

Implikácie pre liečbu pacientov s diabetes mellitus a infekciou SARS-CoV-2

Implications for the treatment of diabetic patients with infection SARS-CoV-2

František Sándor¹, Milan Kriška², Juraj Payer³, Peter Jackuliak³, Andrej Dukát³

¹Klinika pneumológie a ftizeológie LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave

³V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ MUDr. František Sándor, PhD., FCC | frantisek.sandor@gmail.com | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie | Received 8. 1. 2022

Prijaté po recenzii | Accepted 31. 1. 2022

Abstrakt

Závažná infekcia akútneho respiračného syndrómu spôsobená novým koronavírusom viedla ku významným zmenám v liečebných postupoch v klinickej praxi v celom svete. Epidemiologické sledovania počas obdobia posledných rokov ukázali, že pacienti s diabetes mellitus majú významne ťažší priebeh koronavírusového ochorenia. Taktiež častejšie potrebujú intenzívnu starostlivosť a mechanickú ventiláciu. Mortalita v skupine pacientov s diabetes mellitus pri COVID-19 je významne vyššia než v skupine pacientov bez diabetes mellitus. Je to dané u nich aj pre významne vyšší súčasný výskyt viacerých rizikových faktorov. Pri liečbe týchto pacientov dochádza aj ku viacerým interakciám, ktoré sa na tomto procese spoluzúčastňujú. Mnohé biologické mechanizmy nateraz ešte nie celkom poznáme, ale celkový cieľ je zlepšenie ich prognózy.

Kľúčové slová: diabetes mellitus – liečba – SARS-CoV-2

Abstract

Severe infection of acute respiratory syndrome caused by new coronavirus lead to changes in therapeutic approaches of clinical practice all over the world. Epidemiologic data from recent years showed, that patients with diabetes mellitus had more severe course of coronavirus infection. They also needed intensive care and mechanic ventilation. Mortality among patients with diabetes mellitus and COVID-19 is significantly higher, than in the group of patients without diabetes. They had also significantly higher presence of risk factors. With treatment also more interactions in this process may be present. Many biological mechanisms are not known at present time, but the main target is the improvement of their prognosis.

Key words: diabetes mellitus – SARS-CoV-2 – therapy

Úvod

Pandémia spôsobená COVID-19 od decembra 2019 priniesla zmeny v liečebných postupoch medicíny všade vo svete. Infekcia vírusom SARS-CoV-2 v 200 krajinách sveta postihla milióny ľudí v celosvetovej populácii. Zvláštnu skupinu v nich predstavujú pacienti s diabetes mellitus (DM). Títo pacienti sú zvlášť ohrození ťažším priebehom ochorenia COVID-19 [1], čo je podmienené celým klastrom rizikových faktorov, ako sú metabolický syndróm a obezita, hypertenzia, koronárna choroba srdca, alebo chronické obličkové ochorenie. Liečba pacientov s DM a COVID-19 s istotou zasahuje do viacerých patofyziolo-

gických ciest a hoci vzájomné interakcie celkom nepoznáme, sú z hľadiska klinickej praxe významné. Zatiaľ poznáme krátkodobý vplyv liečby, ktorá znižuje glykémiu pri metformíne a inzulíne [2]. Impakt ďalších modalít liečby u pacientov s DM sa nateraz však celkom nepozná.

Antidiabetická liečba

DPP4-inhibítory

Dávnejšie je známe, že vírus MERS-CoV cielene pôsobí na receptory DPP4, cez ktoré vniká a infikuje hostiteľa.

Protilátky namierené proti DPP4 inhibujú infekciu hostiteľa pri víruse MERS-CoV. DPP4, známy aj ako klaster diferenciačného-26 (CD26) má imunomodulačnú úlohu v tom, že aktivuje T-bunky a udržiava funkciu lymfocytov. Je tiež známe, že molekula DPP4/CD26 reaguje s miestom S1 na spike glykoproteíne SARS-CoV-2 [3], čo je proces navyše od popísanej známej interakcie s receptorom ACE2 [3,4]. Medzi SARS-CoV-2 a MERS-CoV vírusmi sú štrukturálne podobnosti. V literatúre však nie je jednota v uvedenej interakcii a expresii medzi DPP4 a SARS-CoV-2, a preto v kontexte antidiabetickej liečby touto skupinou liekov v súčasnosti práve prebiehajú štúdie [5,6]. V retrospektívnej štúdii v Taliansku sa sleduje vplyv liečby diabetes mellitus DPP4 inhibítorom sitagliptínom v randomizovanej otvorenej štúdii vplyv liečby inzulínom s a bez liečby sitagliptínom [7].

Analógy GLP1

Liečba týmito liekmi u pacientov s DM priamo stimuluje sekréciu inzulínu pankreasom, zlepšuje kontrolu glykémie, telesnú hmotnosť a znižuje u pacientov progresiu obličkového ochorenia. Analógy GLP1 môžu pri ochorení COVID-19 pôsobiť niektorými mechanizmami: jednak cez upreguláciu receptorov ACE2 a tiež aj svojim protizápalovým účinkom.

V experimente analóg GLP1 liraglutid upreguluje ACE2 receptory kardiopulmonálneho systému a v pečeni [8,9]. Liečba analógmi GLP1 zlepšuje metabolický stav aj znížením endovaskulárneho zápalu (infiltrácie makrofágov, znížením TNF α a IL6). Tieto sledovania boli však pozorované v experimentálnych štúdiách a v humánnej medicíne zatiaľ stav nepoznáme.

Inhibítory SGLT2

Liečba inhibítormi SGLT-kotransportéra 2 (SGLT2i) významne zlepšuje kontrolu glykémie, telesnú hmotnosť, znižuje progresiu obličkového ochorenia, a to zvlášť v skupine pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním [10]. Od ich zavedenia do liečby u pacientov s DM sa za obdobie 8 rokov stali najpredpisovanejšími liekmi [11]. Majú potenciál u pacientov s COVID-19, pre zvyšovanie diurézy a nátriúry zlepšujú prognózu pacientov so srdcovým zlyhávaním. Selektívne znižujú objem intersticiálnej tekutiny, bez významnejšieho ovplyvnenia intravaskulárneho objemu tekutiny [12]. Pri infekcii COVID-19 dochádza ku zvýšeniu vaskulárnej permeability lokálne v pľúcach, čím sa v nich zvyšuje objem intersticiálnej tekutiny a možnosť vzniku respiračného distress syndrómu [13]. Liečba SGLT2i vedie ku posunu metabolizmu myokardu a obličiek od cukrov a lipidov ku acetónom, ktorá je viac efektívna na energiu a môže zlepšiť funkciu myokardu a obličiek [14]. Môže ale aj mať protizápalový efekt tým, že znižuje hladinu leptínu, tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF α) a interleukínu 6 (IL6) a zvyšuje hladinu adiponektínu [15]. Keďže pri DM je zvýšený prozápalový stav, zníženie prozápalových markerov môže viesť ku zníženiu morbiditu a mortality spojenej s COVID-19. Práve prebieha štúdia DARE-19, ktorá má za úlohu zistiť,

či liečba dapagliflozínom 10 mg zníži progresiu ochorenia COVID-19, výskyt jeho komplikácií a mortalitu pre všetky príčiny [16]. Má odpovedať aj na neznámu otázku ketoacidózy spojenej s liečbou SGLT2i pre zvýšené vylučovanie glukózy močom: obrátenie pomeru inzulín/glukagón môže navodiť ketózu [17]. Pre tieto obavy sa v súčasných odporúčaniach navrhuje vynechať takúto liečbu počas akútnej fázy ochorenia vírusom. Táto liečba taktiež môže zvýšiť renálnu aktivitu ACE2 a následne tým môže zvýšiť infekčnosť SARS-CoV-2.

Receptory ACE2

Receptory ACE2 sa nachádzajú v mnohých tkanivách a orgánoch, vrátane respiračného systému a B-buniek pankreasu. Regulácia v rámci systému renín – angiotenzín – aldosterón je v značnom rozsahu už známa. V respiračnom systéme ACE2 konvertuje angiotenzín II na I, a preto inhibícia ACE2 vedie ku zvýšeniu koncentrácie angiotenzínu II – má teda prozápalovú odpoveď spolu so stimuláciou sekrécie aldosterónu. Dochádza ku zvýšeniu cievnej permeability lokálne, k retencii tekutiny obličkou a následne k respiračnému distress syndrómu [13].

SARS-CoV-2 vniká do hostiteľa tým, že použije spike proteín na jeho povrchu väzbou na enzým ACE2, a tým moduluje aktivitu tohto enzýmu (zvyšuje poškodenie buniek a respiračné zlyhanie [18]. Následne klinickou črtou u kriticky chorých pacientov s COVID-19 je hypokaliémia (pre nadbytok sekrécie aldosterónu). V klinickej praxi sa preukázalo, že včasná normalizácia draslíka v sére je prediktorom zlepšenia prognózy u daného kriticky chorého pacienta s COVID-19 [19]. Pri tomto ochorení sa popísalo akútne poškodenie obličiek cestou receptora ACE2, keď sa vírus zistil pri pitve pacientov v bunkách glomerulov [20].

U pacientov s DM nález hyperglykémie vo včasných štádiách koronavírusového ochorenia zhoršuje ich prognózu. Hyperglykémia totiž vedie ku glykozylácii receptora ACE2, umožní lepšiu väzbu vírusu na hostiteľa a spôsobí závažnejší priebeh jeho ochorenia [21].

Včasná úprava hyperglykémie môže tento proces zvrátiť a zlepšiť priebeh ochorenia. Preto sa uvažovalo a stále uvažuje o bezpečnosti sprievodnej liečby, ktorá zvyšuje expresiu ACE2 (inhibítory ACE, blokátory receptorov AT1, ibuprofen, tiazolidíndióny). Hoci guidelines pre rutinnú klinickú prax nedoporučujú prerušenie liečby, otázka bezpečnosti ostáva nateraz stále otvorená [22].

Problematika nepriaznivej prognózy pacientov s DM pri infekcii COVID-19 bola riešená aj v rámci genetických analýz. Enzým ACE2 je exprimovaný génom ACE2 na chromozóme X. Expresia ACE2 je aj vo vzťahu k rozvoju ochorenia DM. Expresia jedného nukleotidového polymorfizmu G8790A na géne ACE2 zvyšuje riziko rozvoja diabetes mellitus [23]. Teoreticky je preto možné, že zvýšená expresia ACE2, alebo špecifické polymorfizmy ACE2 môžu viesť ku ťažšiemu priebehu vírusovej infekcie pre zvýšenie väzobného potenciálu vírusu SARS-CoV-2. Ázijská populácia v porovnaní s euroamerickou a afroamerickou má aj vyššiu expresiu ACE2 [24,25].

Úloha ACE2 u pacientov s DM bola sledovaná aj identifikáciou tohto receptora v B-bunkách pankreasu. S tým súvisiaci vyšší výskyt diabetickej ketoacidózy sa taktiež podieľa na zvýšenej mortalite v tejto skupine pacientov. Je výsledkom deštrukcie B-buniek pankreasu po vstupe SARS-CoV-2 do buniek cez receptor ACE2. Pacienti s COVID-19 liečení inzulínom potrebujú v svojej liečbe významne vyššie dávky inzulínu [26]. Je to zrejme dané pre ďalšie zhoršenie funkcie B-buniek následkom SARS-CoV-2. Relatívna hypoinzulínémia potom vedie u týchto pacientov k vyššiemu výskytu hyperglykémie a diabetickej ketoacidózy [26]. Potrebná je tesnejšia kontrola hyperglykémie, aby sa ovplyvnila nepriaznivá prognóza diabetikov s vírusovým ochorením [25,26].

Horeuvedené podporujú fakty, ktoré sa ukázali po prepuknutí infekcie SARS-CoV-1. Až u 50 % pacientov nediabetikov sa rozvinul DM počas hospitalizácie, hoci iba 5 % z nich malo DM po 3 rokoch sledovania. Je to pre väzbu SARS-CoV-1 na receptor ACE2 na B-bunky pankreasu a ich následné poškodenie vedúce k zhoršenej sekrécii inzulínu [27].

Ukazuje sa teda, že medikamentózna liečba u pacientov s DM spolupôsobí na viaceré mechanizmy, ktoré zodpovedajú za zvýšenú mortalitu v tejto skupine pacientov aj pri koronavírusovom ochorení.

Záver

Infekcie koronavírusmi ako príčina infekcií respiračného a gastrointestinálneho traktu boli identifikované v Číne v r. 2002 (SARS-CoV-1) a na strednom východe v Saudskej Arábii v r. 2012 (MERS-CoV). V patológii u ľudí SARS-CoV-1 infikuje ciliárne bronchiálne epiteliálne bunky SARS-CoV-1 pneumocyty 2. typu cez receptor ACE2. MERS-CoV cez receptor DPP4 infikuje aj bronchiálne epitelové bunky a pneumocyty 2. typu. SARS-CoV-2 je štrukturálne podobný SARS-CoV-1 a rovnako infikuje uvedené anatomicke štruktúry predominantne cez receptor ACE2. Priebeh poslednej pandémie ukázal v najviac postihnutých oblastiach sveta (Wu-chan Čína a Lombardia Taliansko, kde bola vysoká prevalencia DM), že táto skupina pacientov mala ťažký priebeh ochorenia, potrebu hospitalizácie a vysokú mortalitu. Údaje vo Veľkej Británii ukázali, že celá tretina pacientov, ktorí zomreli na COVID-19, mali sprevádzajúce ochorenie DM [28]. Riziko vyjadrené v OR (Odds Ratio) pre nemocničnú mortalitu bolo 2,86 u pacientov s DM 2. typu a 1,81 s DM 1. typu po adjustácii na ostatné faktory v porovnaní s nediabetikmi [29]. DM bol najčastejším sprevádzajúcim ochorením zomrelých pacientov na COVID-19 vo Veľkej Británii [30]. Navyše, títo pacienti vyžadovali intenzívnu starostlivosť a podpornú mechanickú ventiláciu. Podľa údajov z USA a Číny je DM nezávislý prediktor mortality na COVID-19, keď mortalita je o 50 % vyššia než u nediabetikov [25]. S touto nepriaznivou prognózou súvisí aj iný nezávislý prediktor – vysoký BMI (Body Mass Index) [2] so 4-násobne vyššou mortalitou než u nediabetikov [31].

V tomto kontexte predstavuje významný faktor biologická interakcia a impakt antidiabetickej liečby v tejto

skupine pacientov. Existujúce špecifické mechanizmy, ktoré sú pri farmakologickej liečbe DM pri infekcii koronavírusmi, zatiaľ nie sú celkom známe, avšak s istotou sa na nich spolupodieľajú aj receptory DPP4 a ACE2.

Literatúra

1. 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>>.
2. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020; 63(8): 1500–1515. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>>.
3. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 601–604. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1739565>>.
4. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Renal outcomes in type 2 diabetes: a review of cardiovascular and renal outcome trials. *Diabetes Ther* 2020; 11: 369–386. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-019-00747-3>>.
5. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes. Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162: 108125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108125>>.
6. Strollo R, Pozzilli P. DPP4 inhibition: preventing SARS-CoV-2 infection and/or progression of COVID-19? *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36(8): e3330. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1002/dmrr.3330>>.
7. [ClinicalTrials.gov]. Sitagliptin Treatment in Diabetic COVID-19 Positive Patients (SIDIAACO-RETRO). Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04382794>>.
8. Romani-Pérez M, Outeiriño-Iglesias V, Moya C. Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology* 2015; 156(10): 3559–3569. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/en.2014-1685>>.
9. Yang M, Ma X, Xuan X et al. Liraglutide attenuates non-alcoholic fatty liver disease in mice by regulating the local renin-angiotensin system. *Front Pharmacol* 2020; 11: 432. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.00432>>.
10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>>.
11. Dennis JM, Henley WE, McGovern AP et al. Time trends in prescribing of type 2 diabetes drugs, glycaemic response and risk factors: a retrospective analysis of primary care data, 2010–2017. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(7): 1576–1584. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13687>>.
12. Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and their influence on the renin-angiotensin system. *Int J Mol Sci* 2019; 20(3): 629. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms20030629>>.
13. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D et al. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16(6): 297–298. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-0353-9>>.
14. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39(7): 1115–1122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-0542>>.
15. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: the potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab* 2018; 44(6): 457–464. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2018.09.005>>.

16. American College of Cardiology. Dapagliflozin in Respiratory Failure in Patients with COVID-19 – DARE-19. 2020. Dostupné z DOI: <<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2021/05/14/02/40/dare-19>>.
17. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015; 38(9): 1638–1642. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1380>>.
18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181(2): 271–280.e8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>>.
19. Chen D, Li X, Song Q et al. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). medRxiv.2020. Dostupné z DOI: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.27.20028530v1>>.
20. Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383(6): 590–592. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>>.
21. Yang JK, Feng Y, Yuan MY et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 2006; 23(6): 623–628. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>>.
22. Fang L, Karakiulakis D, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020; 8(4): e21. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)>.
23. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan2019-nCov. Bioryxiv 2020. Dostupné z DOI: <<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.919985v1>>.
24. Cao Y, Li L, Feng Z et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov* 2020; 6: 11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>>.
25. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 546–550. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)>.
26. Li J, Wang X, Chen J et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(10): 1935–1941. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/dom.14057>>.
27. Yang JK, Lin SS, Ji XJ et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010; 47(3): 193–199. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>>.
28. Docherty AB, Harrison EM, Green CA et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protokol. medRxiv 2020. Dostupné z DOI: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.20076042v1>>.
29. Barron E, Bakhai C, Kar P et al. Type 1 and Type 2 diabetes and COVID-19 related mortality in England 2020. Dostupné z WWW: <<https://www.england.nhs.uk/publication/type-1-and-type-2-diabetes-and-covid-19-related-mortality-in-england>>.
30. NHS England. Statistics: COVID-19 Daily Deaths 2020. Dostupné z WWW: <<https://www.england.nhs.uk/statistics/statistical-work-areas/covid-19-daily-deaths/>>.
31. COVID-19: underlying metabolic health in the spotlight. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(6): 457. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30164-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30164-9)>.