

Diabete e COVID-19: spunti di riflessione durante la pandemia da SARS-CoV2

Mario Luca Morieri, Gian Paolo Fadini, Angelo Avogaro

Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildiazoozc>

INIZIO, EVOLUZIONE E GRAVITÀ DELLA PANDEMIA DA COVID-19

Nel dicembre del 2019 è stato identificato in Cina un nuovo coronavirus (SARS-CoV2) responsabile di una patologia (definita Coronavirus Disease 2019, COVID-19) caratterizzata nelle sue forme più gravi da una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (1-2). Nell'arco di poche settimane l'agente patogeno è stato classificato all'interno dei beta-coronavirus, lo stesso di cui fanno parte il virus della SARS (epidemia del 2003 da SARS-CoV e del 2012 da Middle East Respiratory Syndrome (MERS-Cov)) (2). Rispetto alle precedenti epidemie, tuttavia, l'infezione da SARS-CoV2 si è caratterizzata da una elevata e rapida diffusione a livello globale, probabilmente legata alla contagiosità dei soggetti asintomatici (prima dell'insorgenza dei sintomi o in quei soggetti con forme completamente asintomatiche) (3-6).

Infatti, nell'arco di pochi mesi l'epidemia si è diffusa globalmente fino a raggiungere la definizione di pandemia così come dichiarato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Già ad inizio maggio si sono raggiunti oltre 4 milioni di casi accertati in tutto il mondo e con oltre 250.000 morti accertate (7).

L'Italia è tutt'ora uno dei paesi più colpiti dal COVID-19 nonché il terzo paese ad oggi per numero accertato di morti COVID-19 relate (7). Secondo i dati diffusi dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), aggiornati a metà aprile, tra tut-

ti i casi accertati di COVID-19 il tasso di letalità osservato (ossia il rapporto tra numero di decessi e numero di casi COVID-19 accertati) era del 13.9% (8). Con un aumento della letalità all'aumentare dell'età dei pazienti positivi (che supera il 25% nei soggetti con età maggiore di 70 anni (Fig. 1, pannello A).

Nelle prime fasi di una epidemia è però molto difficile stabilirne con esattezza il tasso di mortalità (1). In particolare in queste fasi c'è incertezza sia riguardo la corretta identificazione del numero totale degli infetti (che differisce dal numero degli infetti diagnosticati), così come ri-

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

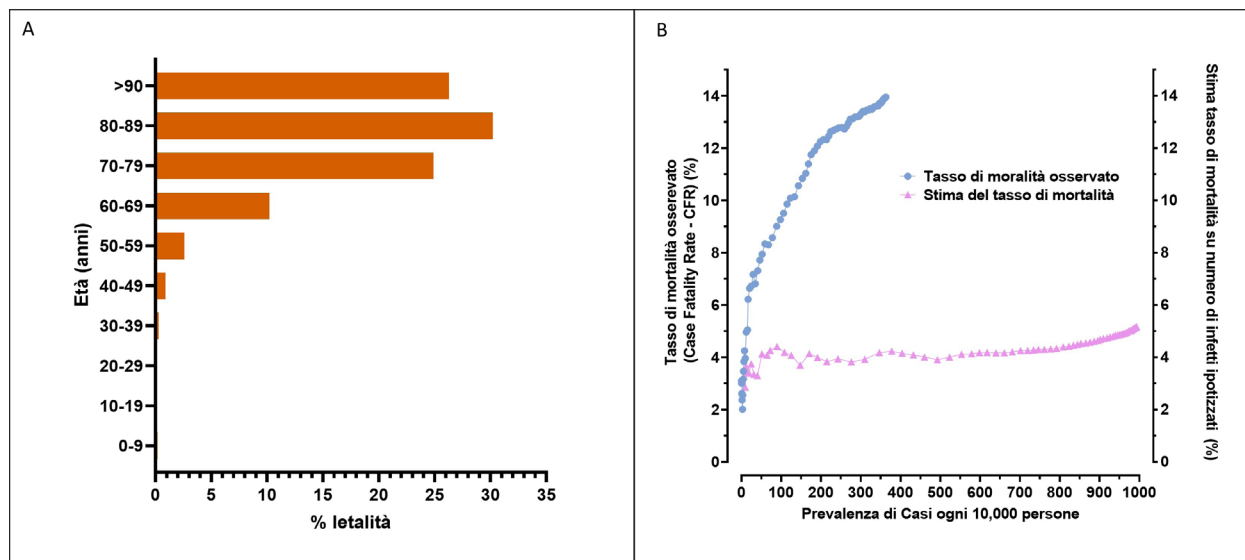
Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

Figura 1 ♦ **Pannello A: letalità in Italia tra le diverse classi di età dei pazienti con diagnosi accertata di COVID-19 (dati ISS). Pannello B. Rappresentazione grafica della differenza nell'andamento del tasso di mortalità "crudo" rispetto a quello aggiustato per il possibile numero di pazienti affetti da COVID-19 anche se non diagnosticati (rielaborazione degli autori dei dati resi disponibili dalla protezione civile)**



guardo l'esito (guarito/morto) delle persone attualmente infette. Considerando questi fattori, è molto probabile che la mortalità cruda del 13.9 % sia sovrastimata, in quanto selezionata tra i soggetti più gravi. Per rendere l'idea, la figura 1, pannello B, mostra come il trend di mortalità tende ad abbassarsi dall'analisi di mortalità cruda (linea azzurra) verso quella "aggiustata" per le stima anche dei soggetti con infezione SARS-Cov2 ma non diagnosticati perché meno gravi (linea rosa). Ad esempio un recente lavoro di modeling, dopo una attenta elaborazione ha stimato come il tasso di mortalità dovrebbe essere più simile al 9.8% piuttosto che il 13.9% percepito dal semplice rapporto morti noti/infetti noti (1). Se da un lato, in assenza di estesi studi epidemiologici di popolazione non è ad oggi possibile stimare con esattezza il tasso di mortalità da COVID-19, dall'altro appare chiara l'elevata prevalenza di diabete tra i soggetti deceduti (Fig. 2).

Appare evidente dai dati dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) che tra i 2,621 soggetti deceduti (tra i 27.955 noti al 7 maggio 2020) con informazioni cliniche e cartelle cliniche disponibili, il diabete risultava tra le principali comorbidità presenti tra i soggetti deceduti per COVID-19 (presente nel 31.3% dei casi) (9-10). Fin dalle prime fasi dell'epidemia questo dato, ha destato grande attenzione a livello mediatico e scientifico, sottolineando la necessità

di trovare risposte ad alcune domande chiave nella relazione tra diabete e COVID-19: 1) il diabete favorisce la possibilità di contrarre l'infezione da COVID-19? 2) le persone con COVID-19, sono a più alto rischio di prognosi infausta se affette da diabete? 3) quali sono le strategie migliori per gestire il paziente con diabete e COVID-19?

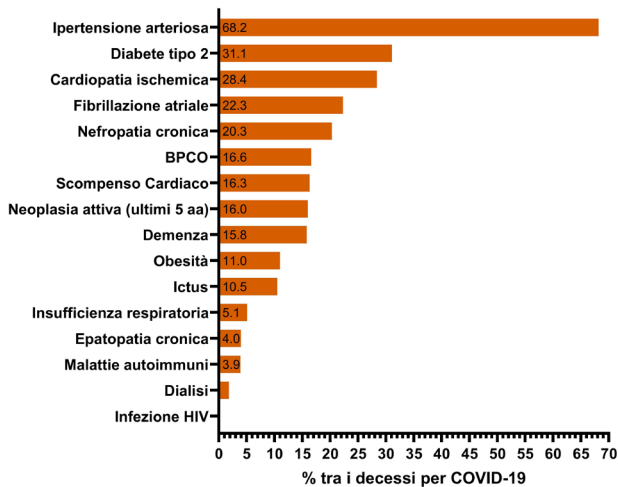
Questa rassegna, nei limiti di essere redatta durante la pandemia e con informazioni giornalmente in divenire, ha l'obiettivo di descrivere gli aspetti noti e quelli ancora da chiarire per rispondere a questi tre quesiti.

DIABETE E SUSCETTIBILITÀ A INFEZIONE DA SARS-COV2

Diabete e rischio infettivo

La relazione tra diabete e la maggior suscettibilità verso numerose malattie infettive è un aspetto che è stato osservato in diverse condizioni (11). Nel contesto specifico delle polmoniti, un elegante lavoro epidemiologico danese ha stimato come il rischio di ospedalizzazione per polmoniti fosse aumentato del 26% nei pazienti diabetici rispetto alla popolazione non diabetica di età e sesso simili, anche dopo aggiustamento per le classiche comorbidità del diabete (12). Il rischio di ospedalizzazione per polmonite aumentava sensibilmente nei pazienti in peggior control-

Figura 2 ♦ Prevalenza delle diverse comorbidità tra i soggetti deceduti in Italia al 7 maggio 2020 con diagnosi accertata di COVID-19 (numero totale 2.621 soggetti).
Dati da Istituto Superiore di Sanità



lo metabolico, passando dal 22% dei soggetti con HbA1c <7% al 60% nei soggetti con HbA1c >9%. I fattori responsabili alla maggior suscettibilità dei soggetti diabetici verso le infezioni o polmoniti non sono ancora del tutto chiari, al di là della presenza delle comorbidità del diabete e oltre al ruolo dell'iperglicemia gioca sicuramente un ruolo anche l'alterata regolazione del sistema immunitario (13-14).

Diabete e rischio infettivo nelle polmoniti virali

Nel contesto delle precedenti pandemie virali, uno studio canadese condotto durante la pandemia di H1N1 del 2009, ha documentato come la prevalenza di diabete tra i soggetti ospedalizzati per diabete, fosse circa 3 volte superiore rispetto a quella attesa sulla base della prevalenza di diabete della popolazione (rapporto di prevalenza 3.1, I.C. 95% 2.0-4.7) (15). I dati sulla suscettibilità e rischio infettivo durante le due recenti epidemie da coronavirus (SARS-Cov1 e MERS-Cov) sono scarsi. Uno studio retrospettivo caso-controllo in Arabia Saudita ha identificato il diabete tra i fattori principali associati ad un maggior rischio di infezione da MERS-Cov, a parità di sesso ed età (16), dato poi riconfermato anche in ulteriori studi (17). Bisogna però considerare che nonostante la gravità e letalità di queste infezioni, la diffusione di queste pandemie è stata più limitata dell'attuale da SARS-CoV2, e gli studi epidemiologici a riguardo sono conseguentemente meno numerosi e basati su popolazioni più ridotte.

Diabete e rischio di infezione da SARS-Cov2

Ad oggi, la suscettibilità dei pazienti diabetici nei confronti dell'infezione da SARS Cov2 rimane ancora un quesito non completamente risolto, e pochi studi hanno al momento affrontato questo argomento. Il nostro gruppo per cercare una risposta a questa domanda ha quindi confrontato la prevalenza di diabete tra le persone ospedalizzate positive a Sars-Cov2 con la prevalenza di diabete nella popolazione generale, di pari età (18). Attraverso la meta-analisi di 12 studi che hanno raccolto dati sulla popolazione cinese, abbiamo riscontrato come tra i soggetti affetti da COVID-19 (età media 50 anni) la prevalenza di diabete fosse del 10.3%, e quindi sovrapponibile alla prevalenza di diabete nella popolazione generale in Cina, pari a 12.3% nella fascia di età tra i 40 e 59 anni (19). Inoltre anche l'analisi dei pazienti ospedalizzati presso l'Ospedale Universitario di Padova ha fornito risultati analoghi. Infatti tra i primi 146 soggetti ospedalizzati con diagnosi di infezione da SARS-Cov-2 (età media 65 anni), 13 avevano un diabete noto all'anamnesi, corrispondente ad una prevalenza dell'8.9% (I.C. 95% da 5.3 a 14.6), e che risultava anche in questo caso sovrapponibile alla prevalenza dell'11% riportata nella popolazione generale di riferimento residente nella regione Veneto (di età compresa tra 55-75 anni) (20). Nel complesso quindi questi dati non sembrano evidenziare una maggior suscettibilità all'infezione da SARS-Cov2 per i soggetti diabetici. Tuttavia essi non possono essere considerati conclusivi e senza dubbio saranno necessari ulteriori studi per confermare questi risultati. Inoltre non è ancora chiaro ad oggi quali fattori, specifici per il diabete, potrebbero entrare in gioco nel regolare una eventuale suscettibilità all'infezione da Sars-Cov2 all'interno della popolazione con diabete.

Al riguardo sono state ad oggi proposte alcune teorie, ma ancora lontane dall'essere verificate, sul possibile ruolo di DPP4 e ACE2 nel regolare la relazione diabete e COVID-19 (21-23).

L'interesse verso il peptide DPP4 e quindi verso i suoi inibitori origina dagli studi condotti sugli altri beta-coronavirus che hanno causato le precedenti epidemie, ossia SARS-CoV1 e MERS-CoV, che hanno come recettore nell'ospite, rispettivamente ACE2 (Angiotensin-Convertying-Enzime 2) e DPP-4 (24-25). Infatti, sebbene il nuovo SARS-CoV-2 sembri utilizzare primariamente ACE2 come porta di ingresso cellulare (25), diverse analisi *in silico* di predizio-

ne suggeriscono che la proteina spike di SARS-CoV-2 possa legare anche il DPP4 di membrana (anche noto come CD26) (26). Il DPP4 è un enzima noto principalmente per la sua attività di degradazione degli ormoni incretinici (es. Glucagon-Like Peptide-1- GLP-1 e Glucose-Dependent Insulinotropic peptide - GIP), e svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'omeostasi glucidica. Tuttavia il DPP4, espresso in maniera ubiquitaria nell'organismo, svolge anche importanti funzioni nel controllo della risposta immunitaria (27) e la modulazione dell'attività della forma trans-membrana del DPP4 (CD26) è stata implicata anche nella patogenesi di diverse pneumopatie (28). Ad esempio alcuni modelli sperimentali hanno mostrato come l'inibizione farmacologica di DPP4 sia in grado di ridurre la risposta infiammatoria dopo induzione di ARDS (29). Queste premesse, combinate con l'ampio utilizzo degli inibitori del DPP4 tra i soggetti diabetici rende quindi ragione della necessità di studiare il possibile ruolo di questi farmaci nel regolare il rischio infettivo da Sars-CoV2 (nonché la progressione verso forme più gravi di malattia). Al tempo stesso le evidenze oggi in nostro possesso ci ricordano che non c'è nessuna indicazione a modificare il trattamento attualmente in corso dei soggetti diabetici sulla base di queste ipotesi scientifiche. Tra gli altri fattori considerati in grado di regolare la suscettibilità all'infezione nei soggetti diabetici, vi sarebbe anche il livello di espressione di ACE2. Infatti, se da un lato il diabete sembra associarsi a ridotta espressione di ACE2 (ad esempio a livello renale) (30), dall'altro l'espressione di ACE2 viene regolata durante l'utilizzo di molti farmaci con azione sul sistema renina-angiotensina (ACE inibitori e ARBs) (31-32), ampiamente utilizzati nei soggetti diabetici. Tuttavia ad oggi non vi sono studi che abbiano analizzato il ruolo di questi farmaci o dell'espressione di ACE2 sulla suscettibilità all'infezione da SARS-Cov2, pertanto le considerazioni in tal senso devono essere intese solo come ipotesi non supportate da dati scientifici (23). Per questo motivo, come ricordato da diversi commenti delle principali società scientifiche (33), non vi è ad oggi nessuna indicazione a modificare le normali indicazioni sull'utilizzo degli ACE inibitori o dei sartani, che hanno invece una nota e ampiamente dimostrata efficacia di prevenzione cardio-renale del paziente diabetico (34).

EFFETTO DEL DIABETE SULLA PROGNOSI DI COVID-19

Diabete e prognosi nelle malattie infettive

Il diabete non solo aumenta il rischio di ospedalizzazione per polmonite acquisita in comunità come descritto nel capitolo precedente, ma ne peggiora anche la prognosi. Infatti, tra le varie patologie caratterizzate da tassi di mortalità più elevati nei soggetti diabetici vi sono anche le polmoniti (35). Un recente studio italiano, con dati raccolti in Veneto, ha documentato come tra i soggetti con età compresa tra 65 e 75 anni, il tasso di mortalità per polmonite fosse quasi 2 volte maggiore negli uomini e oltre 3 volte maggiore nelle donne con diabete rispetto i soggetti senza diabete (rispettivamente 1.9, I.C. 95% 1.5-2.5 e 3.2, IC 95% 2.2-4.5) (35). Da sottolineare inoltre come l'aumento della mortalità fosse indipendente dalla presenza delle altre patologie croniche che frequentemente accompagnano il diabete, suggerendo pertanto l'importanza di fattori diabete-specifici nel determinare una peggior prognosi in queste condizioni.

Diabete e prognosi delle precedenti epidemie di H1N1, SARS e MERS

Durante le precedenti pandemie di H1N1, SARS e MERS, in diversi studi si è osservato come i soggetti diabetici fossero ad un aumentato rischio di progredire verso una prognosi peggiore o infausta. Ad esempio durante l'epidemia da H1N1, il tasso di ammissione in terapia intensiva, tra 239 soggetti ospedalizzati per H1N1, è stato oltre 4 volte superiore nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici (OR 4.3, 95% IC 1.3-14.3) (15). Dato che si confermava anche dopo aggiustamento per età, sesso e altre comorbidità (15). Anche nell'ambito delle precedenti epidemie da coronarivurs, sono stati riportati dati analoghi. Ad esempio, durante l'epidemia da SARS-Cov1 del 2003, uno studio condotto su 144 soggetti ricoverati per SARS in Canada ha riportato come il rischio di progressione verso forme più gravi, richiedenti l'ospedalizzazione in ICU, intubazione endotracheale o esitate in decessi, fosse più elevato nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici (Rischio Relativo 3.1, I.C. 95% 1.4-7.2), anche dopo aver considerato i diversi fattori confondenti (età, sesso, altre comorbidità) (36). Infine, nella più recente pandemia da MERS-Cov2 iniziata nel 2012, il diabete è stato riportato

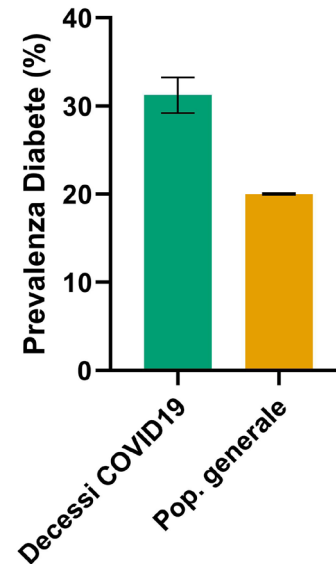
come tra i principali fattori associati ad aumentata mortalità, tuttavia queste analisi non sono state aggiustate per fattori confondenti come la presenza di comorbidità (37). Complessivamente è importante sottolineare come la maggior parte di questi studi sulla SARS e MERS siano stati condotti su casistiche con popolazioni limitate, per cui l'interpretazione dei risultati deve considerare i limiti di analisi che spesso non possono distinguere il ruolo del diabete indipendentemente da altri cofattori, quali le altre comorbidità relate al diabete.

Effetto del diabete sulla prognosi dell'infezione da SARS-Cov2

Ad oggi numerosi studi stanno analizzando i fattori prognostici durante l'infezione da SARS-Cov2. In tutti questi studi appare evidente come il tasso di mortalità crudo (non aggiustato) nei soggetti diabetici sia più elevato di quello nei soggetti non diabetici. Nella meta-analisi condotta dal nostro gruppo (18), abbiamo riscontrato come sulla base dei dati provenienti dalla Cina, disponibili ad inizio marzo 2020, il rischio di sviluppare forme più severe di COVID-19 fosse 2,3 volte maggiore in presenza di diabete (Rischio Relativo 2,26, I.C. 95% 1,47-3,49). Spostandoci in Italia, gli ultimi dati resi disponibili dall'Istituto Superiore di Sanità ad inizio maggio riportano un numero di decessi accertati per COVID-19 pari a circa 28.000, e con una età mediana di 81 anni (IQR 74-87). Tra i decessi per i quali erano disponibili informazioni cliniche (n=2621), la prevalenza di diabete era pari al 31,1%, che risulta 1,6 volte superiore alla prevalenza di diabete nella popolazione generale di pari età (20, 38) (Fig. 3).

Un recente studio ha analizzato in maniera specifica il ruolo del diabete del controllo glicemico sull'evoluzione dei pazienti affetti da COVID-19. In un'analisi retrospettiva, basata su oltre 7000 soggetti ospedalizzati nella provincia dello Hubei (dove l'epidemia ha avuto inizio), gli autori riportano come la mortalità cruda (non aggiustata) fosse più elevata nei soggetti diabetici vs non diabetici (7,8% vs 2,7%, HR 2,9; IC 95% 2,21-3,81). L'incremento di mortalità si dimezzava però dopo aggiustamento per età e sesso (HR 1,7, IC 95%, 1,3-2,2). Gli autori non hanno però eseguito ulteriori aggiustamenti per altre comorbidità (frequenti nei soggetti con diabete, quali ipertensione, malattie cardiovascolari o renali, e che potrebbero essere a loro volta associati a mortalità) (39). Nel complesso i dati disponibili ad oggi mostrano chiaramente una mag-

Figura 3 ♦ Prevalenza di diabete tra i decessi COVID-19 in Italia e confronto con la prevalenza di diabete in soggetti di età simile.



giore mortalità nei soggetti diabetici affetti da COVID-19, tuttavia se questa sia dovuta alla compresenza di altre patologie o a fattori diabete specifici, resta un aspetto ancora non del tutto chiaro.

Tra i vari fattori diabete-specifici che potrebbero entrare in gioco, potrebbe esserci la nota compromissione nei soggetti diabetici della risposta immunitaria innata (13-14, 40). Questa rappresenta la prima linea di difesa contro la disseminazione dei microorganismi (41), e la sua compromissione potrebbe quindi rappresentare un elemento in grado di favorire la disseminazione del virus SARS-Cov2 nell'organismo. A sua volta anche l'aumentato stato infiammatorio cronico dei soggetti diabetici (14, 42), potrebbe avere un ruolo nel peggiorare la prognosi nei soggetti affetti da COVID-19. È infatti stato riconosciuto come l'evoluzione naturale dell'infezione da SARS-Cov2 possa seguire, nelle sue forme più gravi, diverse fasi di risposta immunitaria e infiammatoria, spesso con evoluzione verso un quadro di uno stato iper-infiammatorio da produzione non controllata di citochine (43-44).

Effetto del virus SARS-Cov2 sul diabete

Infine è giusto considerare che non solo il diabete in sé potrebbe determinare una diversa suscettibilità all'infezione da SARS-Cov2 e/o una aumentata progressione

verso forme cliniche più gravi, ma anche il virus stesso potrebbe avere degli effetti sul metabolismo glucidico e sul rischio di sviluppare diabete.

Se da un lato l'iperglicemia che si osserva in molti malati di COVID-19 è senza dubbio da inquadrare nello stato di risposta infiammatoria sistemica acuta causata dalla polmonite infettiva (45), dall'altro non si può escludere un coinvolgimento diretto del virus a livello pancreatico. Durante la pandemia precedente di SARS-Cov1 del 2003 (che utilizza il recettore ACE2 per entrare nelle cellule come il SARS-Cov2), si è osservato come il virus fosse in grado di entrare nelle isole pancreatiche e determinare un danno cellulare tale da indurre iperglicemia (46). Inoltre, sempre durante l'infezione da SARS, si era osservato come l'iperglicemia (anche escludendo i soggetti trattati con glucocorticoidi) si associava in maniera indipendente da sesso ed età ad una elevata mortalità (47). Un dato analogo è stato riportato anche per i soggetti affetti da COVID-19, dove i soggetti diabetici con il controllo glicemico scadente durante l'ospedalizzazione erano caratterizzati da peggior prognosi, indipendentemente dalle condizioni cliniche preesistenti all'infezione da COVID-19 (39). Nel complesso si intuisce pertanto come sia necessario studiare la relazione "diabete - COVID-19" in maniera bidirezionale.

APPROCCIO CLINICO NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE DIABETICO DURANTE LA PANDEMIA DA COVID-19

Infine, dal punto di vista clinico è importante capire quelle che sono le strategie migliori per la cura dei pazienti diabetici durante la pandemia da COVID-19. Fornire indicazioni cliniche a soli pochi mesi dall'inizio della pandemia, e in una fase in cui la maggior parte dei dati disponibili deriva da studi osservazionali retrospettivi, è estremamente complicato. Per cercare di fornire informazioni aggiornate, le principali società scientifiche nazionali e internazionali hanno messo a disposizione dei siti a disposizione dei pazienti e delle figure professionali sanitarie così da favorire la cura delle persone con diabete. I link ai vari siti delle società sono elencati in tabella 1.

Riassumendo qui le indicazioni fornite, si evidenzia come queste confermino i capisaldi essenziali della moderna terapia del paziente diabetico. Infatti si ricorda

come sia essenziale ottimizzare il controllo glicemico, seguendo le stesse indicazioni terapeutiche già descritte nelle linee guida SID/AMD e EASD (48). Non vi sono infatti classi di farmaci che debbano essere favorite o evitate rispetto alla regolare pratica clinica nel paziente diabetico, soprattutto in assenza di sospetta o accertata infezione da COVID-19. L'importanza di mantenere uno stile di vita sano, con dieta equilibrata e attività fisica regolare va rinforzata anche in considerazione di quelle misure di limitazione del contatto fisico (spesso definito distanziamento sociale) che possono modificare le normali abitudini di vita. A tal proposito l'attività fisica va sempre raccomandata seguendo le indicazioni di mobilità fornite dalle autorità locali. Il rinforzo delle sane abitudini di igiene personale, a partire dal frequente lavaggio delle mani, valide per tutta la popolazione lo sono a maggior ragione per le persone con diabete. Le indicazioni riguardo la terapia dei pazienti con infezioni da SARS-Cov2, seguono anche in questo caso le classiche indicazioni valide per i pazienti diabetici. Nelle forme più lievi e trattati al domicilio, grande attenzione va posta verso un'adeguata idratazione, bisogna valutare con cautela l'utilizzo di quei ipoglicemizzanti orali come metformina e inibitori SGLT2 in caso di disidratazione. Le indicazioni nel caso dei casi ospedalizzati e più gravi di COVID-19 al momento suggeriscono di seguire le indicazioni per i pazienti critici con diabete, in cui la terapia di elezione è la terapia insulinica.

Non sono quindi presenti ad oggi indicazioni terapeutiche specifiche per i malati di COVID-19 e diabete che si discostino dalla gestione del paziente diabetico ospedalizzato, tuttavia è importante ricordare l'effetto sul metabolismo glucidico di alcune terapie utilizzate durante l'infezione da SARS-Cov2. Oltre al noto effetto iperglicemizzante dei glucocorticoidi, è importante considerare anche il possibile effetto ipoglicemizzante dell'idrossiclorochina (spesso assunta anche dei soggetti in isolamento domiciliare e non solo in ospedale) (49). Bisogna poi considerare che in Italia ad oggi sono in corso oltre 25 studi sperimentali farmacologici sul trattamento del COVID-19 (50), gli effetti del diabete su questi trattamenti o di questi trattamenti sul controllo metabolico (ad esempio delle terapie immunomodulatrici) rappresenterà un aspetto importante da essere valutato.

Infine, in questo momento storico, risulta opportuno ricordare l'importanza della medicina preventiva nei

Tabella 1 ♦ **Link utili a raccomandazioni e position statement delle principali società scientifiche per la gestione clinica dei pazienti con diabete durante la pandemia di COVID-19**

SOCIETÀ SCIENTIFICA / ISTITUZIONE	LINK
Società Italiana Diabetologia	http://www.siditalia.it/coronavirus-e-diabete-aggiornamenti
European Association for the Study of Diabetes (EASD)	https://easd-elearning.org/covid-19/
American Diabetes Association (ADA)	https://www.diabetes.org/coronavirus-covid-19
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) position statements	https://www.aace.com/recent-news-and-updates/aace-position-statement-coronavirus-covid-19-and-people-diabetes-updated
International Diabetes Federation (IDF)	https://www.idf.org/our-network/regions-members/europe/europe-news/196-information-on-corona-virus-disease-2019-covid-19-outbreak-and-guidance-for-people-with-diabetes.html
National Institute of Health (USA)	https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/introduction/

pazienti diabetici. Le vaccinazioni, normalmente già raccomandate, andrebbero rinforzate in questo periodo. In attesa di un auspicato vaccino per Sars-Cov2, è giusto ricordarsi di quelle già raccomandate, come quella influenzale (nel periodo stagionale adeguato), quella anti pneumococcica o per Herpes Zoster. In Italia ogni anno vi sono oltre 8 milioni di casi di influenza stagionale, tuttavia solo il 50% della popolazione si vaccina annualmente. È importante per i clinici e i diabetologi, mentre si cercano risposte verso la malattia COVID-19, ottimizzare insieme ai pazienti quei trattamenti per cui le evidenze scientifiche sono forti (48).

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

In conclusione, ad oggi non ci sono elementi che supportino il maggior rischio infettivo dei soggetti diabetici nei confronti dell'infezione da SARS-Cov2, tuttavia il paziente con diabete va considerato come un paziente ad elevato rischio di progressione verso forme più severe e infauste di COVID-19. Non sono ancora noti gli eventuali fattori diabete-specifici in grado di regolare questa relazione, e sono pertanto necessari nuovi studi clinici, condotti con severo rigore scientifico, per affrontare questo importante quesito. Ad oggi le indicazioni terapeutiche non si discostano dalla regolare pratica clinica suggerita dalle linee guida pre-COVID-19 per il paziente diabetico seguito al domicilio o ospedalizzato. Nuovi studi dovranno idealmente anche identificare quali tra le terapie attualmente in studio per il COVID-19 potrebbero essere più efficaci nel paziente diabetico. Inoltre, l'identificazione

dei fattori o trattamenti in grado di ridurre o aumentare la suscettibilità all'infezione da COVID-19 sarà un aspetto fondamentale nella gestione delle prossime fasi della pandemia.

BIBLIOGRAFIA

- Giordano G, Blanchini F, Bruno R, Colaneri P, Di Filippo A, Di Matteo A, et al. Modelling the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. *Nature medicine*. 2020 Apr 22. PubMed PMID: 32322102. Pubmed Central PMCID: 7175834.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579(7798): 270-3, 2020. PubMed PMID: 32015507. Pubmed Central PMCID: 7095418.
- Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science* 16, 2020. PubMed PMID: 32179701. Pubmed Central PMCID: 7164387.
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *The New England journal of medicine* 382(10): 970-1, 2020. PubMed PMID: 32003551. Pubmed Central PMCID: 7120970.
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-

- CoV-1. The New England journal of medicine 382(16): 1564-7, 2020. PubMed PMID: 32182409. Pubmed Central PMCID: 7121658.
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 24, 2020. PubMed PMID: 32091533.
 7. John Hopkins University of Medicine. Coronavirus Resource Center [23/04/2020]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
 8. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Epidemia COVID-19 _ aggiornamento 16 Aprile 2019. Available from: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_16-aprile-2020.pdf.
 9. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 23, 2020. PubMed PMID: 32203977.
 10. Istituto Superiori di Sanità. Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia.
 11. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 41(3): 281-8, 2005. PubMed PMID: 16007521.
 12. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schonheyder HC, Sorensen HT. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care* 31(8): 1541-5, 2008. PubMed PMID: 18487479. Pubmed Central PMCID: 2494631.
 13. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS immunology and medical microbiology* 26(3-4): 259-65, 1999. PubMed PMID: 10575137.
 14. Zhou T, Hu Z, Yang S, Sun L, Yu Z, Wang G. Role of Adaptive and Innate Immunity in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research* 7457269, 2018. PubMed PMID: 30533447. Pubmed Central PMCID: 6250017.
 15. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care* 33(7): 1491-3, 2010. PubMed PMID: 20587722. Pubmed Central PMCID: 2890346.
 16. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, Abedi GR, Turkistani A, Sadran M, et al. Risk Factors for Primary Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Illness in Humans, Saudi Arabia, 2014. *Emerging infectious diseases* 22(1): 49-55, 2016. PubMed PMID: 26692185. Pubmed Central PMCID: 4696714.
 17. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Ghandour J, Khairalla H, Musleh S, Ujayli A, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: a case-control study of hospitalized patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 59(2): 160-5, 2014. PubMed PMID: 24723278. Pubmed Central PMCID: 7108071.
 18. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *Journal of endocrinological investigation* 28, 2020. PubMed PMID: 32222956. Pubmed Central PMCID: 7103097.
 19. Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA* 317(24): 2515-23, 2017. PubMed PMID: 28655017. Pubmed Central PMCID: 5815077.
 20. Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Saccavini C, Avogaro A, Fadini GP. Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy). *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 30(1): 84-91, 2020. PubMed PMID: 31757572.
 21. Barchetta I, Cavallo MG, Baroni MG. COVID-19 and diabetes: Is this association driven by the DPP4 receptor? Potential clinical and therapeutic implications. *Diabetes research and clinical practice* 163: 108165, 2020. PubMed PMID: 32333966. Pubmed Central PMCID: 7177127.
 22. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes research and clinical practice* 26; 162: 108125, 2020. PubMed PMID: 32224164.
 23. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA* 24, 2020. PubMed PMID: 32208485.
 24. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Muller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Na-*

- ture 14; 495(7440): 251-4, 2013. PubMed PMID: 23486063. Pubmed Central PMCID: 7095326.
25. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature microbiology* 5(4): 562-9, 2020. PubMed PMID: 32094589. Pubmed Central PMCID: 7095430.
 26. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerging microbes & infections* 9(1): 601-4, 2020. PubMed PMID: 32178593. Pubmed Central PMCID: 7103712.
 27. Shao S, Xu Q, Yu X, Pan R, Chen Y. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions. *Pharmacology & therapeutics* 209: 107503, 2020. PubMed PMID: 32061923. Pubmed Central PMCID: 7102585.
 28. Jungraithmayr W, De Meester I, Matheussen V, Baerts L, Arni S, Weder W. CD26/DPP-4 inhibition recruits regenerative stem cells via stromal cell-derived factor-1 and beneficially influences ischaemia-reperfusion injury in mouse lung transplantation. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 41(5): 1166-73, 2012. PubMed PMID: 22219460.
 29. Kawasaki T, Chen W, Htwe YM, Tatsumi K, Dudek SM. DPP4 inhibition by sitagliptin attenuates LPS-induced lung injury in mice. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology* 315(5): L834-L45, 2018. PubMed PMID: 30188745.
 30. Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, Burns WC, Burrell LM, Risvanis J, et al. Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy. *Hypertension* 41(3): 392-7, 2003. PubMed PMID: 12623933.
 31. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 111(20): 2605-10, 2005. PubMed PMID: 15897343.
 32. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *American journal of hypertension* 28(1): 15-21, 2015. PubMed PMID: 24842388.
 33. European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [01 May 2020]. Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
 34. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the 'Ten Commandments' of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *European heart journal* 40(39): 3215-7, 2019. PubMed PMID: 31608951.
 35. Zoppini G, Fedeli U, Schievano E, Dauriz M, Targher G, Bonora E, et al. Mortality from infectious diseases in diabetes. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 28(5): 444-50, 2018. PubMed PMID: 29519560.
 36. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 4; 289(21): 2801-9, 2003. PubMed PMID: 12734147.
 37. Banik GR, Alqahtani AS, Booy R, Rashid H. Risk factors for severity and mortality in patients with MERS-CoV: Analysis of publicly available data from Saudi Arabia. *Virologica Sinica* 31(1): 81-4, 2016. PubMed PMID: 26826080. Pubmed Central PMCID: 7090713.
 38. Arno Diabetes Observatory HpotIdp. [20 April 2020]. Available from: <http://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/5025-rapporto-arno-diabete-2019>.
 39. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell metabolism* 1, 2020. PubMed PMID: 32369736.
 40. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI insight* 4(20), 2019. PubMed PMID: 31550243. Pubmed Central PMCID: 6824443.
 41. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clinical micro-*

- biology reviews 22(2): 240-73, 2009, Table of Contents. PubMed PMID: 19366914. Pubmed Central PMCID: 2668232.
42. Fadini GP. A reappraisal of the role of circulating (progenitor) cells in the pathobiology of diabetic complications. *Diabetologia* 57(1): 4-15, 2014. PubMed PMID: 24173366.
 43. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circulation research* 126(10): 1443-55, 2020. PubMed PMID: 32252591. Pubmed Central PMCID: 7188058.
 44. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395(10229): 1033-4, 2020. PubMed PMID: 32192578.
 45. Sestan M, Marinovic S, Kavazovic I, Cekinovic D, Wueest S, Turk Wensveen T, et al. Virus-Induced Interferon-gamma Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. *Immunity* 49(1): 164-77 e6, 2018. PubMed PMID: 29958802.
 46. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta diabetologica* 47(3): 193-9, 2010. PubMed PMID: 19333547. Pubmed Central PMCID: 7088164.
 47. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 23(6): 623-8, 2006. PubMed PMID: 16759303.
 48. Società Italiana Diabetologia, Associazione Medici Diabetologi. Standard di cura AMD-SID per la cura del diabete mellito 2018 [26 April 2020]. Available from: <http://www.siditalia.it/clinica/standard-di-cura-amd-sid>.
 49. Halaby MJ, Kastein BK, Yang DQ. Chloroquine stimulates glucose uptake and glycogen synthase in muscle cells through activation of Akt. *Biochemical and biophysical research communications* 435(4): 708-13, 2013. PubMed PMID: 23702482.
 50. AIFA. Available from: <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>.