentano già nel momento del ricovero una forma ingravescente di malattia da Covid-19. Pertanto, spesso trattasi di pazienti con altre patologie e comorbidità: tra le più frequenti l'obesità, la quale predispone già di per sé al diabete.

Tuttavia, un ulteriore limite dello studio è la terapia effettuata nella malattia da Covid-19, soprattutto quella con Corticosteroidi, i quali hanno un effetto iperglicemizzante e, quindi, possono indurre iperglicemia.

Inoltre, non avendo accesso al Follow-up, nella ricerca non saranno trattati i dati clinici successivi alla dimissione. Pertanto, saranno presi in considerazione solo ed esclusivamente i dati contenuti nelle cartelle cliniche, inerenti al decorso clinico all'interno dello S.O. "C. & G. Mazzoni" di Ascoli Piceno.

Avendo condotto uno studio monocentrico, un altro limite è rappresentato dal fatto che non c'è stata possibilità di confrontare i dati ottenuti dallo studio, con altri studi condotti in altre realtà ospedaliere.

4.8 CONCLUSIONI

Il diabete mellito è il fattore sfavorevole più ricorrente nei pazienti affetti da Covid-19 con comorbidità.

Tuttavia, può svilupparsi anche durante il periodo di degenza a seguito dell'infezione vera e propria e della reazione infiammatoria che il virus mette in atto.

L'iperglicemia può essere provocata da diversi fattori, quali l'infiammazione secondaria all'infezione da Covid-19, la reazione immunitaria causata dall'infezione, la deregolazione dell'ACE2 (recettore al quale il virus aderisce per penetrare nell'organismo umano).

Oltre ai meccanismi fisiopatologici, un fattore di predisposizione all'iperglicemia successivamente alla dimissione è il trattamento farmacologico con glucocorticosteroidi.

Il punto cardine, in tal senso, è il monitoraggio glicemico che deve essere continuo e costante e deve fare riferimento a diversi parametri, quali livelli glicemici nel sangue, l'emoglobina glicata, l'assetto metabolico all'emogasanalisi.

Dalla letteratura emergono numerosi case-reports riguardanti pazienti con una situazione di chetoacidosi diabetica (scompenso metabolico, complicanza grave del diabete mellito)

che si sviluppa in un momento di esordio dell'infezione da Sars-Cov-2.

Inoltre, dalla letteratura, in minor parte, vi sono studi relativi ad iperglicemia insorte durante la degenza e successivamente alla dimissione.

In particolare, vi sono case-reports nei quali si evince che il diabete di nuova insorgenza, presenta un esordio acuto durante la degenza dell'assistito: pertanto si somministra insulina. Successivamente, dopo la dimissione (circa 4-6 settimane), il diabete retrocede e, a questo punto, può esser somministrato esclusivamente un ipoglicemizzante orale.

Si sente parlare di Long-Covid già nei primi rapporti di Wuhan, per i quali si è deciso di intervenire anche in ambito politico per far fronte alla crisi sanitaria globale. [36]

Come emerso da molteplici studi contenuti nel Journal of Diabetes, il Long-Covid comprende anche fenomeni di iperglicemia successivamente all'infezione da Covid-19: si dimostra, infatti, l'aumentata probabilità di sviluppo di un diabete di nuova insorgenza anche dopo la fase acuta dell'infezione da Sars-Cov-2. [37]

Un altro studio di coorte retrospettivo, afferma che in un campione di pazienti "Long-Covid" con età media di 65 anni, il diabete di nuova insorgenza era il sesto sintomo post-acuto più comune nelle documentazioni cliniche su un follow-up mediano di 2,9 mesi. [37]

Inoltre, il fenomeno del Long-Covid, che include anche l'insorgenza di diabete, sembra interessare non solo coloro che hanno avuto una manifestazione aggressiva della patologia, tanto da richiedere il ricovero, ma anche coloro che durante la convalescenza non hanno sviluppato sintomi importanti dal punto di vista clinico.

Tuttavia, dalla letteratura emerge che nei prossimi anni sarà importante il monitoraggio continuo della glicemia anche in questa tipologia di pazienti ed organizzare particolari programmi di screening, qualora il diabete non sia stato diagnosticato durante la degenza o nel follow-up.

Dallo studio retrospettivo effettuato, emerge che oltre il 50% dei degenti presso l'U.O.C. Pneumologia-Covid dello S.O. "C.&G. Mazzoni" di Ascoli Piceno ha sviluppato un'iperglicemia successiva all'infezione: trattasi tipicamente di pazienti con un'età media di 68 anni, sia uomini che donne, e per il 77,6% (n=45) con altre patologie in anamnesi.

Lo studio apre ad ulteriori approfondimenti rispetto al follow-up di questo cluster di pazienti, ma già fin d'ora si può affermare che dato l'alto tasso di contagiati e poi guariti, la sfida dei prossimi anni per il SSN, sarà quella di gestire i nuovi casi di diabete che sicuramente faranno registrare un aumento rispetto agli anni precedenti.

Inoltre, nei prossimi anni, il SSN dovrà occuparsi anche della gestione di tutti quei pazienti che, successivamente all'infezione da Covid-19, hanno mantenuto una serie di sintomi ed effetti a lungo termine, i quali prendono il nome di "Long-Covid". Il fenomeno del Long-Covid è stato, infatti, documentato come "un'ondata di nuove pressioni" causata dal Covid-19 stesso. [35]

BIBLIOGRAFIA

- [1] Boddu, S. K., Aurangabadkar, G., & Kuchay, M. S. (2020). New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*.
- [2] Reddy, P. K., Kuchay, M. S., Mehta, Y., & Mishra, S. K. (2020). Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19: a report of two cases and review of literature. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(5), 1459-1462.
- [3] Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A., & Villapol, S. (2021). More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Available at SSRN 3769978*.
- [5] Onder, G., Indicazioni ad interim sui principi di gestione del Long-COVID Versione del 1° luglio 2021.
- [11] Pintaudi, B. Gli Standard Italiani 2018 Per La Terapia Del Diabete Mellito The 2018 Italian Standards for the treatment of diabetes mellitus. *G. Ital. Farm. E Farm*, 2018, 10: 5-14.
- [12] CAPITOLO, V. Standard Italiani per la Cura del Diabete-2016.
- [13] Yesudhas, D., Srivastava, A., & Gromiha, M. M. (2021). COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, 49(2), 199-213.
- [14] García, A. A., Romero, G. F. P., Binaghi, L. E. C., Anzaldo, J. B., & Amador, I. A. (2020). Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*, 33(s1), 5-9.
- [15] Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
- [17] Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372.
- [18] National Health Commission. (2020). Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J (Engl)*, 133(9), 1087-

1095.

- [19] Grattagliano, I., Donno, D. R., Rossi, A., Aprile, P. L., Medea, G., Lagolio, E., ... & Cricelli, C. Indicazioni per il trattamento domiciliare dei pazienti con COVID-19.
- [20] Shi, C., Tingting, W., Li, J. P., Sullivan, M. A., Wang, C., Wang, H., ... & Zhang, Y. (2021). Comprehensive landscape of heparin therapy for COVID-19. *Carbohydrate Polymers*, 254, 117232.
- [21] Kaul, K., Tarr, J. M., Ahmad, S. I., Kohner, E. M., & Chibber, R. (2013). Introduction to diabetes mellitus. *Diabetes*, 1-11.
- [22] Hasan, S. S., Kow, C. S., Bain, A., Kavanagh, S., Merchant, H. A., & Hadi, M. A. (2021). Pharmacotherapeutic considerations for the management of diabetes mellitus among hospitalized COVID-19 patients. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 22(2), 229-240.
- [23] Peric, S., & Stulnig, T. M. (2020). Diabetes and COVID-19. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 132(13), 356-361.
- [24] Lim, S., Bae, J. H., Kwon, H. S., & Nauck, M. A. (2021). COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(1), 11-30.
- [25] Zhang, J. Y., Shang, T., Ahn, D., Chen, K., Coté, G., Espinoza, J., ... & Klonoff, D. C. (2021). How to best protect people with diabetes from the impact of SARS-CoV-2: Report of the International COVID-19 and Diabetes Summit. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 15(2), 478-514.
- [26] Gagliardi, L., & Le Jeune, C. (2012). Corticothérapie et diabète. *La Presse Médicale*, 41(4), 393-399.
- [27] Rayman, G. E. R. R. Y., Lumb, A. N., Kennon, B., Cottrell, C., Nagi, D., Page, E., ... & Thomas, S. (2021). Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabetic Medicine*.
- [28] Daniels, N. F., & Ridwan, R. (2021). Gut and glucose: an unusual first presentation of COVID-19. *Internal Medicine Journal*, 51(3), 442.
- [29] Chan, K. H., Thimmareddygar, D., Ramahi, A., Atallah, L., Baranetsky, N. G., & Slim, J. (2020). Clinical characteristics and outcome in patients with combined




diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state associated with COVID-19: a retrospective, hospital-based observational case series. *Diabetes research and clinical practice*, 166, 108279.

- [30] Orioli, L., Hermans, M. P., Thissen, J. P., Maiter, D., Vandeleene, B., & Yombi, J. C. (2020, June). COVID-19 in diabetic patients: related risks and specifics of management. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 81, No. 2-3, pp. 101-109). Elsevier Masson.
- [31] Sarwani, A., Al Saeed, M., Taha, H., & Al Fardan, R. M. (2021). New-Onset Diabetes Mellitus Presenting As Diabetic Ketoacidosis in Patients With COVID-19: A Case Series. *Cureus*, 13(7).
- [32] Negahdaripour, M. (2021). Post-COVID-19 Hyperglycemia: A Concern in Selection of Therapeutic Regimens. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 46(4), 235-236.
- [33] Mirzaei, F., Khodadadi, I., Vafaii, A., Abbasi-Oshaghi, E., Tayebinia, H., & Farahani, F. (2021). Importance of hyperglycemia in COVID-19 intensive-care patients: Mechanism and treatment strategy. *Primary Care Diabetes*.
- [34] Kuchay, M. S., Reddy, P. K., Gagneja, S., Mathew, A., & Mishra, S. K. (2020). Short term follow-up of patients presenting with acute onset diabetes and diabetic ketoacidosis during an episode of COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(6), 2039-2041.
- [35] Mahase, E. (2020). Covid-19: What do we know about “long covid”? *bmj*, 370.
- [36] Callard, F., & Perego, E. (2021). How and why patients made Long Covid. *Social Science & Medicine*, 268, 113426.
- [37] Sathish, T., Anton, M. C., & Sivakumar, T. (2021). New-onset diabetes in “long COVID”. *Journal of Diabetes*, 13(8), 693.

SITOGRAFIA

- [4] <https://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=96701> ultimo accesso il 21/09/2021
- [6] <<https://www.diabete.net/cose-il-diabete-mellito/conoscere-il-diabete/tutto-sul-diabete/30920/>> ultimo accesso il 21/09/2021
- [7] <<https://www.diabete.net/le-tipologie-di-diabete-mellito-e-il-diabete-insipido/conoscere-il-diabete/tutto-sul-diabete/30916/>> ultimo accesso il 22/09/2021
- [8] <<https://www.diabete.net/caratteristiche-cause-e-sintomi/vivere-con-il-diabete/il-diabete-di-tipo-1/31137/>> ultimo accesso il 22/09/2021
- [9] <<https://www.diabete.net/diabete-tipo-2-caratteristiche-cause-e-sintomi/vivere-con-il-diabete/il-diabete-di-tipo-2/31202/>> ultimo accesso il 22/09/2021
- [10] <<https://www.diabete.net/insulina-e-glicemia-i-valori-e-il-ruolo/conoscere-il-diabete/tutto-sul-diabete/31006/>> ultimo accesso il 22/09/2021

Allegato 1 Autorizzazione indagine conoscitiva

	UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE	
		Al Direttore DMO dell'Asur Marche Area Vasta 5 Dott. Giancarlo Viviani
		Al Direttore UOC Pneumologia-Covid Dott. Vittorio D'Emilio
	Azienda Sanitaria Unica Regionale ASUR AREA VASTA 5 - ASCO	Al Direttore delle Professioni Sanitarie Area Infermieristica ed ostetrica Dott.ssa Maria Rosa La Rocca
0047175 08/06/2021 ASURAV5 S.A.G.C. A		Al Coordinatore Inf.co UO Pneumologia-Covid Dott.ssa Patrizia Angelini
<p>OGGETTO: domanda autorizzazione raccolta dati per elaborazione Tesi di Laurea</p> <p>La sottoscritta MANUELA PIERSANTI, iscritta al ...III... anno del Corso di Laurea in Infermieristica dell'UNVPM, sede di Ascoli Piceno.</p> <p style="text-align: center;">CHIEDE</p> <p>La VS autorizzazione a condurre un'indagine RETROSPETTIVA DI TIPO ESPLORATIVO dal titolo "IL MONITORAGGIO GLICEMICO NEI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 2, AFFETTI DA SARS COV-2" con finalità di SVILUPPO TESI DI LAUREA</p> <p>L'indagine avverrà presso la UO/Servizio PNEUMOLOGIA-COVID Presidio ospedaliero di "C.&G. MAZZONI", attraverso la consultazione di CARTELLE INTEGRATE (MEDICO-INFERMIERISTICHE), ANCHE IN MODALITA' INFORMATIZZATA</p> <p>L'inizio della raccolta dei dati è previsto a partire dalla data del 20 Ottobre 2020 e verrà realizzata secondo la vigente normativa, attenendosi alle indicazioni fornite dalle norme di Buona Pratica Clinica (decreto Ministero della Sanità 14 Luglio 1997) nonché a quelle per la tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali (Regolamento Europeo UE n. 679/2016; D. Lgs. n. 196/2003, così come adeguato dal D. Lgs. n. 101/2018) e non esporrà i pazienti a nessun rischio.</p> <p>I dati raccolti dalla presente indagine saranno trattati nel rispetto della riservatezza dei dati personali, successivamente soggetti ad elaborazione statistica e quindi trasformati in forma totalmente anonima e, in questa forma, eventualmente inseriti in pubblicazioni e/o presentati in congressi, convegni e seminari a carattere scientifico.</p> <p>Al fine di chiarire maggiormente gli scopi dello studio si allega la scheda di raccolta dati/questionario ecc. per la rilevazione dei dati</p>		
Distinti saluti		
Luogo e Data, <u>08/06/2021, AP</u>		
Studente <u>Manuela Piersanti</u>		
Firma		
Relatore <u>Stefano Marcelli</u>		
Firma		
Direttore DMO Area Vasta <u>[Firma]</u>		
Direttore UOC/Servizio <u>[Firma]</u>		
Direttore Professioni Sanitarie <u>[Firma]</u>		
Coordinatore UOC/servizio <u>[Firma]</u>		
CdL in Infermieristica Sede di Ascoli Piceno		
Presidente Prof. Giorgio Barbatelli Direttore ADP Dott. Stefano Marcelli		
Via degli Irsi, 1 Ascoli Piceno - 63100 / Italia Tel/Fax 0736/144879 email: fac.med.ascoli@univpm.it www.univpm.it www.med.univpm.it		

RINGRAZIAMENTI

A conclusione di questo elaborato di tesi, desidero rivolgere i miei ringraziamenti a tutte le persone che mi hanno accompagnato nel mio percorso Universitario.

I miei ringraziamenti vanno innanzitutto al mio relatore, la Dott.ssa Tiziana Traini, tutor ed ora collega, che ha saputo guidarmi, non solo nella stesura dell'elaborato, ma durante tutto il mio percorso di studio e di vita, dandomi consigli preziosi per la mia crescita professionale.

Grazie anche a tutte le persone incontrate durante la mia attività di Tirocinio Clinico: medici, infermieri ed OSS, che hanno contribuito alla mia formazione, e tutti i pazienti, perché ognuno di loro mi ha lasciato qualcosa che mi porterò dentro per sempre. Rivolgo un ringraziamento speciale ai miei colleghi di corso, per la complicità ed il sostegno che, ha vicenda, ci siamo dati.

Ringrazio di cuore i miei genitori: grazie per avermi sostenuto ed incoraggiato, per avermi permesso di portare a termini gli studi universitari, per avermi reso la persona che, ad oggi, sono. Vi ringrazio infinitamente.

Ringrazio mia sorella Roberta, per avermi trasmesso tutto il suo coraggio e la sua tenacia: grazie perché ci sei sempre stata.

Ringrazio il mio fidanzato Lorenzo, per avermi sempre sostenuto, soprattutto, durante i momenti più difficili: mi ha trasmesso la sua immensa forza ed ha creduto sempre in me, è per questo che lo ringrazio.

Un ringraziamento particolare voglio rivolgerlo alla mia collega di corso, amica, spalla, insostituibile coinquilina, Anna Maria, non potevo chiedere di meglio. Non dimenticherò mai i tre anni che abbiamo passato insieme: ricchi di risate, di scherzetti che a vicenda ci facevamo, di cene sul balcone di casa (vista "impalcatura"!), di pianti, di studio disperato e, a volte, anche di screzi, che si risolvevano subito perché l'una non poteva fare a meno

dell'altra. Ti ringrazio infinitamente: sei un pezzo di cuore.

Ringrazio di cuore tutti i miei amici, per essere stati sempre presenti: per aver ascoltato i miei sfoghi e per avermi regalato momenti di spensieratezza.

Infine vorrei ringraziare me stessa, per tutto il coraggio, la determinazione, la dedizione e la tenacia con i quali ho raggiunto questo grande traguardo di cui sono estremamente soddisfatta.

Più che percorso di studio, oserei chiamarlo “percorso di vita”.