

ANCORA SU DIABETE MELLITO & COVID-19

I corona-virus (CoV) sono virus a RNA che possono causare diverse malattie nell'uomo, principalmente infezioni del tratto respiratorio superiore e del tratto gastro-intestinale. La gravità di queste condizioni è molto variabile: i CoV sono, infatti, responsabili di una buona parte delle comuni sindromi da raffreddamento oltre che di sindromi respiratorie gravi come la SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, sindrome respiratoria acuta grave) e la MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*, sindrome respiratoria medio-orientale).

Le conoscenze sulla nuova infezione da SARS-CoV-2 e sul decorso della malattia Covid-19 sono in continua evoluzione. Diversi studi hanno analizzato i rischi per i pazienti con diabete mellito (DM): sulla base delle evidenze sinora disponibili, si ritiene che i pazienti con DM, pur non avendo un rischio diverso rispetto alla popolazione generale di contrarre la malattia, sviluppino quadri più severi, in termini di frequenza delle complicanze, di necessità di ricovero in terapia intensiva e di aumentata mortalità, in particolare qualora siano presenti comorbidità quali ipertensione e obesità (1). Nel soggetto diabetico è, infatti, presente un grado di infiammazione cronica che sembra facilitare la tempesta citochinica alla base delle infezioni polmonari Covid-19. Inoltre, alcuni scenari fisiopatologici comuni potrebbero potenzialmente condizionare le due patologie.

La proteina ACE2, considerata la via d'ingresso del CoV responsabile della MERS, è stata indicata come possibile recettore di membrana per il SARS-CoV-2.

Più recentemente il recettore DPP4 è stato individuato come nuova via d'ingresso del SARS-CoV-2 nell'organismo. Questa scoperta ha destato grande interesse, in particolare per l'eventuale opportunità di utilizzare farmaci anti-diabete contro la Covid-19 (2).

Una recente revisione (3) ha raccolto e discusso le attuali conoscenze sull'impatto metabolico dell'infezione da SARS-CoV-2, con particolare attenzione ai meccanismi fisiopatologici comuni e al trattamento del DM2. Tale revisione descrive approfonditamente i risultati degli studi sperimentali effettuati sui CoV responsabili della MERS e della Covid-19, soffermandosi in particolare sul ruolo di proteine come ACE2 e DPP4. Queste sono proteine enzimatiche (peptidasi) espresse in diversi tessuti e coinvolte nella regolazione di varie funzioni dell'organismo, tra cui il tono pressorio e l'omeostasi glicemica. Si ritiene che SARS-Cov-2 possa introdursi nell'organismo, attraverso ACE2 e DPP4, a livello soprattutto delle vie respiratorie (pneumociti).

ACE2

L'*Angiotensin-converting enzyme 2* è un enzima trans-membrana, in grado di sintetizzare angiotensina (1-7) e controbilanciare in questo modo gli effetti dell'angiotensina II. Alti livelli di angiotensina II possono avere effetti sulla permeabilità vascolare e sul tono pressorio.

Alcuni studi sperimentali hanno evidenziato un possibile ruolo di ACE2 nel controllo glicemico, mentre studi clinici hanno riscontrato livelli urinari aumentati di ACE2 nei soggetti con DM1 e DM2 e una correlazione tra ACE2, glicemia a digiuno e HbA1c. Tuttavia, mancano ad oggi evidenze di un ruolo di ACE2 nello sviluppo del DM e delle sue complicanze.

DPP4

Dipeptidil-peptidasi-4 è un'endo-peptidasi ubiquitaria, essenziale nella segnalazione cellulare e nell'infiammazione; inoltre disattiva numerosi ormoni, incluse le incretine, tagliando un dipeptide dalla coda della loro catena proteica. I livelli ematici della forma solubile di DPP4 risultano aumentati in corso di malattie respiratorie e nei fumatori.

La proteina DPP4 di membrana è in grado di legare il CoV, favorendone l'ingresso nella cellula bersaglio. Studi sperimentali con anticorpi anti-DPP4 sembrano confermare un ruolo patogenetico di DPP4 nell'infezione da SARS-CoV-2. Alcuni polimorfismi di DPP4 sembrano associati a una diversa suscettibilità all'infezione, mentre studi in topi transgenici con iperespressione di DPP4 hanno dato luogo a risultati contrastanti circa la suscettibilità alla infezione da SARS-CoV-2.



Terapie ipoglicemizzanti in pazienti con infezioni da CoV

La **metformina** riduce i marcatori di infiammazione in soggetti con DM2. È usata efficacemente in pazienti non ospedalizzati con infezione da HIV o epatite, mentre sono scarsi i dati riguardanti le infezioni da CoV. La metformina andrebbe utilizzata con estrema cautela in pazienti ospedalizzati instabili e dovrebbe essere interrotta in caso di concomitante sepsi o severa insufficienza epatica e/o renale.

Sebbene DPP4 funga da co-recettore per un sotto-insieme di CoV, non è al momento noto se gli **inibitori dell'enzima DPP4** possano interferire stericamente e modificare il legame delle subunità MERS-CoV al DPP4. L'attività del DPP4 modula livelli e bioattività di più chemochine e citochine immuno-modulanti; tuttavia, studi preclinici su topi con attività DPP4 ridotta non hanno evidenziato alterazioni dei marcatori infiammatori sistemici. Studi clinici su casistiche numerose di DM2 hanno inoltre dimostrato la sostanziale neutralità e sicurezza del trattamento con DPP4 inibitori sulla risposta infiammatoria e immunitaria e sulla suscettibilità alle infezioni. Mancano dati circa l'impatto dell'inibizione del DPP4 sugli esiti clinici della infezione Covid-19 in soggetti con DM2.

Gli **agonisti del GLP-1R** riducono i marcatori dell'infiammazione sistemica in persone con DM2 e con obesità. I livelli circolanti di GLP-1 sono aumentati durante sepsi e malattie critiche e appaiono correlati con la gravità della malattia e la mortalità. Diversi studi dimostrano che gli agonisti del GLP-1R attenuano l'infiammazione polmonare, riducono la produzione di citochine e preservano la funzione polmonare in ratti con danno polmonare sperimentale. Inoltre, è stata dimostrata sicurezza ed efficacia di liraglutide nel controllo peri-operatorio della glicemia in adulti diabetici sottoposti a chirurgia cardio-vascolare elettiva. Allo stesso modo, exenatide è sicuro ed efficace, da solo o in associazione con insulina basale, per la gestione della glicemia in pazienti con DM2 trattati in reparti di chirurgia. Sebbene il GLP-1 riduca in modo sicuro la glicemia a breve termine in pazienti ventilati con malattia critica, non vi è esperienza sufficiente per formulare raccomandazioni terapeutiche per l'uso di questi agenti nel contesto dell'infezione Covid-19.

L'**insulina** è stata ampiamente utilizzata per il controllo glicemico in pazienti diabetici ospedalizzati e resta attualmente il trattamento di prima scelta dell'iperglicemia nel paziente con complicanze da Covid-19. Anche se il trattamento con insulina è associato a riduzione dei marcatori infiammatori in pazienti ospedalizzati con malattia critica, sono ancora limitate le informazioni sui potenziali benefici o rischi del suo utilizzo durante infezione acuta da CoV.

Le **sulfaniluree** aumentano il rischio di ipoglicemia e non sono indicate nei soggetti ospedalizzati con patologie potenzialmente instabili.

Gli **inibitori di SGLT2** sono generalmente ben tollerati in ambito ambulatoriale e hanno noti effetti cardioprotettivi. Tuttavia, l'infezione da SARS-CoV-2 può essere associata ad anoressia, disidratazione e rapido deterioramento clinico. Gli individui con DM2 e infezione sintomatica da SARS-CoV-2 sono ad aumentato rischio di disidratazione e cheto-acidosi euglicemica. Pertanto, si suggerisce cautela nell'utilizzo dei glicosurici in soggetti affetti da Covid-19; tali farmaci dovrebbero essere sempre sospesi in pazienti instabili al momento del ricovero in ospedale.

Diabete mellito di tipo 1 e SARS-CoV-2

I dati ad oggi disponibili non indicano una maggiore suscettibilità alle infezioni da CoV nei bambini o negli adulti con DM. In questi giorni di interruzione delle routinarie attività quotidiane, i cambiamenti nel tipo e nella frequenza dell'esercizio fisico e le variazioni delle abitudini alimentari potrebbero alterare il fabbisogno insulinico. Pertanto, devono essere mantenute le interazioni con gli operatori sanitari, facilitandole tramite contatti telefonici, via e-mail e telemedicina. In tal senso è stato pubblicato un documento dall'*International Diabetes Federation Europe* (4) sull'urgente necessità di mitigare il potenziale impatto di Covid-19 sulla continuità di accesso alle cure, forniture di medicinali e tecnologie essenziali per le persone con diabete.

Conclusioni

I dati ad oggi disponibili evidenziano che:

- una volta contratta, l'infezione COVID-19 si associa a rischi maggiori di complicanze rispetto alle persone non diabetiche;

- non è al momento dimostrato un ruolo protettivo dei DPP4 inibitori nei confronti dell'infezione;
- in generale, in caso di ospedalizzazione è opportuno il passaggio dalla terapia non insulinica a quella insulinica.

ACE2 e DPP4 sono considerati regolatori fisiologici dell'omeostasi del glucosio, ma non ci sono prove convincenti che i farmaci che interferiscono con ACE2 o DPP4 producano effetti clinici di sorta nel contesto delle infezioni da CoV nell'uomo.

Recettori esca solubili per ACE2 o anti-sieri diretti contro ACE2 sembrano promettenti per bloccare l'ingresso del CoV nelle cellule, tuttavia non sono ancora del tutto note le eventuali conseguenze metaboliche di questi agenti sperimentali.

Inibitori del DPP4 e agonisti del GLP-1R posseggono proprietà anti-infiammatorie e sono efficaci e sicuri anche nei pazienti ospedalizzati. Tuttavia, l'esperienza finora maturata con questi farmaci è insufficiente per suggerire di sostituirli all'insulina in soggetti ospedalizzati e/o critici.

Bibliografia

1. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* [2020, 43: 867-9](#).
2. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract* [2020, 162: 108125](#).
3. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes - shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev* [2020, 41: bnaa011](#).
4. International Diabetes Federation. Mitigating the impact of COVID-19 on the supply of essential diabetes medicines, technologies and supplies. [16/4/2020](#).
5. Commissione Farmaci AME. ACE-inibitori/sartani e rischio di malattia da Corona-virus 19. *Breaking News* [7/2020](#).
6. Pirali B. Diabete e COVID-19. *Breaking News* [11/2020](#).
7. Pirali B & Commissione Farmaci AME. DP-4 inibitori e COVID-19. *Breaking News* [13/2020](#).