

**MEDICINA, SCIENZA E SOCIETÀ**

# COVID-19: IL VIRUS CHE AMA I TRIGLICERIDI E TROVA COME NEMICO IL FENOFIBRATO

## COVID-19: the virus that loves triglycerides and finds fenofibrate as its enemy

**CESARE SIRTORI***Centro Dislipidemie, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Ca' Granda,  
Milano*

È finita, si spera, la pandemia, e pesano i ricordi: 5 piani da fare senza ascensore; incontri con pazienti che (dopo i cinque piani) lamentavano la mancata assistenza, ristoranti chiusi ecc. Ma alcuni aspetti sono stati singolari e forse irripetibili. Pensiamo agli infettivologi. Orfani per vent'anni di nuovi antibiotici e quasi dimenticati, hanno trovato un nuovo vessillo da seguire: un virus RNA di oscura origine e tuttora senza terapie ben accertate. Le star televisive sono state loro, specialisti di alto livello, appassionati e che hanno anche la capacità di discutere, a volte di litigare. Visto però da un farmacologo, il Coronavirus è un argomento affascinante. Un virus ha come obiettivo solo quello di sopravvivere, non importa se questa sua sopravvivenza possa impedire quella di un

altro. E non far sopravvivere il virus è un compito complesso. In assenza di farmaci ma con ottimi vaccini, la situazione è stata quasi opposta a quella di 20 anni fa con il virus HIV, colpevole dell'AIDS. Qui, un enorme lavoro su un virus RNA, simile al COVID, non ha portato ad alcun vaccino, ma per fortuna i farmaci si sono dimostrati molto efficaci. Si sono aperte invece per il COVID idee creative. Una di queste ha portato ad un argomento per noi congeniale, i trigliceridi.

Il Coronavirus presenta una parte centrale, appunto di RNA: è ben nota e ben studiata ed apparenta il virus a quelli di altre specie, dal pipistrello al pangolino, che non hanno però portato a identificare molecole che impediscano efficacemente la moltiplicazione dell'RNA virale. Ma il virus ha anche un cappotto: il "capside", di materiale grasso, di "trigliceridi", che da un lato lo difende, dall'altro gli consente di interagire con la membrana delle cellule umane permettendogli di entrare.

*Indirizzo per la corrispondenza*

Cesare Sirtori

E-mail: cesare.sirtori@unimi.it

I trigliceridi sono costituiti da acidi grassi. Se si tratta di grassi saturi, la molecola è rigida, dura; con altri grassi, dai monoinsaturi agli omega-3, le molecole divengono via via più molli. I trigliceridi del capsido COVID sono di grassi saturi, palmitico e miristico. È quindi una copertura molto solida che permette al virus una buona sopravvivenza a varie temperature ed anche di resistere sulle superfici esterne. Si tratta però di un punto debole: quando il virus si moltiplica, oltre che l'RNA deve anche moltiplicare i trigliceridi del capsido. E qui entrano in gioco ricercatori dell'Università di Gerusalemme: i professori Nahmias ed Ehrlich hanno avuto la curiosità di andare a vedere come il virus si alimenti e come mai si dirige subito ai polmoni. La sorpresa è stata grande. Il virus, non essendo in grado da solo di provvedere al suo nutrimento, deve avvalersi di un organo umano. Non si tratta però del fegato, come avviene per la maggior parte dei virus, bensì dei polmoni. Quando vi arriva per contagio aereo mette in atto una serie di stimoli, che obbligano i polmoni a produrre trigliceridi per il suo capsido. Come se non bastasse, blocca anche la capacità di quest'organo di demolire i trigliceridi neo-prodotti.

Purtroppo, tutta questa produzione di grasso è di grave danno. Il polmone ha una struttura ad alveare, a tralci sottili, che consentono un ottimale passaggio dell'aria. Se vi arrivano dei grassi si avvia subito un processo infiammatorio con evoluzione temibile. Non è una novità: ogni anno centinaia di bambini vanno incontro a polmonite "lipoidea": sono piccoli che assumono uno sciroppo (spesso di materiale oleoso) e lo mandano di traverso facendolo arrivare alle vie aeree. Fortunatamente riescono ad eliminare gran parte di questo materiale in un tempo relativamente breve. Il caso è ben diverso per COVID-19: il virus stimola il polmone

di continuo e il grasso prodotto non viene eliminato. L'infiammazione persiste e, in un certo numero di casi sfortunati, può portare a morte.

Esistono sostanze farmacologiche che possano da un lato ridurre la sintesi dei trigliceridi polmonari, dall'altro aumentarne la demolizione? Dopo un'attenta indagine gli israeliani hanno trovato il farmaco giusto. Si tratta del fenofibrato, farmaco a noi ben noto per il trattamento delle ipertrigliceridemie, a livelli di 300-500 mg/dl e più. Il fenofibrato è molto efficace, non sempre, ma spesso, normalizza i dati. È poco noto che questo farmaco ha una distribuzione prevalente al fegato, ma seguono il rene e appunto i polmoni (1).

Gli israeliani hanno dimostrato che le cellule del polmone umano, esposte al virus COVID, accumulano trigliceridi. Se si aggiunge fenofibrato questi grassi si riducono fino a scomparire e non si verifica morte cellulare (2). È importante nell'uomo? Quando ho sentito questi dati, mi è subito venuto in mente un paziente AIDS in terapia. Non di rado, i trattamenti anti-AIDS fanno salire i trigliceridi, a valori anche molto elevati. Questo paziente, un operatore sanitario presso il Pio Albergo Trivulzio, aveva valori oltre 800 mg/dl e prendeva una dose di fenofibrato doppia di quella solita (290 invece di 145 mg al giorno). Come è ben noto, nella sua RSA a un certo punto è arrivata un'epidemia grave. Tutti con febbre e, purtroppo, parecchi decessi. Il nostro una sera va a letto e misura la febbre: 39°2! Terrore e programma di indagini la mattina successiva. Ma la mattina dopo la febbre non c'era più, era "guarito". Restava il dubbio sulla diagnosi, ma l'esame degli anticorpi dimostrava che l'infezione c'era stata.

L'esperienza nostra si è poi arricchita. Pazienti in trattamento da anni con il fenofibrato hanno avuto o infezioni non gravi,

di breve durata, oppure sono apparsi “immuni”, pur vivendo in un ambiente con altissima percentuale di contagi. Ricordo una signora in trattamento con fenofibrato, contagiata assieme al marito. Ricoverati entrambi, lei è tornata a casa dopo tre giorni, il marito è purtroppo deceduto.

L'attività di ricerca sperimentale e clinica in questo ambito non è intensa come quella con antivirali o vaccini. Un problema è forse che il fenofibrato costa pochissimo: il trattamento per i dieci giorni di solito previsti può superare di poco i 3 euro. Comunque, sono in corso o si sono conclusi diversi studi: uno epidemiologico in Israele, Milano e a Bologna, ha esaminato tutti gli iperlipidemici in terapia farmacologica, diverse migliaia. Il dato più certo è che i trattati con fenofibrato hanno una minima incidenza di malattia (p.es. rispetto alle statine) e la mortalità è vicina allo zero (2).

Lo studio FERMIN, tuttora in corso, è un classico studio clinico in doppia cecità. I pazienti COVID di nuova diagnosi ricevono o una compressa al giorno di fenofibrato per dieci giorni o un placebo. È in corso in dieci paesi. Personalmente lo considero poco attendibile: il fenofibrato sembra attivo contro il virus se il trattamento è già in corso, non come nuova terapia. Infine, a Gerusalemme si è concluso lo studio FENOC, un nuovo studio controllato su un piccolo numero di pazienti, valutando numerosissime variabili, con risultati che sembrano convincenti.

È poi emersa l'idea che un nutraceutico, di minimo costo, possa essere altrettanto utile del fenofibrato, con il vantaggio dell'assoluta sicurezza. Il “conjugated linoleic acid” noto come CLA, è una molecola costituita da due isomeri dell'acido linoleico legati assieme. Al CLA sono state attribuite molte virtù: fa dimagrire, cura il diabete, il cancro, ecc. Ha molti estimatori

e discrete vendite nelle parafarmacie ed erboristerie, anche se i dati scientifici non sono tanto convincenti. L'idea di provarlo in alternativa al fenofibrato sembra abbia successo, almeno in modelli animali. In commercio il CLA è disponibile in capsule da 3 grammi. Ne occorrerebbero 2-3 al giorno, il prezzo è ragionevole. Qualcuno vuol provare?

Ma l'interesse per i lipidi del COVID non si è fermata ai trigliceridi. Di recente un gruppo inglese ha dimostrato la presenza di *aminofosfolipidi* nel capsid virale, che nel sangue possono esercitare un'attività pro-coagulante (3), una vecchia idea sulla patogenesi delle pneumopatie da COVID. L'aspetto più interessante è che questi aminofosfolipidi superficiali sono molto sensibili ai componenti alcolici dei prodotti usati come collutori per gargarismi, suggerendo che nella prevenzione da virus questa possa essere un'area non priva di interesse.

Tutte queste indagini sul quadro lipidico nell'infezione COVID non potevano lasciare da parte un'indagine aggiornata sui rapporti fra infezione e rischio cardiovascolare. L'ipertrigliceridemia sembra un fattore di rischio importante nell'ospedalizzato da COVID, essendo associata in modo indipendente con la mortalità (OR=2.3) (4). Ci viene poi in aiuto un recentissimo Editoriale su NATURE (5). L'infezione da COVID si associa ad effetti negativi a lungo termine: il “long COVID”. Fra questi la salita di eventi vascolari è tra i più significativi: un'indagine su 150.000 veterani USA guariti dal COVID, a confronto con un ugual numero di soggetti pre-pandemia, seguiti per un anno, ha dimostrato un aumento di 3 volte di eventi cardiovascolari, di 2,8 di malattia renale cronica e 15 di malattia epatica cronica (6). Che efficacia potrebbe avere il fenofibrato come preventivo?

Nel frattempo, tengo con me una confezione di compresse di fenofibrato. Se mi viene la febbre od ho qualche sospetto, non si sa mai.

### Bibliografia

1. Chapman MJ. Pharmacology of fenofibrate, *Am. J. Med.* 1987; 83 (Suppl 5B): 21.
2. Ehrlich A, et al. Metabolic regulation of SARS-CoV-2 Infection. *eLIFE*, in press.
3. Zaud Z, et al. The SARS-CoV2 envelope differs from host cells, exposes procoagulant lipids, and is disrupted in vivo by oral rinses. *J. Lipid Res.* 2022; 63: 100208,
4. Dai, et al. Hypertriglyceridemia during hospitalization independently associated with mortality in patients with COVID-19. *J. Clin. Lipidol.* 2021; 15: 724
5. Sidik SM. Heart disease after COVID: What the data say. *Nature.* 2022; 608: 26.
6. Ayoubkhani SE, et al. Post-Covid syndrome in individuals admitted to hospital with Covid-19: Retrospective cohort study. *BMJ.* 2021; 372: n693.