
Covid-19 και σακχαρώδης διαβήτης

Ελευθερία Παπαχριστοφόρου¹, Κωνσταντίνος Μακρυλάκης²

¹Παθολόγος με εξειδίκευση στο σακχαρώδη διαβήτη, Επιστημονική Συνεργάτιδα Διαβητολογικού Κέντρου, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

²Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

Η νόσος Covid-19 (Coronavirus Disease 2019), που προκαλείται από το νέο κορωνοϊό SARS-Cov-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), εμφανίσθηκε τον Δεκέμβριο 2019 στην πόλη Wuhan στην Κίνα και εξελίχθηκε σε πανδημία με εκατομμύρια κρούσματα παγκοσμίως μέχρι στιγμής και χιλιάδες θανάτους (εκθετικά αυξανόμενα ακόμα σε πολλές χώρες). Η θνητότητα από τη νόσο ποικίλει και κυμαίνεται από 0,7% στη Γερμανία έως 10,8% στην Ιταλία. Η προχωρημένη ηλικία (>60 ετών) και η παρουσία συννοσηροτήτων (καρδιοπάθειες, υπέρταση, διαβήτης, αναπνευστικά προβλήματα, καρκίνος) φαίνεται να σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει συσχετισθεί με σοβαρότερη νόσο, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και αυξημένη θνητότητα από τη νόσο (περίπου 7% έναντι 2% των μη-διαβητικών) [1].

Οι διαβητικοί ασθενείς είναι γενικά πιο επιρρεπείς σε ορισμένες λοιμώξεις, αλλά όχι σε όλες (κυρίως μαλακών ορίων), εμφανίζουν όμως χειρότερη πρόγνωση όταν νοσήσουν, σε σχέση με τους μη-διαβητικούς. Στις περισσότερες μελέτες ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη στους ασθενείς με Covid-19 είναι σχεδόν παρόμοιος με τον γενικό πληθυσμό. Σε μία μετα-ανάλυση οκτώ μελετών στην Κίνα με 46.248 ασθενείς με Covid-19, το ποσοστό των διαβητικών ήταν 8% [2]. Δεν έχει επίσης αποσαφηνισθεί κατά πόσο οι διαβητικοί ασθενείς με καλή γλυκαιμική ρύθμιση εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο νόσησης από Covid-19. Όσον αφορά τη βαρύτητα της νόσου στους διαβητικούς ασθενείς, ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με σοβαρή νόσο και ανάγκη νοσηλείας σε ΜΕΘ.

Η συσχέτιση του σακχαρώδους διαβήτη με σοβαρότερη νόσο έχει πολλαπλές παθοφυσιολογικές εξηγήσεις. Οι διαβητικοί ασθενείς με κακή γλυκαιμική ρύθμιση παρουσιάζουν ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος, κυρίως λόγω μειωμένης δραστηριότητας των Τ κυττάρων. Επιπλέον, ο σακχαρώδης διαβήτης χαρακτηρίζεται από υποκλινική φλεγμονή και αυξημένη έκκριση κυτταροκινών. Σε μία μελέτη με 174 νοσηλευόμενους ασθενείς με Covid-19 στην πόλη Wuhan, τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της φερριτίνης ήταν σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έναντι των μη-διαβητικών [3]. Αυτό υποδηλώνει ότι οι διαβητικοί ασθενείς είναι περισσότερο επιρρεπείς σε μία φλεγμονώδη καταιγίδα κυτταροκινών, η οποία οδηγεί τελικά σε σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και ταχεία επιδείνωση της νόσου. Στην ίδια μελέτη, διαπιστώθηκε ότι οι διαβητικοί

ασθενείς είχαν υψηλότερα επίπεδα D-dimer. Η αυξημένη ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης επιδεινώνει το υποκείμενο προθρομβωτικό, υπερπηκτικό στάδιο των διαβητικών ασθενών και μπορεί να οδηγήσει σε θανατηφόρες θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Επιπλέον, οι συννοσηρότητες, που σχετίζονται με το σακχαρώδη διαβήτη, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η στεφανιαία νόσος και η χρόνια νεφρική νόσος επιδεινώνουν περαιτέρω την πρόγνωση. Τέλος, η υπογλυκαιμία, που μπορεί να εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας του διαβήτη μπορεί επίσης να επιδεινώσει τις κλινικές εκβάσεις των ασθενών με Covid-19.

Ο ρόλος του υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης 2 (ACE2) στην παθογένεια της νόσου Covid-19 σε διαβητικούς ασθενείς, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης 2 αποτελεί τον υποδοχέα μέσω του οποίου ο SARS-Cov-2 εισέρχεται στα κύτταρα. Στο σακχαρώδη διαβήτη παρατηρείται μειωμένη έκφραση του ACE2, το οποίο εκφράζεται στους πνεύμονες, τους νεφρούς, το έντερο, το πάγκρεας και το αγγειακό ενδοθήλιο. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το ACE2 αποδομεί την αγγιοτενσίνη 2 (Ang II) και σε μικρότερο βαθμό την αγγιοτενσίνη 1 (Ang I) σε αγγιοτενσίνη 1-7 [Ang (1-7)] και αγγιοτενσίνη 1-9 [Ang (1-9)], αντιστοίχως. Στους πνεύμονες, το σύστημα ACE2/Ang (1-7) διαδραματίζει αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτικό ρόλο. Η μειωμένη λοιπόν έκφραση του ACE2 στο σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να εξηγήσει την αυξημένη επίπτωση σοβαρής πνευμονικής βλάβης και ARDS στους διαβητικούς ασθενείς, που έχουν νοσήσει από Covid-19 [4]. Από την άλλη πλευρά, με δεδομένο ότι το ACE2 αποτελεί υποδοχέα για τον SARS-Cov-2, η μειωμένη έκφρασή του σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να μειώσει την είσοδο του ιού στα κύτταρα.

Υπάρχουν προκλινικά δεδομένα και δεδομένα από μελέτες, που αφορούν την επιδημία του ιού SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) (2003), που δείχνουν ότι η νόσος Covid-19 μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Εκτός της υπεργλυκαιμίας, που οφείλεται στο στρες της σοβαρής νόσου, ο ιός μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του β-κυττάρου, καθώς το ένζυμο ACE2 εκφράζεται στα νησίδια του παγκρέατος. Επιπλέον, τα κορτικοστεροειδή και η αζιθρομυκίνη, που μπορεί να χορηγούνται σε ασθενείς με Covid-19 μπορεί να επιδεινώσουν την υπεργλυκαιμία.

Μετά την αναγνώριση του ACE2 ως υποδοχέα για τον SARS-Cov-2, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ACEi) και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης (ARBs). Και οι δύο κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων χορηγούνται συχνά σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση και νεφρική νόσο. Αυξάνουν τα επίπεδα του ACE2, καθώς αναστέλλουν τη μετατροπή της αγγιοτενσίνης 1 σε αγγιοτενσίνη 2 και θα μπορούσαν θεωρητικά να διευκολύνουν την είσοδο του ιού στα κύτταρα, χωρίς όμως να υπάρχουν κλινικά δεδομένα, που να υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες για τη χρήση των ACEi/ARBs σε ασθενείς με Covid-19. Σε μία μελέτη στην Κίνα δε διαπιστώθηκε συσχέτιση των ACEi με τη βαρύτητα της νόσου, ενώ σε μία άλλη μελέτη παρατηρήθηκε αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με Covid-19, που ελάμβαναν ACEi/ARBs [5,6]. Σε μία μελέτη από τις ΗΠΑ, η θνητότητα

δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών με Covid-19, που ελάμβαναν ACEi/ARBs και αυτών που δεν ελάμβαναν αυτές τις κατηγορίες φαρμάκων [7]. Τέλος, σε μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη σε 1128 νοσηλευόμενους ασθενείς με Covid-19, σε εννέα νοσοκομεία στην επαρχία Hubei στην Κίνα, παρατηρήθηκε μείωση της ολικής θνησιμότητας με τη χρήση ACEi/ARBs έναντι της χρήσης άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων [8]. Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης και η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία συνέστησαν τη συνέχιση των ACEi/ARBs σε ασθενείς που εμφανίζουν τη νόσο Covid-19, καθώς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα είτε οφέλους είτε ζημίας.

Η ακριβής επίδραση των διαφόρων αντιδιαβητικών φαρμάκων στη βαρύτητα της νόσου Covid-19 δεν είναι γνωστή, αν και υπάρχουν ορισμένες θεωρητικές σκέψεις. Η μετφορμίνη έχει δείξει μέτριο όφελος στις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού και την πνευμονική φυματίωση. Οι θειαζολιδινεδιόνες έχει διαπιστωθεί ότι μπορεί να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων του ACE2, προστατεύοντας δυνητικά από σοβαρή πνευμονική βλάβη. Εντούτοις, λόγω της κατακράτησης υγρών και του κινδύνου εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας τα φάρμακα αυτά δεν ενδείκνυνται σε ασθενείς με Covid-19. Με τη χρήση των αγωνιστών GLP-1 επίσης έχει διαπιστωθεί αύξηση των επιπέδων του ACE2 σε πειραματόζωα.

Υπάρχουν ορισμένα δεδομένα για τους αναστολείς DPP-4, από προηγούμενες ιογενείς επιδημίες. Το ένζυμο DPP-4 αποτελεί τον βασικό υποδοχέα, μέσω του οποίου ο ιός MERS (Middle East respiratory syndrome coronavirus) εισέρχεται στα κύτταρα [9]. Επομένως, δε μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα το ένζυμο DPP-4 να διευκολύνει και την είσοδο του SARS-Cov-2 στα κύτταρα. Με βάση αυτή τη θεωρία, η χρήση των αναστολέων DPP-4 μπορεί να προστατεύσει τους διαβητικούς ασθενείς από τη νόσο Covid-19. Όσον αφορά τους αναστολείς SGLT2, υπάρχουν δεδομένα, ότι αυξάνουν εμμέσως τα επίπεδα του ACE2, ειδικά όταν συγχρησιμοποιούνται με ACEi [10]. Η αφυδάτωση και η πιθανότητα εμφάνισης ευγλυκαιμικής διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν όταν χορηγούνται αναστολείς SGLT2 σε ασθενείς με Covid-19. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι η ινσουλίνη θα μπορούσε δυνητικά να προστατεύσει από την καταγίδα κυτταροκινών και τη σοβαρή πνευμονική βλάβη, καθώς φαίνεται να αυξάνει την έκφραση του ACE2 σε πειραματόζωα [11].

Συνοψίζοντας, ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση σοβαρής νόσου και αυξημένη θνητότητα από τη νόσο Covid-19. Δε γνωρίζουμε την ακριβή επίδραση των αντιδιαβητικών φαρμάκων στην εξέλιξη της νόσου. Η ινσουλίνη αποτελεί τον παράγοντα εκλογής για τη ρύθμιση της γλυκαιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Τα δεδομένα για την επίδραση των ACEi/ARBs στη βαρύτητα της νόσου Covid-19 είναι αντικρουόμενα, αλλά δε συστήνεται διακοπή της αγωγής. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να τηρούν τα μέτρα ατομικής προστασίας και να διατηρούν ικανοποιητική γλυκαιμική ρύθμιση κατά τη διάρκεια της πανδημίας.

Βιβλιογραφία

1. Wu, Z. & McGoogan, J. M. 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).
 2. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020.
 3. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* April 7, 2020.
 4. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept.* 2012; 2012:1–8.
 5. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020;48: E004.
 6. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020.
 7. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020.
 8. Zhang, Zhu L, Cai L, Lei F, et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res.* 2020.
 9. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, Bouchama A, Luke T, Baillie JK, et al. Middle east respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2017; 376:584–94.
 10. Filippatos TD, Lontos A, Papakitsou I, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors cardioprotection: a matter debate and multiple hypotheses. *Postgrad Med.* 2019; 131:82–88.
 11. Salem ESB, Grobe N, Elased KM. Insulin treatment attenuates renal ADAM17 and ACE2 shedding in diabetic Akita mice. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 2014;306: F629–39.
-
