

L'inflammatione come link potenziale tra diabete, nutrizione e COVID-19

GIUSEPPE FATATI

Presidente Italian Obesity Network

Introduzione

COVID-19 è un acronimo dell'inglese *CO*rona*VI*rus *Disease 19* che identifica una malattia infettiva respiratoria acuta causata dal virus denominato SARS-CoV-2 appartenente alla famiglia dei coronavirus. Il virus colpisce principalmente il tratto respiratorio inferiore e provoca una sintomatologia simil-influenzale (febbre, tosse, dispnea, mialgie, astenia, disturbi gastrointestinali, perdita di olfatto e gusto); nei casi più gravi si può avere polmonite, sindrome da distress respiratorio, sepsi, shock settico fino ad arrivare al decesso del paziente.

La pandemia da COVID-19 ha travolto il mondo ¹, interessando 220 paesi; gli ultimi dati (fonte: WHO, 29 novembre ore 17,45 pm) parlano di 61.654.661 casi confermati nel mondo dall'inizio della pandemia e di 1.444.596 morti.

Il virus si diffonde principalmente attraverso il contatto stretto; la via primaria di trasmissione sono le goccioline del respiro (*droplets*) delle persone infette ad esempio tramite la saliva (tossendo e starnutendo), i contatti diretti personali o toccando con le mani superfici contaminate e poi portandole (non ancora lavate) a contatto con bocca, naso o occhi ².

Le persone sintomatiche sono la causa più frequente di diffusione del virus indipendentemente dalla gravità della sintomatologia. Vi sono comunque segnalazioni che indicano che anche le persone senza sintomatologia apparente possono trasmettere il virus. Considerando il periodo di incubazione di SARS-CoV e MERS-CoV e i dati osservazionali dell'attuale pandemia, lo *United States Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ha stimato il periodo di incubazione di SARS-CoV-2 tra i 2-14 giorni dopo l'esposi-

zione. Perciò, a livello internazionale, è stato ritenuto utile un periodo di quattordici giorni (quarantena) per verificare eventuali contagi ³. Ci sono diversi fattori di rischio significativi che influenzano negativamente il decorso della infezione; i principali sono uno stato nutrizionale scadente e la coesistenza di malattie croniche non trasmissibili (*noncommunicable diseases*, NCDs) come diabete mellito, malattie polmonari croniche, malattie cardiovascolari (CVD), obesità e neoplasie. Queste malattie sono tutte caratterizzate da una alterazione dello stato di infiammazione sistemica. In particolare le persone con diabete mellito (DM) sembrano presentare una morbilità e una mortalità più elevata in corso di COVID-19. L'interazione bidirezionale tra COVID-19 e diabete mellito instaura un circolo vizioso in cui COVID-19 porta al peggioramento del controllo glicemico e l'iperglicemia, a sua volta, esacerba la gravità del COVID-19 ⁴. Nella casistica più numerosa riportata dalla Cina ⁵, comprendente 72.314 casi, i pazienti con DM avevano una mortalità più elevata rispetto al resto del campione (7,3 vs 2,3%). Nel corso di questo report cercheremo di analizzare il rapporto tra COVID-19, diabete, nutrizione e infiammazione cronica.

COVID-19

L'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE-2) coinvolto nei meccanismi di regolazione della pressione sanguigna è la "porta" che il virus utilizza per entrare nelle cellule. I polmoni sono gli organi più colpiti da COVID-19 perché il virus accede alle cellule ospiti tramite ACE-2, che è più abbondante nelle cellule alveolari di tipo II dei polmoni. Il virus utilizza una speciale glicoproteina di superficie chiamata peplomero

PAROLE CHIAVE

COVID, infiammazione, diabete, nutrizione

CORRISPONDENZA

Giuseppe Fatati

fatati.giuseppe@tiscali.it

(le spinule che gli conferiscono la caratteristica forma a corona solare) per connettersi al recettore ACE-2 ed entrare nella cellula ospite. Quando SARS-CoV-2 infetta le vie respiratorie, può causare infezioni respiratorie lievi o gravi sindromi respiratorie acute con conseguenti risposte infiammatorie anomale. Durante l'infezione da COVID-19, il virus infetta le cellule, i macrofagi e le cellule dendritiche che presentano antigeni SARS-CoV-2 alle cellule T, portando all'attivazione delle stesse, alla differenziazione e a un rilascio di citochine. La densità di ACE-2 in ciascun tessuto è correlata alla gravità della malattia in quel tessuto. La risposta infiammatoria gioca un ruolo cruciale nelle manifestazioni cliniche di COVID-19. Il rilascio massivo e incontrollato di citochine proinfiammatorie è denominato tempesta citochinica (*Cytokine storm*) caratterizzata da una infiammazione sistemica e una insufficienza multiorgano. I pazienti COVID-19 gravi hanno un profilo di citochine elevato che ricorda la tempesta citochinica precedentemente osservata in SARS-CoV-1 e nella sindrome respiratoria (MERS) Medio Orientale. Nella maggior parte dei pazienti con COVID-19 grave, la tempesta di citochine è associata ad alti livelli di velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C-reattiva (PCR), associati a sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), ipercoagulazione e coagulazione intravascolare disseminata (DIC). È possibile che la tempesta di citochine possa aggravare il danno polmonare^{6,7}. Blanco-Melo et al.⁸ hanno determinato che la caratteristica risposta infiammatoria inappropriata di COVID-19 è dovuta ai bassi livelli di interferoni di tipo I e II in combinazione con un'elevata espressione di IL-6 e un aumento delle chemochine. Sebbene i polmoni siano considerati il principale organo bersaglio di SARS-CoV-2, il virus può infettare molti altri organi, inclusi cuore e vasi sanguigni, reni, intestino e cervello, attraverso vari meccanismi. È stato ampiamente proposto che uno dei modi in cui il virus può influire in modo critico su questi organi sia proprio attraverso l'intensa reazione infiammatoria, mentre altri meccanismi devono ancora essere chiariti. Inoltre, è ora documentato che i pazienti con COVID-19 possono andare incontro a tromboembolia arteriosa e venosa a causa di un'eccessiva infiammazione, della coagulazione intravascolare disseminata e dell'ipossia. Nel complesso, considerando le attuali conoscenze possiamo affermare che l'infiammazione gioca un ruolo significativo nella patologia COVID-19, e che vi è la necessità di riuscire a controllare la tempesta citochinica¹.

Diabete

Il diabete sta dilagando in tutto il mondo a una velocità allarmante e il numero delle persone a cui viene diagnosticata è in costante aumento. Con l'allungamento dell'età media e il cambiamento degli stili di vita, stiamo assistendo a un rapido incremento della prevalenza. Ogni anno le persone affette da questa patologia tendono ad aumentare di numero e vanno incontro a complicanze in grado di alterare la quantità e la qualità della vita. Sulle ultime edizioni di *IDF Diabetes Atlas*^{9,10} si legge che purtroppo nonostante gli ottimi risultati della ricerca scientifica e dei nuovi trattamenti ogni nuovo numero di questa pubblicazione riporta dati epidemiologici che dimostrano una crescita, in apparenza inarrestabile, delle persone con diabete (Tab. I) con un verosimile incremento nel periodo 2019-2045 del 31%.

Tabella I. L'impatto del diabete nel mondo (da IDF Atlas 2019).

Anno	Milioni di persone con diabete
2019	463
2030	578
2045	700

Il diabete è una delle patologie più diffuse anche in Europa e rappresenta la quarta causa di morte nella regione. Il numero di persone diabetiche in Europa è di 59,8 milioni, con un tasso di incidenza che continua a crescere. Si prevede che nel 2040, il numero dei pazienti salirà a circa 71,1 milioni.

I costi del diabete, sempre in Europa, rappresentano il 9,3% della spesa sanitaria totale. Gran parte dei costi associati al diabete sono dovuti alle ospedalizzazioni relative al trattamento delle complicanze croniche.

Lo studio DAWN2TM, analizzando quali siano i bisogni dell'individuo diabetico, ha mostrato come la patologia abbia un impatto notevole anche sulla sfera psico-sociale (inducendo ansia e depressione), riducendo la qualità della vita e pregiudicando le normali attività quotidiane^{11,12}.

Secondo l'ISTAT In Italia rispetto al 2001 le persone con DM sono aumentate di oltre 1 milione, mentre la prevalenza è passata da 3,8 a 5,7%¹³. Molti ritengono il dato sottostimato; l'Osservatorio ARNO Diabete riporta una prevalenza del diabete noto del 6,2% che nel suo complesso (casi noti e casi non diagnosticati) si attesta intorno all'8,5%¹⁴. L'Osservatorio ARNO è un osservatorio multicentrico delle prestazioni sanitarie erogate dal SSN al singolo cittadino, che consente la condivisione di dati omogenei su un campione di

diverse realtà prescrittive sparse sul territorio nazionale. La banca dati ARNO aggrega le prescrizioni farmaceutiche di quasi 11 milioni di abitanti di 32 Aziende Sanitarie.

Accanto ai casi noti non rilevati da queste fonti (prevalentemente pazienti in terapia solo dietetica, privi di esenzione ticket e mai ricoverati in ospedale) ci sono i casi di diabete misconosciuto che secondo stime recenti corrispondono a circa il 20% del totale. Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è la forma più comune di diabete e rappresenta circa il 90% dei casi di questa malattia. Si manifesta preferibilmente dopo i 30-40 anni e numerosi fattori di rischio sono stati riconosciuti associarsi alla sua insorgenza. Tra questi: la familiarità, lo scarso esercizio fisico, il sovrappeso e l'appartenenza ad alcune etnie. Il rischio aumenta con l'età, con la presenza di obesità e con la mancanza di attività fisica. Si stima che il 44% dei casi di DMT2, il 23% dei casi di cardiopatia ischemica e fino al 41% di alcuni tumori siano attribuibili all'obesità/sovrappeso. Diversi studi hanno stabilito una relazione tra quantità di grasso addominale (viscerale) e rischio di DMT2 e sindrome metabolica¹⁵⁻¹⁷. L'insulino-resistenza è caratteristica comune dell'obesità e del DMT2. Per insulino-resistenza si intende la bassa sensibilità delle cellule all'azione dell'insulina. Nella maggior parte dei pazienti, l'iperinsulinemia compensa l'insulino-resistenza, anche per diversi anni. Tuttavia, quando la risposta insulinica non è più adeguata alle richieste si instaura uno stato iperglicemico. Due dati di fatto caratterizzano il DM2: l'insulinoresistenza con la conseguente ridotta azione insulinica e la insufficiente funzione beta cellulare. Quando i livelli insulinemici si riducono i valori glicemici postprandiali tendono a elevarsi. McGarry nel 2001 affermò¹⁶: *"... penso che la questione di che cosa causi il diabete tipo 2 sia una delle domande più frequenti e con la risposta meno soddisfacente nella storia della ricerca diabetologica... siamo ancora alle prese con l'enorme complessità di un processo patologico in cui quasi ogni aspetto del metabolismo dell'organismo va nel verso sbagliato. È possibile che una delle ragioni che giustificano tale problematica sia la visione scientifica tradizionale, ampiamente glucocentrica... Un approccio più lipocentrico avrebbe potuto dare risultati migliori"*. Il concetto che un anomalo accumulo di grasso nel muscolo e in altri tessuti svolga un ruolo importante nell'eziologia dell'insulino-resistenza è evidenza recente. Il ruolo degli acidi grassi anche nel cattivo funzionamento della beta-cellula pancreatica (lipotossicità) è stato accettato ancora più recentemente. McGarry descrisse con precisione alcuni fenomeni base che sono: 1) l'aumento degli acidi

grassi liberi (FFA) circolanti può portare a una significativa soppressione della captazione di glucosio insulina mediata (IMGU) nei tessuti muscolari; 2) l'effetto descritto al punto precedente è correlato con l'accumulo di trigliceridi nelle cellule muscolari; 3) una riduzione dei livelli di trigliceridi indotta dalla dieta migliora la sensibilità insulinica; 4) l'aumento dei lipidi intramio-cellulari (IMCL) è strumentale nel determinare l'associato declino della sensibilità insulinica muscolare. In assenza di acidi grassi nel muscolo, quando l'insulina si lega al suo recettore (IR) la sequenza degli eventi è la seguente: A) fosforilazione dell'IRS-1 su un residuo di tirosina; B) attivazione della fosfatidilinositolo 3 chinasi (PI3-K); C) traslocazione del Glut-4 (G4) sulla membrana. In presenza di LCA-CoA la cascata del segnale insulinico segue una via anomala: A) generazione di un pool di diacilglicerolo (DAG); B) attivazione di una serina chinasi e fosforilazione dell'IRS-1 su un recettore di serina che interferisce con la capacità di attivare la PI3-K. Il risultato è la perdita dello stimolo alla traslocazione del GLUT-4 sulla superficie cellulare e della captazione di glucosio insulina mediata. Oggi sappiamo anche che l'aumento degli acidi grassi circolanti è in relazione all'eccesso di intake energetico che porta a un aumento di volume degli adipociti. Gli adipociti ipertrofici secernono mediatori proinfiammatori che portano a una aumentata lipolisi, ad alti livelli di FFA e conseguente insulinoresistenza^{17,18}. L'inizio di questi fenomeni nel tessuto adiposo (Big Bang) coincide con la sofferenza e successiva morte degli adipociti. La sovraespansione degli adipociti bianchi induce uno stato di stress che alla fine ne causa la morte. L'attivazione della caspasi-1 NLRP3-dipendente negli adipociti ipertrofici induce probabilmente la morte di questi ultimi per piroptosi: una morte cellulare programmata su base proinfiammatoria¹⁹. Infine va sottolineato che esiste uno stretto rapporto tra urbanizzazione e diabete. Diabete urbano: così viene definito il fenomeno inserito in quello più vasto dell'aumento di tutte le NCDs nelle città. In Italia il 52% delle persone con diabete risiede nei primi 100 centri urbani. Una persona su tre con diabete, vive nelle 14 città metropolitane italiane, e a Roma è diabetico il 6,5% della popolazione, contro il 5,4% della media nazionale e più della media laziale. In pratica, un network sociale caratterizzato da un ambiente obesogenico si incontra, nella nostra società, con un network metabolico geneticamente determinato e da questo incontro hanno origine le principali patologie metaboliche²⁰, prime fra tutte obesità e diabete. Molti fattori giocano un ruolo cruciale nel caratterizzare quello che viene definito ambiente obesogenico: in primo luogo,

la meccanizzazione e l'automazione dei processi produttivi che hanno drasticamente ridotto l'energia necessaria per compiere il lavoro. Infine l'inquinamento dell'aria va considerato un fattore di rischio anche per l'obesità infantile, così come per il diabete e per le patologie metaboliche. A stabilire il collegamento è stato uno studio recentemente pubblicato: I ricercatori hanno valutato due gruppi di cavie incinte: al primo hanno fatto respirare l'aria di Pechino, tra le più inquinate al mondo, mentre il secondo è stato collocato in un ambiente con aria filtrata. Al termine della gravidanza, i ratti esposti all'inquinamento avevano un peso significativamente maggiore rispetto a quelli tenuti in ambienti con aria pulita. Dopo 19 giorni di esposizione allo smog i polmoni e il fegato delle madri erano più pesanti e con una maggiore infiammazione dei tessuti rispetto alle cavie non esposte; il livello di colesterolo LDL era più alto del 50%, i trigliceridi del 47% e il colesterolo totale del 97%. Più elevata pure l'insulino-resistenza, precursore del DM2. Risultati analoghi sono emersi anche per la prole, già a otto settimane di età. Gli ambienti obesogenici non solo incoraggiano le persone a mangiare in modo malsano e a non fare abbastanza esercizio fisico ma sono in grado di alterare il sistema infiammatorio e conseguentemente l'assetto metabolico.

Possiamo oggi concludere completando l'affermazione di Banting: un approccio scientifico più attento a

un'ipotesi più lipocentrica e infiammatoria della eziopatogenesi del DM2 avrebbe dato risultati migliori²¹⁻²⁴.

COVID e diabete

Il 23 marzo 2020 la *World Health Organization* (WHO) ha proposto delle linee guida¹ che segnalano come i soggetti affetti da NCDs possono con più facilità contrarre COVID-19. L'infiammazione cronica è alla base dell'insorgenza, progressione e gravità delle NCDs^{25,26,27}. Il diabete è una condizione infiammatoria cronica caratterizzata da molteplici anomalie metaboliche e vascolari che possono influenzare la nostra risposta ai patogeni. L'iperglicemia e la resistenza all'insulina promuovono una maggiore sintesi dei prodotti finali della glicosilazione (AGE) e delle citochine pro-infiammatorie, lo stress ossidativo, oltre a stimolare la produzione di molecole di adesione che mediano l'infiammazione dei tessuti. Questo processo infiammatorio può comporre il meccanismo sottostante che porta a una maggiore propensione alle infezioni, con esiti peggiori nei pazienti con diabete^{28,29}; ad esempio nelle persone con diabete vi è un aumentato rischio di contrarre infezioni virali severe; nei periodi di epidemia influenzale il rischio di ricovero in ospedale è sei volte maggiore. Nel 2002-2003 il diabete è stato considerato fattore di rischio indipendente per complicanze e morte nel corso dell'epidemia di sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-1). Nel 2009, durante l'epidemia di infezione da influenza A (H1N1), ha triplicato il rischio di ospedalizzazione e quadruplicato il rischio di ricovero in unità di terapia intensiva (ICU).

Nel 2012 (epidemia del coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale o MERS-CoV) il DM era presente in quasi il 50% dei soggetti con MERS con un tasso di mortalità del 35%. Anche nell'attuale pandemia da COVID-19 il diabete è associato a una verosimile maggiore incidenza e gravità di complicanze. Esistono segnalazioni scientifiche dell'effetto nel facilitare l'ingresso virale nella cellula e causare una risposta infiammatoria anormale. Secondo i dati raccolti dall'Istituto Superiore di Sanità su 105 decessi per COVID-19 avvenuti in Italia fino al 4 marzo 2020, l'età media delle persone decedute era pari a 81 anni, con una prevalenza di diabete del 33,8%. In pratica, tra le persone decedute una su tre ne era affetta. I pazienti con COVID-19 possono presentare al momento del ricovero linfocitopenia, leucopenia e trombocitopenia in modo direttamente proporzionale alla gravità della malattia. Oltre ai meccanismi usuali (chemiotassi dei neutrofili e fagocitosi alterate) con cui il diabete predispone alle infezioni in generale, ci sono diversi fattori specifici

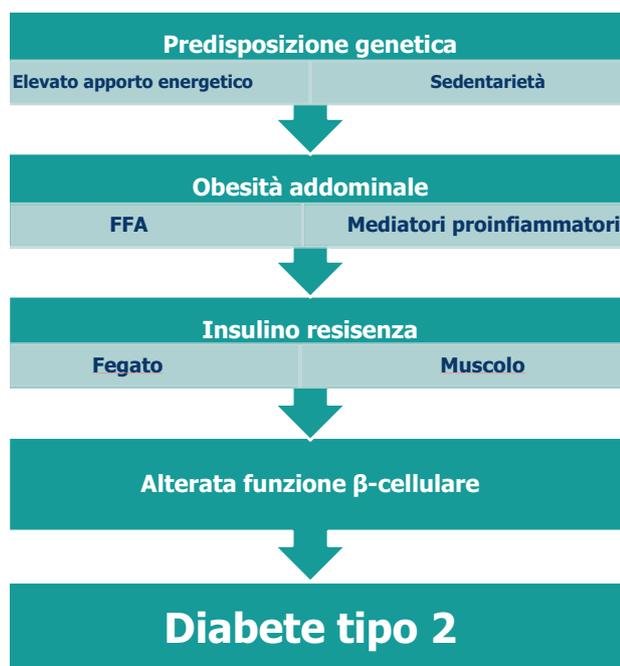


Figura 1. Eziopatogenesi del diabete tipo 2.

che potrebbero essere responsabili dell'aumento del rischio e della gravità dell'infezione da SARS CoV-2; tra i principali segnaliamo ³⁰:

- 1) ACE-2 coinvolto nei meccanismi di regolazione della pressione sanguigna è la "porta" che il virus utilizza per entrare nelle cellule. I topi diabetici hanno una maggiore espressione di ACE-2 nella corteccia renale, nel fegato e nel pancreas, ma non nei polmoni. Recentemente è stato evidenziato che il diabete è causalmente correlato all'espressione di ACE-2. Il significato di queste osservazioni non è al momento chiaro ma una maggiore espressione di ACE-2 potrebbe predisporre all'infezione da SARS CoV-2;
- 2) una proteasi (Furin) legata alla membrana di tipo 1, appartenente alla famiglia della proproteina convertasi subtilisina/kexina (PCSK) potrebbe facilitare l'ingresso dei coronavirus nella cellula. È stato segnalato un aumento di Furin nelle persone con diabete in grado di facilitare la replicazione virale;
- 3) non solo la linfocitopenia ma alterazioni nei linfociti CD4, già dimostrate in modelli animali con MERS, potrebbero essere correlate alla prognosi;
- 4) diverse citochine sono aumentate nell'infezione da COVID-19; l'interleuchina 6 (IL-6) è aumentata nel diabete e può svolgere un ruolo fortemente deleterio nell'infezione da COVID-19. L'anticorpo monoclonale contro il recettore IL-6 (tocilizumab) è in fase di sperimentazione.

Modelli alimentari, stato nutrizionale e infiammazione

È evidenza accertata che uno stato nutrizionale può avere un impatto significativo sulla salute generale di un individuo, sulla riduzione delle malattie non trasmissibili e una ridotta suscettibilità allo sviluppo di infezioni. Lo stato nutrizionale è in rapporto diretto con una sana alimentazione. I modelli alimentari globali sono cambiati drasticamente nel corso dell'ultimo secolo e in particolare negli ultimi cinquanta anni accompagnati, almeno in Italia, da un allungamento della vita media ³¹. Nel 1881 la vita media era pari ad appena 35,2 anni per gli uomini e 35,7 per le donne. La speranza di vita alla nascita ha superato i 50 anni per entrambi i sessi solo nel corso degli anni Venti: oggi sono 79,1 e 84,3 gli anni che in media hanno da vivere, rispettivamente, un bambino e una bambina nati nel 2010. Questo dato può sembrare eccezionalmente positivo se non si tiene conto del fatto che sono aumentate anche le patologie croniche non comunicabili come le CVD, l'ipertensione e il diabete. Nei paesi industria-

lizzati si è passati da una situazione sanitaria ricca di patologie acute e infettive ad alta mortalità a una in cui, accanto alla riduzione della mortalità, predominano le NCDs che comportano una limitazione dell'autonomia personale, un evidente disagio psichico e un peggioramento della qualità di vita. Le NCDs vengono considerate una delle sfide epocali per tutti i sistemi sanitari, a causa della loro inarrestabile crescita. Il DM rappresenta l'esempio più eclatante. La prevalenza del diabete aumenta sensibilmente dopo i 65 anni: due terzi dei casi si trovano in questa fascia di età e gran parte dei soggetti è obesa. Insieme all'urbanizzazione e agli stili di vita sedentari, la tipologia degli alimenti viene considerata una delle cause principali di questo fenomeno. Nello stesso tempo anche nei Paesi industrializzati sono aumentati i poveri e i malnutriti. Nonostante ciò solo negli ultimi anni si è posta attenzione più direttamente a tutto quanto viene consumato nei Paesi sviluppati e in quelli in via di sviluppo, compresi i metodi di produzione e di stoccaggio e al conseguente impatto sulla salute umana, l'ambiente e i sistemi alimentari.

Recentemente è stata presentata la versione finale del Protocollo di Milano condivisa in occasione di Expo 2015. In particolare, il Protocollo, promosso dalla Fondazione *Barilla Center for Food and Nutrition* (BCFN), fissa sulla carta impegni concreti per combattere lo spreco alimentare, favorire l'agricoltura sostenibile e contrastare fame e obesità attraverso la promozione di stili di vita sani ³². Lo sviluppo di un sistema alimentare globale, in grado di garantire a tutta la popolazione un apporto nutrizionale equilibrato, richiede ai professionisti della salute una consapevolezza e un impegno educativo sempre più complesso. Purtroppo il mondo scientifico della nutrizione è stato dominato dallo studio di specifici nutrienti, carenze nutrizionali e talvolta singoli alimenti o gruppi di alimenti e il loro impatto sulla salute e la nutrizione. Le conoscenze sono state parcellizzate e disaggregate e non è stata sviluppata una visione integrata delle problematiche emergenti. Solo negli ultimi anni, una serie di studi si è rivolta più direttamente alla questione delle diete e al loro impatto sulla salute umana, l'ambiente e i sistemi alimentari ³³. La pandemia da COVID-19 ci costringe a una più stringente riflessione. Abbiamo sottolineato che la risposta infiammatoria gioca un ruolo cruciale nelle manifestazioni cliniche di COVID-19. È quindi evidente che un'infiammazione correlata a un'infezione virale e la conseguente tempesta di citochine nei casi gravi svolgono un ruolo cruciale negli esiti dei pazienti. Inoltre, la coesistenza di NCDs nei pazienti COVID-19 può aggravare e intensificare la patologia infiammato-

ria e aumentare il rischio di esiti avversi e mortalità. Lo stato nutrizionale e le NCDs sono in rapporto diretto con una sana alimentazione e con un corretto stile di vita. La domanda che più spesso viene formulata è se esiste una dieta o un prodotto dietetico in grado di modificare lo stato infiammatorio e consentirci di superare in modo migliore i processi infettivi, in particolare l'infezione da COVID-19. Sappiamo che la Dieta mediterranea è oggi sinonimo universale di alimentazione ideale³⁴. Gli studi di Ancel Keys, per primi hanno dimostrato che la tradizione alimentare mediterranea è l'esempio da seguire per il controllo dei fattori di rischio relativi alle malattie cronico-degenerative³⁵. Una metanalisi del 2008³⁶ degli studi che avevano indagato il rapporto tra aderenza alla dieta mediterranea utilizzando uno *score sistem* validato ha evidenziato che basta migliorare lo score di 2 punti per ottenere di:

- 1) ridurre il rischio di mortalità per tutte le cause;
- 2) ridurre il rischio di mortalità da cause cardiovascolari;
- 3) ridurre il rischio di mortalità per cancro;
- 4) ridurre il rischio di malattie degenerative cerebrovascolari tipo la patologia di Parkinson.

È stato dimostrato che la dieta mediterranea, inoltre, rappresenta un presidio non farmacologico valido ed efficace nella terapia del diabete, della obesità e delle patologie metaboliche. La Dieta Mediterranea caratterizzata da un apporto dietetico relativamente elevato di frutta, verdura, legumi, olio d'oliva, cereali integrali, noci e grassi monoinsaturi poco lavorati, seguito da un basso-moderato consumi di latticini fermentati, pesce, pollame, vino e, infine, bassi consumi di carni lavorate e rosse è anche sinonimo di dieta ricca di proprietà antinfiammatorie¹. Una dieta equilibrata ricca di questi alimenti è ricca di composti antinfiammatori, antiossidanti e immunomodulatori, comprese le vitamine essenziali (C, D ed E) e i minerali (zinco, rame, calcio ecc.), in grado di influenzare lo stato nutrizionale di una persona. Pertanto, schemi dietetici sani come la dieta mediterranea sono utili contro le malattie non trasmissibili ma, potenzialmente, anche contro infezioni pandemiche come questa da COVID-19 grazie agli effetti positivi sulla salute immunitaria. Al contrario il modello alimentare "occidentale", prevalente nei paesi sviluppati, e caratterizzato da consumi elevati di alimenti trasformati come cereali raffinati, salumi e carni rosse, dessert e dolci, cibi fritti e prodotti ricchi di grassi espone potenzialmente queste particolari popolazioni a maggior rischio di gravi complicanze COVID-19. L'*International Diabetes Federation* (IDF) sottolinea che in risposta alla pandemia COVID-19, i governi di molti paesi hanno limitato la circolazione dei

loro cittadini, confinandoli nell'ambiente domestico³⁷. Considerando che l'attività fisica regolare è di grande beneficio per la popolazione generale e ancora di più per le persone che convivono con il diabete è opportuno eseguire una serie di esercizi quotidiani anche in casa. L'IDF ribadisce che l'alimentazione sana e equilibrata è una componente essenziale della gestione del diabete per mantenere stabili i livelli di glucosio nel sangue e migliorare la risposta immunitaria. Consiglia di:

- preferire alimenti con un indice glicemico basso (ad es. verdura, pasta integrale);
- evitare un consumo eccessivo di cibi fritti;
- limitare il consumo di cibi ad alto contenuto di zuccheri, carboidrati e grassi;
- scegliere *lean proteins* (ad es. pesce, carne, uova, latte, fagioli dopo la cottura completa);
- mangiare verdure a foglia verde;
- consumare due o tre porzioni di frutta al giorno.

Conclusioni

La pandemia COVID-19 è tutt'altro che finita ed è una lotta quotidiana per tutti i Paesi per contenere questa crisi. È tuttavia importante ricordare che una parte sostanziale del mondo è affetta da altre comorbilità come il diabete. Nelle persone con diabete, il COVID-19 può essere più difficile da trattare a causa delle ampie fluttuazioni dei livelli di glucosio nel sangue o della presenza di comorbilità, comprese CVD e danni renali, che sono rischi riconosciuti di esiti avversi. Questa popolazione può essere definita vulnerabile e a maggior rischio di complicanze in caso di acquisizione di COVID-19. Quindi, un'attenzione specifica dovrebbe essere prestata alle persone con diabete e/o NCDs per evitare di aggiungere ulteriori complicazioni e oneri ai sistemi sanitari³⁸. Ci sembra opportuno sottolineare che:

- nelle grandi città vivono oggi due terzi delle persone affette da diabete;
- il diabete nell'anziano è una condizione sempre più diffusa: i casi aumentano con il crescere dell'età;
- le persone che soffrono di diabete sono più a rischio di infezioni gravi;
- il COVID-19 nelle persone anziane e diabetiche tende a manifestarsi con sintomi, mentre tra i giovani sono più frequenti gli asintomatici;
- il diabete è una condizione infiammatoria cronica e nei pazienti COVID-19 può aggravare e intensificare la patologia infiammatoria e aumentare il rischio di esiti avversi e mortalità;
- la dieta mediterranea è ricca di proprietà antinfiammatorie.

Essere una persona anziana con diabete e vivere in zone ad alta densità abitativa può accrescere il rischio di contrarre la malattia COVID-19 in forma più aggressiva. I meccanismi fisiopatologici necessita-

no di ulteriori approfondimenti ma siamo certi che avere uno stile di vita e una alimentazione salutare è utile per la prevenzione delle NCDs e delle infezioni virali.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Zabetakis I, Lordan R, Norton C, et al. COVID-19: the Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients* 2020;12:1466. <https://doi.org/10.3390/nu12051466>
- 2 Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108142. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
- 3 Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of Coronavirus 2020 [cited 31/03/2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
- 4 Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: an unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:513-7.
- 5 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130> (cited 2020 Mar 21).
- 6 Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* 2020;214:108393.
- 7 Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:405-7.
- 8 Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020.
- 9 IDF Diabetes Atlas - 7th edition (2015). <http://www.diabetesatlas.org>
- 10 IDF Diabetes Atlas - 9th edition (2019). <https://www.diabetesatlas.org>
- 11 Facts and figures about type 2 diabetes and obesity in Italy. *Italian Diabetes Monitor* 2017;1.
- 12 International Alliance of Patient Organisations (IAPPO), International Diabetes Federation (IDF), Steno Diabetes Center, European Association for the Study of Diabetes (EASD), Foundation of European Nurses in Diabetes (FEND), Novo Nordisk (2014). DAWN2™ Study.
- 13 12° Italian Diabetes Monitor. <http://www.ibdo.it/pdf/DM-barometer-Report-12.pdf>
- 14 Osservatorio ARNO. Diabete Rapporto 2019 - Volume XXXI - Collana Rapporti ARNO. <https://www.siditalia.it/news/2547-21-11-2019-rapporto-arno-diabete-2019>
- 15 Elffers TW, de Mutsert R, Lamb HJ, et al. Body fat distribution, in particular visceral fat, is associated with cardiometabolic risk factors in obese women. *PLoS One* 2017;12:e0185403.
- 16 Mc Garry JD. Banting Lecture 2001. *Diabetes* 2002;51:7-18.
- 17 Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: the role of free fatty acids. *Vascul Pharmacol* 2012;57:91.
- 18 Haczeyni F, Bell-Anderson KS, Farrell GC. Causes and mechanisms of adipocyte enlargement and adipose expansion. *Obes Rev* 2018;19:406-20. <https://doi.org/10.1111/obr.12646>
- 19 Giordano A. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis. *Journal of Lipid Research* 2013;54:2423-36.
- 20 Barabàsi AL. Network medicine - from obesity to the "diseasome". *N Engl J Med* 2007;357:404-7.
- 21 Townshend T, Lake A. Obesogenic environments: current evidence of the built and food environments. *Perspect Public Health* 2017;137:38-44.
- 22 Wei Y, Zhang JJ, Li Z, et al. Chronic exposure to air pollution particles increases the risk of obesity and metabolic syndrome: findings from a natural experiment in Beijing. *FASEB J* 2016;30:2115-22.
- 23 Song P, Li Z, Li X, et al. Transcriptome profiling of the lungs reveals molecular clock genes expression changes after chronic exposure to ambient air particles. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14. pii: E90. <https://doi.org/10.3390/ijerph14010090>
- 24 Fatati G. Il diabete: definizione epidemiologia e classificazione. In: Fatati G, Amerio ML (a cura di). *Dieta e Nutrizione*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2018, pp. 309-22.
- 25 Tsoupras A, Lordan R, Zabetakis I. Inflammation, not cholesterol, is a cause of chronic disease. *Nutrients* 2018;10:604.
- 26 Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* 2017;542:177-85.
- 27 Knapp Sy. Diabetes and infection: is there a link? A mini-review. *Gerontology* 2013;59:99-104.
- 28 Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Canadian J Cardiol* 2018;34:575-84.
- 29 Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better care. *Metabolism* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154216>
- 30 Singh AK, Gupta R, Ghosh A, et al. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:303-10.
- 31 Fatati G. Sustainable diet: history lessons. *Recenti Prog Med* 2015;106:540-4. <https://doi.org/10.1701/2074.22486>
- 32 www.protocollodimilano.it
- 33 Johnston JL, Fanzo JC, Cogill B. Understanding sustainable diets: a descriptive analysis of the determinants and processes that influence

diets and their impact on health, food security, and environmental sustainability. *Adv Nutr* 2014;5:418-29.

³⁴ Fatati G. *Mediterraneità*. Pisa: Pacini Editore 2012.

³⁵ Keys A. *Mediterranean diet and public health: personal reflec-*

tions. *Am J Clin Nutr* 1995;61(6 Suppl):1321S-3.

³⁶ Sofi F, Cesari F, Abbate R, et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1344.

³⁷ COVID-19 International Diabetes Federation. <https://www.idf.org/>

[our-network/regions-members/europe/covid-19.html](https://www.idf.org/our-network/regions-members/europe/covid-19.html)

³⁸ Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: the why, the what and the how. *J Diabetes Complications* 2020;34:107637. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107637>

How to cite this article: Fatati G. L'infiammazione come link potenziale tra diabete, nutrizione e COVID-19. *Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica* 2020;12:58-65.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>