

# COVID-19, diabetes mellitus a komorbidity: pohľad kardiológa

## COVID-19, diabetes mellitus and co-morbidities: a cardiologist's view

Andrej Dukát<sup>1</sup>, Juraj Payer<sup>1</sup>, Fedor Šimko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

<sup>2</sup>Ústav patologickej fyziológie LF UK, Bratislava

✉ **prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP** | andrej.dukat@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie | Received 3. 1. 2022

Prijaté po recenzii | Accepted 30. 1. 2022

### Abstrakt

Prebiehajúca pandémia novým koronavírusom zasiahla takmer 200 krajín po celom svete. Väčšina dostupných štúdií preukázala, že diabetes mellitus je jednou z najzávažnejších komorbidít pri infekcii COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019). Je spojená so závažnejším priebehom ochorenia, akútnym respiračným distress syndrómom a významne vyššou mortalitou v tejto skupine pacientov. V súčasnosti sme preto postavení pred nové úlohy, ktoré súvisia so zmenenou zdravotnou situáciou.

**Kľúčové slová:** COVID-19 – diabetes mellitus – kardiovaskulárne ochorenia

### Abstract

Ongoing pandemy caused by novel coronavirus affected almost 200 countries all over the world. Most of the available studies have shown that with COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019) diabetes mellitus as a distinctive comorbidity is associated with more severe disease, acute respiratory distress syndrome and increased mortality in this group of infected patients. At present we are facing new challenges regarding the changed health situation.

**Key words:** COVID-19 – diabetes mellitus – cardiovascular diseases

### Epidemiologické údaje

Naše vedomosti o tejto novej infekcii každodenne narastajú, ale napriek tomu sa vo svojich výsledkoch líšia, čo závisí od sledovaných populácií vo svete (často aj v závislosti na jednotlivých nemocničných pracoviskách). Tri posledné metaanalýzy včas zhodne poukázali, že najčastejšie komorbidity pri infekcii COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019) sú diabetes a hypertenzia, nasledované kardiovaskulárnymi ochoreniami (KVO), a potom respiračnými chorobami [1–3]. Prvá uvedená metaanalýza obsahuje 8 štúdií s 46 248 pacientami s infekciou, v ktorých bola prevalencia diabetes mellitus (DM)  $8 \pm 6$  % (95% CI 6–11 %). Druhá metaanalýza obsahuje 10 štúdií s 76 993 pacientami, v ktorej bola prevalencia DM 7,87 % (95% CI 6,57–9,29 %). Tretia metaanalýza z Číny, ktorá obsahuje 6 štúdií s 1 527 pacientami, sledovala vplyv metabolických KVO na uvedenú infekciu. Jednotlivé proporcie u pacientov s COVID-19 boli hypertenzia 17,1 %, KVO a cerebro-vaskulárne ochorenia 16,4 % a DM 9,7 %. Hospitalizácie závažných priebehov u pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS) boli s uvedenými tromi kategóriami dvojnásobné, troj-

násobné a dvojnásobné v porovnaní s potrebou hospitalizácie mimo JIS.

Ešte vyššiu prevalenciu DM u pacientov udávali sledovania priamo vo Wu-chane (v centre infekcie). Celá polovica zo 191 pacientov s infekciou mala pridružené komorbidity. Hypertenziu malo 30 % pacientov, DM 19 % pacientov a koronárnu chorobu srdca 8 % pacientov [4]. Z inej postihnutej oblasti Číny zo 135 hospitalizovaných pacientov s infekciou malo 31,9 % niektoré zo základných ochorení: hypertenziu 9,6 %, DM 8,9 %, KVO 5,2 % a malignitu 3,0 % [5]. Pri analýze údajov u 1 590 pacientov hospitalizovaných pre toto ochorenie v Číne za obdobie jedného mesiaca bola najčastejšou komorbiditou hypertenzia v 16,9 % a DM v 8,2 %. Pritom mortalitné riziko DM predstavovalo pomer rizík – HR 1,59 (95% CI 1,03–2,45) [6]. Z tohto dôvodu sa ďalšie sledovania zamerali na prognostický význam uvedených komorbidít, zvlášť s ohľadom na prítomnosť DM [7].

Najviac dostupných údajov v literatúre máme z regiónov v Číne. Pri porovnaní 32 pacientov (z 52 hospitalizovaných), ktorí zomreli z s infekciou COVID-19 na JIS, boli najčastejšími komorbiditami cerebro-vaskulárne och-

renia a DM, obe v 22 % [8]. Pri sledovaní väčšej skupiny 1 099 pacientov malo komorbidity 173. Hypertenzia bola u 23,7 %, DM u 16,2 %, koronárna choroba srdca u 5,8 % a cerebro-vaskulárne ochorenie u 2,3 % [9]. Zo 140 pacientov, ktorí museli byť hospitalizovaní pre COVID-19, malo 30 % hypertenziu a 12 % DM [10]. Prítomnosť DM u pacientov s COVID-19 je spojená s ich najhoršou prognózou. Vo Wu-chane DM predstavoval 42,3 % z fatálnych priebehov tohto ochorenia [11]. U pacientov, u ktorých sa vyvinul akútny respiračný distress syndróm (ARDS), DM predstavoval až 19,0 % v porovnaní s 5,1 % pacientami bez ARDS [12]. V inej populácii Číny vo Hubei prognosticky nepriaznivý priebeh u diabetikov v porovnaní s nediabetikmi predstavoval až 26,2 % oproti 5,6 % [13].

V poradí druhou najviac postihnutou krajinou oproti Ázii bolo od marca roku 2020 Taliansko. Získali sa tak ďalšie epidemiologické údaje o infekcii COVID-19, tentokrát z regiónu Európy. Hospitalizovaní infekční pacienti mali podľa údajov z Univerzity v Padove prevalenciu diabetu 8,9 % (95% CI 5,3–14,6) [13]. Ďalšie sledovania z regiónu Talianska priniesli dokonca ešte vyššiu prevalenciu DM. V sledovaní Istituto Superiore di Sanita z 355 zomrelých pacientov s COVID-19 bola prevalencia DM 35,5 % [14]. Pomer zomrelých diabetikov v porovnaní s bežnou populáciou tak predstavuje 1,75 [14].

Napokon ešte údaje z regiónu Spojených štátov, ktoré zverejnila inštitúcia Center for Disease Control and Prevention v marci roku 2020, ktorá analyzovala údaje skupiny 122 653 infikovaných pacientov a s nimi súvisiacich stavov, ako sú DM, hypertenzia, chronická obštrukčná choroba pľúc, koronárna choroba srdca, cerebro-vaskulárne ochorenie, chronické obličkové ochorenie a fajčenie. Analýza zahrnila pacientov s ťažkým priebehom ochorenia z 9 nemocníc v oblasti Seattle: viac ako polovica (58 %) pacientov hospitalizovaných na jednotkách intenzívnej starostlivosti malo DM [15]. Z 5 700 pacientov hospitalizovaných v 12 nemocniciach v oblasti štátu New York boli najčastejšími komorbiditami hypertenzia 56,6 %, obezita 41,7 % a DM 33,8 % [16]. V prvom analyzovanom mesiaci epidémie v marci 2020 malo hospitalizovaných pre COVID-19 v danej oblasti 49,7 % hypertenziu, 48,3 % obezitu, 34,6 % chronickú obštrukčnú chorobu pľúc, 28,3 % DM a 27,8 % KVO [17].

Na základe horeuvedeného je možné uviesť, že DM je významným rizikom pre infekciu COVID-19, nakoľko zvyšuje jej mortalitu, čo je záver aj poslednej publikovanej metaanalýzy [18]. Z 1 382 pacientov je DM druhou najčastejšou komorbiditou. Títo pacienti majú významne vyššie riziko hospitalizácie na jednotkách intenzívnej starostlivosti – OR 2,79 (95% CI 1,85–4,22) a vyššiu mortalitu – OR 3,21 (95% CI 1,82–5,64) [19].

Údaje zo všetkých troch horeuvedených oblastí vo svete, teda Číny, Talianska aj USA, ukázali, že významným rizikovým faktorom morbidita a mortality bol všade vek. Na dodatok k nemu pristupuje ešte samotný DM. Starší pacienti s DM majú významne vyššie riziko pre ťažší priebeh ochorenia a vyššiu mortalitu [20,21].

## Antidiabetická liečba a manažment diabetika pri infekcii COVID-19

Doposiaľ nie sú k dispozícii údaje o rôznych vplyvoch perorálnych antidiabetík na priebeh ochorenia COVID-19. Vo všeobecnosti u pacientov s miernym priebehom ochorenia liečba antidiabetikami nevyžaduje zmenu, iné je to však u pacientov s ťažkým priebehom. Skupina pacientov s ťažkým priebehom a kriticky chorí pacienti budú potrebovať intravenóznú liečbu inzulínom, vrátane rýchlo účinkujúceho prandiálneho/bazálneho inzulínu. Perorálna liečba inhibítormi DPP4 v kontexte COVID-19 môže mať potenciálnu výhodu. Inhibítory DPP4 potencujú zápalový proces: aktivujú T-bunky, upregulujú expresiu CD86 a cestu cez NF- $\kappa$ B. Sú tiež receptorom pre MERS-CoV, rovnako, ako je receptorom ACE2 pre SARS-CoV a SARS-CoV2 [22]. Preto by táto skupina antidiabetík, teda inhibítory DPP4, mohla znižovať vstup pre vírus MERS-CoV. Treba však uviesť, že in vitro štúdie so sitagliptínom, vildagliptínom a saxagliptínom tento fakt nepotvrdili [22].

Analógy receptorov GLP1 preukázali svoj protizápalový a antiadipogenický efekt [23], avšak ich vplyv na COVID-19 zatiaľ nepoznáme. Podobný vplyv na zápal majú ďalšie antidiabetiká – inhibítory SGLT2 [24]. Existuje však obava pre euglykemickú diabetickú ketoacidózu pri dehydratácii. Z tohto dôvodu prebieha štúdia DARE-19, ktorá sleduje vplyv dapagliflozínu na schopnosť znížiť progresiu, klinické komplikácie a úmrtia pre COVID-19 z hľadiska metabolických, KV a renálnych rizikových činiteľov [25,26].

Počas prebiehajúcej pandémie COVID-19 by liečba a manažment pacientov s DM mali prebiehať podľa súčasne platných odporúčaní ADA [27,28].

## Záver

Vzájomná interakcia rizikových faktorov je asociovaná s DM a zvýšenou mortalitou pacientov s ochorením COVID-19.

Existuje viacero ciest, ktoré sa spoluúčastňujú na zvýšenom riziku mortality u pacientov s DM.

Epidemiológovia preukázali, že takmer tretina pacientov, ktorí zomreli na COVID-19, malo sprievodnú diagnózu DM.

Medikamentózna liečba u pacientov s DM zasahuje do niektorých patogenetických mechanizmov a ovplyvňuje ich mortalitu. Je preto mimoriadne dôležité ovplyvnenie globálneho rizika diabetika na zníženie veľmi vysokej mortality v podmienkach COVID-19.

## Literatúra

1. Yang J, Zheng Y, Gou X et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 91–95. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>>.
2. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N et al. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med* 2020; 8(1): e35.
3. Li B, Yang J, Zhao F et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;

- 109(5): 531–538. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>>.
4. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054–1062. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)>.
  5. Wan S, Xiang Y, Fang W et al. Clinical features and treatment of Covid-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 2020; 201(11): 1372–1379. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC>>.
  6. Guan WJ, Liang WH, Tao Y et al. [China Medical Treatment Expert Group for Covid-19]. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020; 55(5): 2000547. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>>.
  7. Papazafropoulou AK, Antonopoulos S. The COVID-19 pandemic and diabetes mellitus. *Arch Med Sci Atheroscler Dis* 2020; 5: e200-e205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5114/amsad.2020.97435>>.
  8. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8(5): 475–481. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)>.
  9. Guan W, Ni Z, Hu Y et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708–1720. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>>.
  10. Zhang JJ, Dong X, Cao YY et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-1 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 75(7): 1730–1741. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/all.14238>>.
  11. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and public health responses to the Coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med* 2020; 9(2): 575. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jcm9020575>>.
  12. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180(7): 934–943. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>>.
  13. Leung C. Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic in China. *Rev Med Virol* 2020; 30(3): e2103. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/rmv.2103>>.
  14. Istituto Superiore di Sanita. Report of characteristics of patients died positive for COVID-19 in Italy. Dostupné z WWW: <<https://www.epicentro.iss.it/>>. [19–03–2020].
  15. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region – case series. *N Engl J Med* 2020; 323: 2052–2059.
  16. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323(20): 2051–2059. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>>.
  17. Garg S, Kim I, Whitaker M et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET– 14 States, March 1–30, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(15): 458–464. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>>.
  18. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak in China: summary of report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239–1242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>>.
  19. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to Covid-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323(18): 1775–1776. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4683>>.
  20. Roncon L, Zulin M, Rigatelli G et al. Diabetic patients with Covid-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol* 2020; 127: 104354. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104354>>.
  21. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism* 2020; 107: 154216. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154216>>.
  22. Raj VS, Mou H, Smits SI et al. Dipeptidylpeptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013; 495(7440): 251–254. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature12005>>.
  23. Rizzo M, Nikolic D, Banach M et al. Incretin-based therapies, glucometabolic health and endovascular inflammation. *Curr Pharm Des* 2014; 20(31): 4953–4960. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/1381612819666131206102255>>.
  24. Amin EF, Rifaal RA, Abdel-Latif RG. Empagliflozin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats via repressing oxidative-inflammatory apo-ptotic pathway. *Fundam Clin Pharmacol* 2020; 34(5): 548–558. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/fcp12548>>.
  25. Dapagliflozin in respiratory failure in patients with COVID-19 (DARE-19). Clinical-Trials gov website. Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350593>>.
  26. Kosiborod M, Berwanger O, Koch GG et al. Effect of dapagliflozin on major clinical events and recovery in patients with respiratory failure because of COVID-19. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(4): 886–896. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.14296>>.
  27. American Diabetes Association. COVID-19. Dostupné z WWW: <<https://www.diabetes.org/coronavirus-covid-19>>.
  28. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Diabetes and Novel Coronavirus Infection: Implications for Treatment. *Diabetes Ther* 2020; 11(9): 1915–1924. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00858-2>>.