



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PALERMO



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-
INFANTILE, MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA
“G. D’ALESSANDRO”**

Direttore: Prof. Antonio Craxì

PROTOCOLLO DI STUDIO

**Malnutrizione, Obesità, Diabete, Ipertensione e COVID-19 severo in Italia
(MODIECOSe in Italia)**

Studio longitudinale osservazionale, retrospettivo, multicentrico su pazienti ricoverati in ambiente ospedaliero COVID per malattia severa da SARS-CoV-2: effetti di obesità, diabete, ipertensione e malnutrizione.

Coordinamento

Prof. Silvio Buscemi; Università di Palermo (Dipartimento PROMISE);
Nutrizione Clinica e Metabolismo, AOU Policlinico “P. Giaccone” – Palermo

Prof. Michele Carruba; Università di Milano

Centri partecipanti

Como, Dott. Fabrizio Muratori
Ospedale di Como; UOC di Malattie Endocrine e Diabetologia

Milano, Dott. Alexis Malavazos
IRCCS Policlinico San Donato; Servizio di Nutrizione Clinica e Prevenzione Cardiovascolare

Padova, Prof. R. Vettor e Prof. Luca Busetto
Università di Padova; Azienda Ospedale Università Padova, Clinica Medica 3

Pisa, Prof. Ferruccio Santini e Alessandro Antonelli
Università di Pisa; Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Roma, Prof. Paolo Sbraccia
Ospedale Policlinico Tor Vergata; UOC di Medicina Interna

Latina, Prof.ssa Frida Leonetti
Ospedale SM Goretti
Università degli Studi Sapienza - Polo Pontino - UOC Diabetologia

Catanzaro, Prof. Carlo Torti
Università Magna Graecia; UO Malattie Infettive e Tropicali - AOU Mater Domini

Catania, Dott. Marcello Romano
Ospedale ARNAS Garibaldi; UOC di Geriatria

Palermo, Proff. Maurizio Soresi e Lydia Giannitrapani;
Medicina Interna COVID (Direttore: Prof. M. Barbagallo), AOU Policlinico "P. Giaccone" -
Palermo

Palermo, Prof. Antonio Cascio;
Malattie Infettive, AOU Policlinico "P. Giaccone" - Palermo

Palermo, Prof. Nicola Scichillone
Pneumologia COVID, AOU Policlinico "P. Giaccone" - Palermo

Palermo, Dott. Salvatore Di Gesù
Pneumologia COVID, ARNAS Civico - Palermo

Petralia Sottana (PA), Dott. Carlo Cottone;
Medicina Interna COVID, Ospedale Madonna dell'Alto Petralia Sottana (PA)

INDICE

Introduzione	4
Obiettivi dello studio	5
Disegno dello studio	5
Selezione del campione	5
Luoghi e tempi dello studio	5
Metodiche	5
Possibili rischi per gli sperimentatori e aspetti bioetici	5
Ulteriori precisazioni su rischi relativi alla riservatezza dei dati personali	6
Analisi statistica	6
Informazioni per la gestione, valutazione ed elaborazione dei dati e diffusione dei risultati preliminari e finali	6
Costi dello studio	7
Bibliografia	8
Allegato	9

Introduzione

L'attenzione mondiale, nel corso del 2020, è stata fortemente rivolta all'emergenza sanitaria per la pandemia da malattia da coronavirus (COVID19, *Coronavirus Disease 2019*) causata da un nuovo ceppo virale denominato SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) [1]. La malattia, nella maggior parte dei casi (80%), decorre in maniera asintomatica-paucisintomatica, con sintomi simil-influenzali quali malessere generale, febbre, disgeusia, anosmia, cefalea e mialgie [2]. Nel 15% dei casi la malattia evolve in una forma grave con coinvolgimento polmonare (polmonite interstiziale plurilobulare e bilaterale, submantellare) [3], con insufficienza respiratoria [4]. E' oramai noto che durante questa fase di malattia il quadro clinico può rapidamente peggiorare per un'alterazione della risposta immunitaria nei confronti del virus caratterizzata da una "tempesta citochinica", ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) e shock settico [5]. Gli studi pubblicati in questi mesi del 2020 hanno evidenziato come i fattori maggiormente correlati ad un quadro più grave di malattia ed a prognosi infausta sono la presenza di alcune comorbidità, tra cui: ipertensione, diabete tipo 2 ed obesità [6, 7]. La correlazione esistente fra severità di malattia e presenza di queste comorbidità non è stata ancora del tutto chiarita, essendo state proposte ad oggi solo ipotesi non adeguatamente comprovate [8]. Occorre, inoltre, considerare che in circa un terzo dei pazienti affetti da COVID-19 si rileva un coinvolgimento extra-polmonare di malattia che, specie in presenza di diabete-ipertensione-obesità, potrebbe contribuire ad aggravare il decorso clinico. Infatti, non raramente è segnalato il coinvolgimento renale (insufficienza renale acuta, proteinuria, danno tubulare acuto) [9], cardiovascolare (aritmie spesso secondaria ad ipokaliemia [10], cardiomiopatia, scompenso cardiaco, ictus cerebrali, tromboembolismo venoso) [11], pancreatico (pancreatite e non sembrerebbe escludersi un possibile effetto diretto sulla beta-cellula con alterazione della secrezione insulinica) [12, 13] ed epatico (insufficienza epatica acuta) [14]. Va ancora osservato che l'assistenza con ossigeno-terapia e le procedure di ventilazione necessarie nei pazienti ospedalizzati per COVID-19 severo, spesso contribuiscono ad impedire la corretta alimentazione, favorendo pertanto (in considerazione anche dei non brevi tempi di ospedalizzazione che si rendono spesso necessari) la malnutrizione ospedaliera [15], ulteriore fattore prognostico sfavorevole [16, 17].

La prevalenza nella popolazione generale di obesità, diabete, ipertensione e malnutrizione è elevata [7, 18] e pertanto appare utile indagarne il significato clinico quando in associazione a COVID-19 così da ottenere informazioni utili per la prognosi ed il trattamento, favorendo, in definitiva, una migliore gestione della malattia.

Obiettivi dello studio

Identificare fattori demografici, antropometrici, clinici e bioumorali, direttamente o indirettamente connessi ad obesità, diabete, ipertensione e malnutrizione, associati alla prognosi di COVID-19 severa con ospedalizzazione.

Disegno dello studio

Studio osservazionale longitudinale, retrospettivo, multicentrico su pazienti ricoverati in ambiente ospedaliero per malattia severa da SARS-CoV-2.

Selezione del campione

Saranno selezionati pazienti di entrambi i sessi, senza distinzioni razziali, di età ≥ 18 anni, ammessi in reparti di degenza COVID-19 di centri italiani. La raccolta dei dati riguarderà il periodo che va dalla prima alla seconda ondata epidemica con finestra 01 febbraio 2020 – 31 gennaio 2021, tuttavia si farà un “focus” sulla seconda ondata epidemica dallo 01 settembre 2020 al 31 gennaio 2021 per valutazioni specifiche. Saranno valutate le cartelle cliniche in “*area pulita*” di pazienti con ricovero concluso. Le valutazioni saranno condotte in accordo ai principi di Helsinki [19] garantendo il mantenimento dell’anonimato ed impedendo la diffusione di dati sensibili. Nel caso di pazienti che hanno preventivamente rilasciato il consenso scritto ad essere contattati, la valutazione/completamento di eventuali dati mancanti potrà essere assicurata attraverso intervista telefonica col paziente o *care-giver*.

Luoghi e tempi dello studio

Lo studio sarà condotto presso i centri di Palermo, Milano, Roma, Latina, Catanzaro, Catania riportati a pagina 2. Saranno valutati elettivamente i ricoveri compresi nel periodo 1 febbraio 2020-31 gennaio 2021.

Metodiche

Dai database di ciascun centro saranno estratte le cartelle cliniche di interesse. Ciascuna cartella clinica sarà resa anonima ed identificata attraverso un codice con abbinamento al numero di cartella clinica ed alle generalità di ciascun paziente secondo un elenco custodito dal referente di ciascun centro. La raccolta dei dati avverrà pertanto in modo de-identificato ed i dati confluiranno in un unico database inviato al centro coordinatore. Da ciascuna cartella clinica saranno rilevati i dati riportati in allegato e registrati in apposito file Excel.

Possibili rischi per gli sperimentatori e aspetti bioetici

Non si prevedono rischi specifici per gli sperimentatori dello studio.

Lo studio sarà condotto in ottemperanza ai principi di Helsinki.

Lo studio sarà registrato su un pubblico registro internazionale.

Ulteriori precisazioni su rischi relativi alla riservatezza dei dati personali

Verranno adottate tutte le precauzioni descritte ai fini della protezione dei dati personali dei partecipanti allo studio e per mantenere la riservatezza delle informazioni ottenute nel corso dello studio.

In particolare, i verranno adottate le seguenti precauzioni per la protezione dei dati personali nonché la confidenzialità e la sicurezza delle informazioni ottenute dai ricercatori:

- ciascun paziente sarà de-identificato e gli sarà assegnato un numero di codice. Sulle informazioni dello studio verrà riportato solo questo numero di codice, e non le informazioni di identità personali.

- I centri presso i quali si svolge lo studio custodiranno le chiavi che mettono in relazione le informazioni di identità personali con le informazioni dello studio, in condizioni di grande sicurezza. Queste chiavi o collegamenti non saranno consegnate né vendute, e non sarà consentito che esse vengano usate da terzi, tranne nei casi imposti dalla legge.

I dati saranno diffusi solo in forma rigorosamente anonima ed aggregata, ad esempio attraverso pubblicazioni scientifiche, statistiche e convegni scientifici. La partecipazione all'indagine implica che i dati potranno essere visionati anche da altre autorità sanitarie, con modalità tali da garantire la riservatezza della identità dei partecipanti, in conformità al decreto legislativo 196/03.

Analisi statistica

I dati raccolti saranno organizzati in apposito file Excel e quindi elaborati utilizzando comuni software di analisi statistica quali SPSS o Systat. I dati saranno rappresentati come medie, mediane o prevalenze e saranno valutate le distribuzioni, conseguentemente si applicheranno le metodologie più adeguate a valutare le significatività ($P < 0.05$) delle differenze tra i gruppi o delle associazioni tra variabili (analisi multivariate, curve di sopravvivenza).

Informazioni per la gestione, valutazione ed elaborazione dei dati e diffusione dei risultati preliminari e finali

I dati saranno gestiti ed analizzati dall'investigatore principale in collaborazione con i co-investigatori ed i sub-investigatori. Lo stesso investigatore principale è incaricato della stesura del rapporto finale.

Costi dello studio

Lo studio prevede costi limitati. I costi saranno coperti con fondi universitari e con fondi derivanti dai compensi di sperimentazioni cliniche già concluse e disponibili in capo all'investigatore principale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 - Studies Needed. *N Engl J Med*, 2020.
- 2) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020.
- 3) Wenjie Yang, Qiqi Cao, Le Qin, Xiaoyang Wang, Zenghui Cheng, Ashan Pan, Jianyi Dai, Qingfeng Sun, Fengquan Zhao, Jieming Q, Fuhua Yan. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China.
- 4) Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
- 5) P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R.S. Tattersall, J.J. Manson et al. Covid-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*; March 16/2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- 6) Guan Wei-jie, Liang W-hua, Zhao Y. et all. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide Analysis. *Eur Resp J* 2020;in press.
- 7) Buscemi S, Corleo D, Randazzo C. Risk factors for COVID-19: diabetes, hypertension and obesity. *Heat Shock Proteins*, 2020 (in press).
- 8) Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, and Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature* 347 *Reviews Cardiology*, 2020.
- 9) Diao B, Wang C, Feng Z, et al.: Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *MedRxiv preprint*. 2020.
- 10) Chen D, Xiaokun L, Qifa S, et al.: Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv*. 2020.
- 11) Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al.: Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*.2020. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al.: Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020.

- 12) Wang F, Wang H, Fan J, et al.: Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020; S0016-5085(20)30409-1.
- 13) Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010; 47: 193–99.
- 14) Riphagan S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al.: Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395(10237): 1607–1608.
- 15) Li T, Zhang Y, Gong C, Wang J, Liu B, Shi L, Duan J. Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Jun;74(6):871-875. doi: 10.1038/s41430-020-0642-3.
- 16) Holter, J.C.; Ueland, T.; Jenum, P.A.; Müller, F.; Brunborg, C.; Frøland, S.S.; Aukrust, P.; Husebye, E.; Heggelund, L. Risk Factors for Long-Term Mortality after Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia: A 5-Year Prospective Follow-Up Study. *PLoS ONE* 2016, 11, e0148741.
- 17) Reignier, J.; Darmon, M.; Sonnevile, R.; Borel, A.-L.; Garrouste-Orgeas, M.; Ruckly, S.; Souweine, B.; Dumenil, A.-S.; Haouache, H.; Adrie, C.; et al. Impact of early nutrition and feeding route on outcomes of mechanically ventilated patients with shock: A post hoc marginal structural model study. *Intensiv Care Med*. 2015, 41, 875-886.
- 18) Buscemi S, Buscemi C, Batsis JA. There is a Relationship Between Obesity and Coronavirus Disease 2019 but More Information is Needed. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28:1371-1373.
- 19) The World Medical Association, inc. Declaration of Helsinki, 2008.

ALLEGATO

Variabili di interesse.