

Νόσος COVID-19 και σακχαρώδης διαβήτης: οι δύο πανδημίες

Ν. Σεβδαλής, Α. Παπαζαφειροπούλου, Χ. Τσαγκάρης, Α. Καμαράτος, Σ. Αντωνόπουλος

Α΄ Παθολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος COVID-19, ή αλλιώς η νόσος που προκαλείται από τον νέο κορωνοϊό, SARS-CoV-2, έχει λάβει διαστάσεις πανδημίας θέτοντας σε άμεσο κίνδυνο και τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Το κλινικό της φάσμα είναι ευρύ καθώς μπορεί να παρουσιαστεί με ήπια συμπτώματα αλλά και με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας και μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο. Η μεγάλη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, καθώς και η παχυσαρκία αυξάνουν σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με νόσο COVID-19. Στην παρούσα ανασκόπηση συνοψίζονται τα υπάρχοντα και συνεχώς αυξανόμενα δεδομένα σχετικά με τις επιπτώσεις της λοίμωξης COVID-19 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, την αντιδιαβητική θεραπεία τους καθώς και τις επιπλέον προφυλάξεις, πέραν του καλού γλυκαιμικού ελέγχου, που πρέπει να λάβουν οι ασθενείς στα πλαίσια πρόληψης της νόσου και των επιπλοκών της. Η κοινωνική αποστασιοποίηση και η αυστηρή υγιεινή των χεριών κατέχουν σημαντικό ρόλο στα μέτρα πρόληψης της νόσου και στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Λέξεις ευρετηρίου: COVID-19, SARS-CoV-2, διαβήτης, κοινωνική αποστασιοποίηση, μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης I

Παραπομπή

Ν. Σεβδαλής, Α. Παπαζαφειροπούλου, Χ. Τσαγκάρης, Α. Καμαράτος, Σ. Αντωνόπουλος. Νόσος COVID-19 και σακχαρώδης διαβήτης: οι δύο πανδημίες. *Επιστημονικά Χρονικά* 2020; 25(2): 223-237

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τον Δεκέμβριο του 2019 παρατηρήθηκε μια συρροή κρουσμάτων πνευμονίας άγνωστης, μέχρι τότε, προέλευσης στην πόλη Wuhan της Κίνας, με κύριο χαρακτηριστικό την υψηλή θνησιμότητα λόγω της πρόκλησης συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Στις 11 Φεβρουαρίου 2020, ανακαλύφθηκε η αιτία της νόσου και αποδόθηκε από τη Διεθνή Επιτροπή Ταξινόμησης των ιών στον νέο

κορωνοϊό SARS-CoV-2 [1]. Ο ιός SARS-CoV-2 ανήκει στην οικογένεια των κορωνοϊών, όπως και ο κορωνοϊός του σοβαρού οξέως αναπνευστικού συνδρόμου (severe acute respiratory syndrome - coronavirus, SARS-CoV) και ο κορωνοϊός του μεσανατολικού αναπνευστικού συνδρόμου (middle eastern respiratory syndrome - coronavirus, MERS-CoV). Η ονομασία τους προέρχεται από τις ακίδες, που μοιάζουν με στέμμα και καλύπτουν την επιφάνειά τους. Τα

υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι ο SARS-CoV-2 είναι πιο μολυσματικός από τους προαναφερθέντες ιούς αριθμώντας περισσότερα από 80.000 κρούσματα στην Κίνα και σχεδόν 7.500.000 κρούσματα παγκοσμίως στις 31 Μαΐου 2020, σύμφωνα με πληροφορίες από το Κέντρο Επιστήμης και Μηχανικής Συστημάτων στο Πανεπιστήμιο John Hopkins [2]. Οι περισσότεροι ασθενείς με νόσο COVID-19 παρουσιάζουν συνήθως ήπια συμπτώματα, αλλά έχουν παρατηρηθεί σε υψηλό ποσοστό και κυρίως σε ευπαθείς ομάδες πιο σοβαρές περιπτώσεις της νόσου με την εμφάνιση ARDS και συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)[3]. Η θνησιμότητα της νόσου COVID-19 κυμαίνεται από 1,4% έως 4,3% ανάλογα με τον εξεταζόμενο πληθυσμό.

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) και οι επιπλοκές του αποτελούν μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως [2]. Οι ασθενείς με ΣΔ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο λοιμώξεων, ιδίως γρίπης και πνευμονίας [4] και για το λόγο αυτό συνιστάται ο εμβολιασμός έναντι της πνευμονιοκοκκικής νόσου και ο ετήσιος εμβολιασμός έναντι του ιού της γρίπης σε όλους τους ασθενείς με ΣΔ ηλικίας άνω των 2 ετών. Είναι γνωστό ότι η χρόνια υπεργλυκαιμία που χαρακτηρίζει τους ασθενείς με ΣΔ εξασθενεί τη φαγοκυτταρική λειτουργία των ουδετερόφιλων, μακροφάγων και μονοκυττάρων, τη χημειοτακτική ικανότητα και βακτηριοκτόνο δράση των ουδετερόφιλων, και την κυτταρική ανοσία εν γένει. Κατά αντιστοιχία, η υπεργλυκαιμία έχει συνδεθεί με υψηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα στους ασθενείς με ΣΔ που νοσοούν

κυρίως από βακτηριακές λοιμώξεις. Κατά τη διάρκεια των τριών τελευταίων πανδημιών, της γρίπης Influenza A 2009 (H1N1), του SARS-CoV και του MERS-CoV, ο ΣΔ απετέλεσε σημαντικό παράγοντα κινδύνου και η παρουσία του συνδέθηκε με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας [4].

Σκοπός, συνεπώς, της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επιδημιολογία της νόσου COVID-19 σε ασθενείς με ΣΔ, τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς που συνδέουν τις δύο νόσους και τις πιθανές επιδράσεις των αντιδιαβητικών φαρμάκων στην εξέλιξη της λοίμωξης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα εργασία στηρίχθηκε σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στις διεθνείς βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus με τη χρήση των όρων “Diabetes” και “COVID-19”. Συμπεριλάβαμε μελέτες που έχουν δημοσιευθεί σε περιοδικά στα αγγλικά ή τα ελληνικά. Αποκλείστηκαν μελέτες σε άλλη γλώσσα ή δεν είχαν άμεση σχέση με τον ΣΔ τύπου 2 και το θέμα της εργασίας εν συνόλω.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ COVID-19 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η ακριβής συσχέτιση και τα κοινά παθογενετικά μονοπάτια που συνδέουν τον ΣΔ και τη λοίμωξη COVID19 δεν έχουν αποσαφηνισθεί ακόμα πλήρως. Μια

πρόσφατη μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 έδειξε ότι η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) και ο ΣΔ συνδέονταν με καθυστερημένη κάθαρση του SARS-CoV-2 από τον οργανισμό των πασχόντων[6]. Μελέτες που επικεντρώθηκαν σε προηγούμενες εξάρσεις άλλων κορωνοϊών παρέχουν επίσης χρήσιμα στοιχεία για την παθογένεια της λοίμωξης με SARS-CoV-2 σε ασθενείς με ΣΔ.

Η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή που χαρακτηρίζει το ΣΔ σε συνδυασμό με την υπεργλυκαιμία έχει δυσμενή επίδραση στην ανοσοαπόκριση, προκαλεί μειωμένη κινητοποίηση των πολυμορφοπύρηνων, επιδρά αρνητικά στη χημειοταξία και τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα, και συνοδεύεται από διαταραχή στην έκκριση των κυτταροκινών (ιντερλευκίνες 1 και 6), και γλυκοζυλίωση ανοσοσφαιρινών. Χαρακτηριστικά, η ιντερλευκίνη 6, το ινωδογόνο, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και τα D-διμερή, αυξάνονται περισσότερο σε ασθενείς με COVID-19 και ΣΔ σε σύγκριση με μη διαβητικούς ασθενείς [7].

Προκειμένου να κατανοήσουν την απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος στο MERS-CoV σε άτομα με ΣΔ, οι Kulcsar et al., [8] δημιούργησαν ένα διαγονιδιακό μοντέλο ποντικού που εξέφραζε τον ανθρώπινο υποδοχέα του ιού MERS-CoV, DPP4 (DPP4H/M) και του προκάλεσαν διαβήτη μέσω δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά. Τα διαβητικά ποντίκια DPP4 H/M εμφάνισαν βαρύτερη νόσο και βρέθηκε να έχουν μειωμένη ανοσοαπόκριση μετά από λοίμωξη, χαρακτηριστικά της οποίας ήταν η καθυστερημένη και μειωμένη πρόσληψη

CD4+ T-λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων και μακροφάγων στον πνευμονικό ιστό. Εκτός από τη μειωμένη συνολική απόκριση των CD4+ T-λεμφοκυττάρων, τα νοσούντα διαβητικά ποντίκια παρουσίασαν επίσης μια πιο εμφανή απόκριση λεμφοκυττάρων Th17 με αυξημένα επίπεδα IL-17a, υποδεικνύοντας ότι μια μεταβολή στα προφίλ κυτταροκινών θα μπορούσε εν μέρει να ευθύνεται για τη σοβαρότητα της νόσου. Αυτή η μελέτη συνάδει με προηγούμενες ενδείξεις ότι ο ΣΔ συνδέεται με ισχυρότερη απόκριση μεσολαβούμενη από Th17 λεμφοκυττάρων με μειωμένη παρουσία ρυθμιστικών T κυττάρων με αποτέλεσμα υπέρμετρη και επιβλαβή φλεγμονώδη αντίδραση [8,9].

Ενδιαφέρον έχει προκαλέσει το εύρημα πως ορισμένοι ασθενείς με νόσο COVID-19 ανέπτυξαν ένα θανατηφόρο υπερφλεγμονώδες σύνδρομο, που μοιάζει με δευτερογενή αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση, και το οποίο πιστεύεται ότι προκαλείται από προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως οι ιντερλευκίνες 2, 6 και 12 (interleukin-2, IL-2 και IL-6, IL-12, αντίστοιχα), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) και η ιντερφερόνη-γ (interferon-γ, IFN-γ). Οι ασθενείς με νόσο COVID-19 συνήθως εμφανίζουν λεμφοκυτταροπενία εισόδου και, σε μικρότερο βαθμό, θρομβοπενία και λευκοπενία, οι οποίες είναι πιο εμφανείς σε περιπτώσεις βαρέως νοσούντων [9, 10]. Αυτά τα ευρήματα μπορούν να εξηγηθούν από αναφορές που υποστηρίζουν ότι ο SARS-CoV-2 εισβάλλει στα CD4+ και CD8+ T-λεμφοκύτταρα επάγοντας την απόπτωση τους και εμποδίζοντας κατά αυτόν τον τρόπο την ανοσοαπόκριση. Περαιτέρω, αυξημένα

επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων της IL-6 και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, καθώς και υπερπηκτικότητα με αυξημένα d-διμερή, συσχετίστηκαν επίσης με τη βαρύτητα του εκάστοτε περιστατικού. Στον ΣΔ τύπου 2, εκτός από την έντονη φλεγμονώδη διεργασία που συζητήθηκε προηγουμένως, εμφανίζεται μια ανισορροπία μεταξύ πήξης και ινωδολύσης, με αυξημένα επίπεδα παραγόντων πήξης και σχετική αναστολή του ινωδολυτικού συστήματος επιβαρύνοντας την πρόγνωση των ασθενών [11].

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ COVID-19 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό του ΣΔ σε ασθενείς με COVID-19 μεταβάλλονται και διαφέρουν ανάλογα με τον υπό μελέτη πληθυσμό. Τρεις πρόσφατες μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι οι πιο συχνές συννοσηρότητες που απαντώνται σε ασθενείς με νόσο COVID-19 ήταν η ΑΥ και ο ΣΔ, ακολουθούμενες από τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τις παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος [12-14]. Η πρώτη, μετά από ανάλυση 8 μελετών με 46.248 ασθενείς, έδειξε επιπολασμό ΣΔ της τάξης του $8 \pm 6\%$ (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 6-11%) [12]. Η δεύτερη μετα-ανάλυση, ήταν μια ολοκληρωμένη συστηματική ανασκόπηση μελετών που δημοσιεύθηκαν έως τις 15 Φεβρουαρίου 2020 και περιλάμβανε δεδομένα 76.993 ασθενών από 10 διαφορετικές μελέτες [13]. Σύμφωνα με αυτήν, ο επιπολασμός του ΣΔ σε άτομα με λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 εκτιμήθηκε στο

7,87% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 6,57%-9,28%). Η τρίτη μετα-ανάλυση περιλάμβανε έξι μελέτες με 1.527 ασθενείς στην Κίνα [14]. Τα ποσοστά ασθενών με ΑΥ, καρδιαγγειακή νόσο και ΣΔ με λοίμωξη COVID-19 ήταν 17,1%, 16,4% και 9,7%, αντίστοιχα. Ο αριθμός των νοσούντων από COVID-19 με συνυπάρχουσες καρδιαγγειακές παθήσεις, ΣΔ ή ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), που χρειάστηκε να νοσηλευθούν σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), ήταν περίπου διπλάσιος και τριπλάσιος αντίστοιχα.

Ακόμη υψηλότερος επιπολασμός ΣΔ σε άτομα που είχαν έρθει σε επαφή με τον SARS-CoV-2 βρέθηκε σε μελέτες από τη Wuhan, το επίκεντρο της νόσου. Μια μελέτη από τους Zhou et al., [15] σε 191 ασθενείς με νόσο COVID-19 έδειξε ότι σχεδόν οι μισοί από αυτούς είχαν συννοσηρότητες, με την ΑΥ να είναι η πιο συχνή (30% των ασθενών), ακολουθούμενη από το ΣΔ (19% των ασθενών) και την στεφανιαία νόσο (ΣΝ) (8% των ασθενών). Σε μια άλλη μελέτη, με 85 ασθενείς, το 68,2% των ασθενών είχε μία ή περισσότερες συννοσηρότητες, με την ΑΥ (37,6%), τον ΣΔ (22,4%) και τη ΣΝ (11,8%) να είναι οι συχνότερες [16]. Σε μελέτη των Wan et al. [17], σε σύνολο 135 ασθενών νοσηλευόμενων σε νοσοκομείο με COVID-19, 31,9% των ασθενών είχαν υποκείμενη νόσο, κυρίως ΑΥ (9,6%), ΣΔ (8,9%), καρδιαγγειακές παθήσεις (5,2%), και κακοήθεια (3,0%). Οι Guan et al., [18] ανέλυσαν δεδομένα από 1.590 νοσηλευόμενους με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη διάγνωση COVID-19 από 575 νοσοκομεία στην Κίνα μεταξύ 11 Δεκεμβρίου 2019 και 31 Ιανουαρίου 2020. Σύμφωνα με τα ευρήματά τους, η πιο διαδεδομένη

συννοσηρότητα ήταν η ΑΥ (16,9%), ακολουθούμενη από το ΣΔ (8,2%). Ο ΣΔ ήταν παράγοντας κινδύνου αυξάνοντας σχεδόν δύο φορές τη θνησιμότητας [αναλογία κινδύνου: 1,59, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,03-2,45]. Η μελέτη των Yang et al., [19] σε 32 μη επιζώντες από μια ομάδα 52 ασθενών σε ΜΕΘ με COVID-19, έδειξε ότι οι πιο συχνές συννοσηρότητες ήταν τα ΑΕΕ (22%) και ο ΣΔ (22%). Μια άλλη μελέτη, που περιλάμβανε 1.099 ασθενείς με COVID-19, έδειξε ότι για τους 173 ασθενείς με σοβαρή νόσο οι πιο συχνές συννοσηρότητες ήταν η ΑΥ (23,7%), ο ΣΔ (16,2%), η ΣΝ (5,8%) και τα ΑΕΕ (2,3%). [20] Σε μια τρίτη μελέτη, με 140 ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με COVID-19, 30% έπασχαν από και 12% από ΣΔ, ενώ ο ΣΔ δεν φάνηκε να συνδέεται με μεγαλύτερη βαρύτητα της νόσου [20].

Η παρουσία ΣΔ σε ασθενείς με COVID-19 έχει συσχετιστεί με χειρότερη έκβαση σύμφωνα με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα. Σε μια μελέτη από τη Wuhan της Κίνας, 42,3% από 26 θανάτους λόγω της νόσου COVID-19 είχαν ως συννοσηρότητα τον ΣΔ [22]. Οι Wu et al. [23], έδειξαν ότι σε 201 ασθενείς με νόσο COVID-19, ο επιπολασμός του ΣΔ μεταξύ ασθενών που ανέπτυξαν ARDS, σε σύγκριση με εκείνους που δεν ανέπτυξαν, ήταν 19,0% και 5,1%, αντίστοιχα. Μια άλλη μελέτη που εκτίμησε τα κλινικά χαρακτηριστικά των θανάτων στη νέα επιδημία COVID-19 στην Κίνα διαπίστωσε υψηλή θνητότητα των ατόμων ΣΔ που νοσούν από COVID-19 (26,2%) σε σύγκριση με τη γενική θνητότητα (5,6%) [24]. Οι συγγραφείς της μελέτης κατέληξαν ότι ο ΣΔ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από τη νόσο COVID-19.

Η Ιταλία ήταν η δεύτερη χώρα με τα υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας από τη λοίμωξη COVID-19 μετά την Κίνα, γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα να προστεθούν στη βιβλιογραφία δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό του ΣΔ μεταξύ των ασθενών με λοίμωξη COVID-19 και στην Ευρώπη. Συγκεκριμένα, στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Πάδοβας, μεταξύ των 146 ασθενών με επιβεβαιωμένη νόσο COVID-19, 13 είχαν προϋπάρχοντα ΣΔ, που ισοδυναμεί με επιπολασμό της τάξης του 8,9% σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 5,3–14,6) [25]. Ακόμη υψηλότερος επιπολασμός ΣΔ καταγράφηκε σε δύο άλλες μελέτες. Μια μελέτη από το Istituto Superiore di Sanita ανέφερε ότι μεταξύ των 355 θανάτων που αποδόθηκαν στη λοίμωξη COVID-19 και είχαν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις συννοσηρότητες, ο επιπολασμός του ΣΔ ήταν 35,5% [26]. Σε αναλογία, το 2018, ο επιπολασμός του ΣΔ μεταξύ Ιταλών πολιτών με το ίδιο ηλικιακό εύρος και κατανομή φύλου ήταν 20,3%. Έτσι, η αναλογία επιπολασμού ΣΔ μεταξύ ασθενών που πέθαναν από λοίμωξη SARS-CoV-2 σε σχέση με το γενικό πληθυσμό ήταν 1,75 [27,28].

Μια ανάλυση σε 122.653 περιστατικά με νόσο COVID-19 από τις ΗΠΑ που αναφέρθηκαν στα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Center for Disease Control and Prevention, CDC) στις 28 Μαρτίου 2020, έδειξε ότι ο ΣΔ, η ΑΥ, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), η ΣΝ, το ΑΕΕ, η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) και το κάπνισμα, είναι παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο ή θάνατο από τη λοίμωξη COVID-19 [20]. Επιπρόσθετα, μελέτη στις

ΗΠΑ σε ασθενείς από 9 νοσοκομεία του Σιάτλ που εισήχθησαν στην ΜΕΘ με επιβεβαιωμένη σοβαρή λοίμωξη COVID-19 έδειξε ότι το 58% των ασθενών είχε ΣΔ [29]. Σε άλλη μελέτη σε 5.700 ασθενείς με COVID-19 που εισήχθησαν σε 12 νοσοκομεία της Νέας Υόρκης, οι συχνότερες συννοσηρότητες ήταν η ΑΥ (56,6%), η παχυσαρκία (41,7%) και ο ΣΔ (33,8%) [30]. Τέλος, μια άλλη δημοσίευση που αναλύει δεδομένα σχετικά με τα ποσοστά νοσηλείας που σχετίζονται με τη λοίμωξη COVID-19 για ασθενείς που εισήχθησαν τον Μάρτιο του 2020, τον πρώτο μήνα διεξαγωγής σχετικών μελετών στις ΗΠΑ, έδειξε ότι οι πιο συχνές υποκείμενες νόσοι ήταν η ΑΥ (49,7%), η παχυσαρκία (48,3%), η ΧΑΠ (34,6%), ο ΣΔ (28,3%) και οι καρδιαγγειακές παθήσεις (27,8%) [31].

Ο ΣΔ αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για λοίμωξη COVID-19 και, επιπλέον, σχετίζεται με την αυξημένη θνησιμότητα, όπως έχει επιβεβαιωθεί από μια πρόσφατη μετα-ανάλυση [32]. Μεταξύ 1.382 ασθενών, ο ΣΔ ήταν η δεύτερη συχνότερη συννοσηρότητα σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19, ενώ οι ασθενείς με ΣΔ είχαν σημαντικό αυξημένο κίνδυνο εισαγωγής στη ΜΕΘ (αναλογία κινδύνου: 2,79, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,85-4,22) και υψηλότερη θνησιμότητα (αναλογία κινδύνου: 3,21, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,82 -5.64). Τέλος, στην τρέχουσα πανδημία COVID-19, αναφορές από την Κίνα, την Ιταλία και τις ΗΠΑ έδειξαν ότι η ηλικία είναι ένας σημαντικός παράγοντας νοσηρότητας και θνησιμότητας, εκτός από τον ΣΔ καθαυτό, με τους ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔ να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για βαρεία νόσο και θάνατο [20,33,34].

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ

Ο SARS CoV-2 φαίνεται ότι χρησιμοποιεί το μετατρεπτικό ένζυμο τη αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) (angiotensin converting enzyme, ACE) 2 ως υποδοχέα για την είσοδο του στα κύτταρα. Αυτό το ένζυμο είναι ομόλογο του ACE1, το οποίο μετατρέπει την αγγειοτενσίνη Ι σε αγγειοτενσίνη ΙΙ, και αποτελεί θεραπευτικό στόχο στην ΑΥ και την καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ).[34,35] Το ACE2 εκφράζεται ευρέως στους πνεύμονες, στο καρδιαγγειακό σύστημα, στο έντερο, στους νεφρούς, στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στον λιπώδη ιστό. Συγκεκριμένα, η S-γλυκοπρωτεΐνη που βρίσκεται στην επιφάνεια του SARS-CoV2 συνδέεται με τον υποδοχέα ACE2, και την είσοδο του ιού στο κύτταρο η οποία με τη σειρά της προκαλεί μία έντονη φλεγμονώδη απόκριση αύξηση των επιπέδων των κυτταροκινών, και τελικά την πολυοργανική ανεπάρκεια που χαρακτηρίζει τη βαρεία νόσο COVID-19 [36-38].

Έχει βρεθεί ότι τα διαβητικά ποντίκια έχουν αυξημένη έκφραση του υποδοχέα ACE2 στον νεφρικό φλοιό, το ήπαρ και το πάγκρεας, αλλά όχι στους πνεύμονες [34,35]. Μεταξύ άλλων, η πογλιταζόνη και η λιραγλουτιδίη έχει, επίσης, αποδειχθεί ότι σχετίζονται με την αύξηση του υποδοχέα ACE2 σε μελέτες σε πειραματοζώα [36,37]. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι ο ΣΔ συνυπάρχει σε μεγάλη συχνότητα με ΑΥ για την θεραπεία της οποίας χρησιμοποιούνται ως επί το πλείστον αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (angiotensin receptor blockers, ARBs). Επομένως, θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι οι

αναστολείς του ΜΕΑ και οι ARB ενδέχεται να έχουν επιβλαβή επίδραση σε ασθενείς με νόσο COVID-19 [35]. Οι αναστολείς του ΜΕΑ αναστέλλουν το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης οδηγώντας σε μειωμένα επίπεδα αγγειοτενσίνης I, και μέσω της αρνητικής ανατροφοδότησης επάγουν την αύξηση των υποδοχέων του ACE2, ώστε να είναι σε θέση να αλληλοεπιδράσουν με το μειωμένο υπόστρωμα της αγγειοτενσίνης I [35,36]. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα αυξάνονται με τη χρήση των ARBs [37]. Η αγγειοτασίνη II αποτελεί το υπόστρωμα του ACE2 και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της έκφρασης του. Με βάση τα ανωτέρω δημιουργήθηκε η λανθασμένη θεώρηση ότι η αύξηση των υποδοχέων του ACE2 ενδέχεται να οδηγεί σε αυξημένες θέσεις σύνδεσης για τον SARS-CoV-2, διευκολύνοντας τη διείσδυση του στα κύτταρα.

Αντίθετα, η θεραπεία με ARBs ενδέχεται να έχει ευμενή επίδραση στη νόσο COVID-19, με βάση την παρατήρηση σε ζωικά μοντέλα ότι ο αποκλεισμός του συστήματος ρενίνη-αγγειοτενσίνης μείωσε τις πνευμονικές βλάβες που προκλήθηκαν από τον SARS-CoV [37]. Μελέτη των Peng et al., [38] σε 112 ασθενείς, έδειξε ότι οι περισσότεροι θάνατοι συμβαίνουν δευτερογενώς από κεραυνοβόλο φλεγμονή, γαλακτική οξύωση και υπερπηκτικότητα, ενώ οι αναστολείς του ΜΕΑ και η θεραπεία με ARBs δεν συσχετίστηκαν με νοσηρότητα ή θνησιμότητα. Μια άλλη μελέτη, σε 1.178 νοσηλευόμενους ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 στο Κεντρικό Νοσοκομείο της Wuhan, έδειξε ότι οι αναστολείς του ΜΕΑ και οι ARBs δεν σχετίζονται με τη σοβαρότητα ή τη

θνησιμότητα του COVID-19 σε αυτούς τους ασθενείς [36]. Το ποσοστό των ασθενών με ΑΥ που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ και ARBs δεν διέφερε μεταξύ εκείνων με σοβαρές και μη σοβαρές λοιμώξεις (32,9% έναντι 30,7%, $P = 0,645$) ούτε διέφερε μεταξύ επιζώντων και μη-επιζώντων (27,3% έναντι 33,0%, $P = 0,34$) [36]. Σε ανακοίνωση της η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία συστήνει στους ασθενείς να συνεχίσουν την αντι-υπερτασική τους θεραπεία και ότι δεν υπάρχουν κλινικά ή επιστημονικά στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ ή ARB θα πρέπει να διακοπεί λόγω της νόσου COVID-19 [39].

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΕΣ ΑΓΩΓΕΣ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ COVID-19

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση των από στόματος αντιδιαβητικών φαρμάκων στην πορεία της νόσου COVID-19. Γενικά, οι αντιδιαβητικοί παράγοντες σε ασθενείς με ήπια λοίμωξη COVID-19 θα πρέπει να αξιολογούνται σε εξατομικευμένη βάση και όπως σε όλες τις σοβαρές λοιμώξεις η θεραπεία με ινσουλίνη, ταχείας δράσης γευματική ινσουλίνη και βασική ινσουλίνη, είναι η προτιμώμενη θεραπευτική επιλογή.

Η πιθανή αλληλεπίδραση του SARS-CoV2 με την κυτταρική διαμεμβρανική πρωτεΐνη διπεπτιδυλο-πεπτιδάση-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) (CD26) δημιούργησε μεγάλο ενδιαφέρον καθώς πολλοί ασθενείς με ΣΔ λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς DPP4. Είναι γνωστό ότι οι αναστολείς DPP4 στοχεύουν την ενζυμική δραστηριότητα του DPP4, μιας διαμεμβρανικής γλυκοπρωτεΐνης

τύπου II, που εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος [40]. Εκτός από την διάσπαση του κυκλοφορούντος γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1), το DPP4 ενεργοποιεί τα T-κύτταρα, επάγει την έκφραση του CD86 και την οδό του πυρηνικού παράγοντα κβ (nuclear factor-κβ, NF-κβ), προωθώντας έτσι τη φλεγμονή. Έχει βρεθεί ότι η DPP4 χρησιμεύει ως υποδοχέας για τον MERS-CoV, με τον ίδιο τρόπο όπως το ACE2 είναι ο υποδοχέας για τους SARS CoV και SARS CoV2 [41]. Με βάση το τελευταίο έγινε η υπόθεση ότι οι αναστολείς DPP-4 να παρέχουν προστασία έναντι του MERS-CoV. Ωστόσο, μια *in vitro* μελέτη, που χρησιμοποιήθηκε η σιταγλυπτίνη, η βιλνταγλυπτίνη και η σαξαγλυπτίνη, απέτυχε να αναστείλει την είσοδο του MERS-CoV στα κύτταρα [41].

Όσον αφορά τους νεότερους αντιδιαβητικούς παράγοντες, τα ανάλογα του υποδοχέα GLP-1 έχουν δείξει σημαντικά αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα και φαίνεται να παρέχουν προστασία έναντι των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος [42], αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδρασή τους σε ασθενείς με COVID-19. Παρόμοια στοιχεία σχετικά με την επίδραση στη φλεγμονή είναι επίσης διαθέσιμα για τους αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (sodium-glucose transport protein 2, SGLT-2) [43]. Ωστόσο, οι αναστολείς SGLT-2 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με COVID-19, καθώς υπάρχει ο φόβος της ευγλυκαιμικής διαβητικής κετοξέωσης σε περίπτωση αφυδάτωσης. Τέλος, μια νέα τυχαίοποιημένη, παγκόσμια μελέτη, η

μελέτη DARE-19, θα αξιολογήσει την ικανότητα της δαπαγλιφλοζίνης να μειώσει τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου, των κλινικών επιπλοκών και του θανάτου από τη νόσο COVID-19 σε ασθενείς με ΣΔ και καρδιαγγειακούς, μεταβολικούς ή νεφρικούς παράγοντες κινδύνου λόγω της γνωστής ευνοϊκής επίδρασης που έχει αυτή η κατηγορία αντιδιαβητικών παραγόντων σε δείκτες φλεγμονής[41,43].

Η μετφορμίνη, ένας κλασικός αντιδιαβητικός παράγοντας, φαίνεται να έχει πρόσθετες ευεργετικές επιδράσεις, ακόμη και σε ιογενείς λοιμώξεις, ιδίως στον ιό της ηπατίτιδας C (hepatitis C virus, HCV) ο οποίος όπως ο SARS-CoV 2, είναι ένας ιός ριβονουκλεϊκού οξέος (ribonucleic acid, RNA) [44]. Η μετφορμίνη μπορεί να είναι χρήσιμη στη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη σε άτομα που έχουν μολυνθεί από αυτούς τους ιούς, επηρεάζοντας έτσι την κυτταρική απόκριση στις λοιμώξεις [44]. Η πιογλιταζόνη είναι ένας άλλος κλασικός αντιδιαβητικός παράγοντας με πλειοτροπικές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες [45]. Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, η πιογλιταζόνη μείωσε το ιικό φορτίο HCV, ακόμη και σε άτομα που δεν έλαβαν ειδική αντική θεραπεία. Επιπλέον, η πιογλιταζόνη είναι το φάρμακο εκλογής για το μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος [45]. Τα παραπάνω τα στοιχεία φαίνεται να ενθαρρύνουν, τουλάχιστον θεωρητικά, νέες θεραπευτικές επιλογές για την πιογλιταζόνη στη θεραπεία της λοίμωξης COVID-19, υποδεικνύοντας μια επιλογή για τη βελτίωση της ηπατικής βλάβης που προκαλείται από λοίμωξη με τον SARS-CoV-2 [44].

Πίνακας 1. Διάγραμμα ροής για προληπτικό έλεγχο μεταβολισμού και διαχείριση διαβήτη τύπου 1 και 2 σε ασθενείς με COVID-19. TIR(time in range): χρόνος εντός φυσιολογικών ορίων γλυκόζης αίματος.[49]

Συστάσεις για τη διαχείριση Covid-19 λοίμωξης σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη

<p>Εξωτερικοί ασθενείς (παρακολουθούμενοι) σε τακτική βάση</p> <p>Πρόληψη λοίμωξης στον διαβητικό ασθενή</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ευαισθητοποίηση ασθενών με διαβήτη για τη σημασία του βέλτιστου μεταβολικού ελέγχου • Τροποποίηση της τρέχουσας θεραπείας, εάν χρειάζεται • Συνιστάται προσοχή με πρόωγη διακοπή της καθιερωμένης θεραπείας • Χρήση τηλειατρικής, εάν είναι δυνατόν, για την ελάττωση έκθεσης του ασθενούς. 	<p>Νοσηλεύόμενοι / σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας</p> <ul style="list-style-type: none"> • Παρακολούθηση γλυκόζης στο πλάσμα, ηλεκτρολυτών, pH, κετονών αίματος ή β-υδροξυβουτυρικού • Ένδειξη για πρόωγη ενδοφλέβια θεραπεία ινσουλίνης σε σοβαρές νοσηρότητες (ARDS, υπερφλεγμονή) για ακριβή τιτλοδότηση, αποφεύγοντας τη μεταβλητή υποδόρια απορρόφηση, και διαχείριση της κοινώς παρατηρούμενης πολύ υψηλής κατανάλωσης ινσουλίνης
<p style="text-align: center;">Θεραπευτικοί Στόχοι</p> <ul style="list-style-type: none"> • Συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα: 4-8 mmol / L (72-144 mg / dL) • HbA1c: λιγότερο από 7% • Στόχοι συνεχούς καταγραφής γλυκόζης • TIR* (3 - 9-10 mmol / L): περισσότερο από 70% (> 50% σε αδύναμα και ηλικιωμένα άτομα) • Υπογλυκαιμία (<3 - 9 mmol / L): λιγότερο από 4% (<1% σε αδύναμα και ηλικιωμένα άτομα) <p style="text-align: right;">• Συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα: 4-10 mmol / L (72-180 mg / dL)</p>	

Τέλος, η ανθελονοσιακή δραστική ουσία υδροξυχλωροκίνη έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των ασθενών με νόσο COVID-19 με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Το φάρμακο δρα αυξάνοντας το ενδοκυτταρικό pH και αναστέλλει την ενζυματική αποδόμηση της ινσουλίνης. Είναι γνωστό εδώ και περισσότερα από 30 χρόνια ότι η υδροξυχλωροκίνη έχει υπογλυκαιμική δράση και σε χώρες όπως η Ινδία χρησιμοποιείται ως τρίτη θεραπευτική επιλογή στη διαχείριση του ΣΔ. Επομένως, σε περίπτωση συγχορήγησης υδροξυχλωροκίνης μαζί με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, οι δοσολογίες των συγχορηγούμενων θεραπειών ενδέχεται να χρειάζονται τροποποίηση, ιδιαίτερα σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό υπογλυκαιμικό κίνδυνο [46,47].

Μια σύντομη διαχείριση της λοίμωξης COVID19 σε ασθενείς με ΣΔ παρουσιάζεται στον πίνακα 1.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας της νόσου COVID-19, η διαχείριση του ΣΔ ενδέχεται να είναι δύσκολη. Ορισμένες γενικές συστάσεις σχετικά με τη διαχείριση του διαβήτη αυτού καθαυτού και για ασθενείς με διαβήτη και νόσο COVID-19 έχουν δημοσιευθεί από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία [48]. Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς με ΣΔ συστήνεται να καταναλώνουν αρκετά υγρά για να αποφύγουν την αφυδάτωση, να διατηρούν καλό γλυκαιμικό έλεγχο και να παρακολουθούν τα επίπεδα σακχάρου στο

αίμα πιο συχνά για να αποφύγουν υπογλυκαιμικά επεισόδια και κετοξέωση [47,48].

Τέλος, πρέπει να δοθεί έμφαση στη βελτιστοποίηση της επικοινωνίας ιατρού-ασθενούς για τη διαχείριση του ΣΔ στην εποχή της κοινωνικής αποστασιοποίησης, της απομόνωσης και της καραντίνας. Εφόσον οι περισσότεροι ασθενείς έχουν πρόσβαση στην τεχνολογία, η επικοινωνία τους με τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης παραμένει σε μεγάλο βαθμό απρόσκοπτη, είτε αφορά σε ήπια συμπτώματα λοίμωξης COVID-19, που μπορούν να αντιμετωπιστούν στο σπίτι ή αφορά στη διαχείριση του ΣΔ. Κατά αυτόν τον τρόπο, οι επισκέψεις στο ιατρείο μπορούν να περιοριστούν στις απολύτως απαραίτητες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, ο κίνδυνος νόσησης από λοίμωξη COVID-19 είναι ο ίδιος για τα άτομα με ΣΔ όπως και για τις υπόλοιπες ευπαθείς ομάδες. Ωστόσο, τα άτομα με ΣΔ που θα εκδηλώσουν λοίμωξη COVID-19

παρουσιάζουν υψηλή θνητότητα. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για την υιοθέτηση των μέτρων κοινωνικής αποστασιοποίησης και ειδικά για τα άτομα με ΣΔ ενδέχεται να απαιτηθεί τροποποίηση της αντιδιαβητικής τους αγωγής για την αποφυγή επιπλοκών. Κρίνεται αναγκαία η στενή παρακολούθηση των ασθενών με στόχο τη διατήρηση υγιεινού τρόπου ζωής, τη συμμόρφωση στη θεραπεία αλλά και την αντιμετώπιση νεοεμφανιζόμενων - και συχνά οξέων - προβλημάτων υγείας έγκαιρα και αποτελεσματικά. Τέλος, οι κλινικοί γιατροί βρίσκονται αντιμέτωποι με την ανάγκη αξιοποίησης των τεχνολογιών τηλεϊατρικής, ελλείψει υποδομών και σχετικής εκπαίδευσης των ίδιων και των ασθενών. Η διαθεσιμότητα ηλεκτρονικών συσκευών (smartphones, υπολογιστών κτ) και η εξοικείωση μεγάλου μέρους του πληθυσμού με αυτές ενδεχομένως συνιστά αντίβαρο. Η σύμπραξη επαγγελματιών υγείας και κοινωνικών υπηρεσιών θα είναι καθοριστική για τους ασθενείς με ΣΔ. Η αξιοποίηση των μέσων κοινωνικής δικτύωσης πέραν των συμβατικών μέσων τηλεπικοινωνίας μπορεί να ενταχθεί σε αυτόν τον σχεδιασμό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus I, Research T. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
2. Williams R, Karuranga S, Malanda B, et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108072. Available from: doi:10.1016/j.diabres.2020.108072 [Accessed 3rd June 2020]
3. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507-13.

4. McDonald HI, Nitsch D, Millett ER, Sinclair A, Thomas SL. New estimates of the burden of acute community-acquired infections among older people with diabetes mellitus: a retrospective cohort study using linked electronic health records. *Diabet Med* 2014;31: 606-14.
5. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1906-12.
6. Chen X, Hu W, Ling J, et al. Hypertension and Diabetes Delay the Viral Clearance in COVID-19 Patients. medRxiv; 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040774> [Accessed 28th May 2020].
7. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
8. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019;4(20):e131774. Available from: doi:10.1172/jci.insight.131774 [Accessed 28th May 2020]
9. Hodgson K, Morris J, Bridson T, Govan B, Rush C, Ketheesan N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology* 2015;144:171-85
10. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506
12. 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;94:91-5.
13. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e35 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232218/> [Accessed 26th May 2020]
14. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Xiqian W, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531-538. Available from: doi:10.1007/s00392-020-01626-9 [Accessed 26th May 2020]
15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
16. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372-1379. Available from: doi:10.1164/rccm.202003-0543OC [Accessed 26th May 2020]

17. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, Lang C, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 2020;92(7):797-806. Available from: doi:10.1002/jmv.25783 [Accessed 25th May 2020]
18. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, 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 Available from: doi:10.1183/13993003.00547-2020 [Accessed 25th May 2020]
19. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020 May;8(5):475-481. Available from: doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5 [Accessed 25th May 2020]
20. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720
21. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;10.1111/all.14238. Available from: doi:10.1111/all.14238 [Accessed 24th May 2020]
22. 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. Available from: doi: 10.3390/jcm9020575. [Accessed 24th May 2020]
23. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, 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;e200994. Available from: doi:10.1001/jamainternmed.2020.09943. [Accessed 24th May 2020]
24. Leung C. Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic in China. *Rev Med Virol*. 2020;30(3):e2103. Available from: doi: 10.1002/rmv.2103. [Accessed 24th May 2020]
25. Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Saccavini C, Avogaro A, Fadini GP. Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:84-91.
26. Istituto Superiore di Sanita: Report of characteristics of patients died positive for COVID-19 in Italy. Available from: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_17_marzo-v2.pdf Article in Italian, [Accessed on March 19th, 2020]
27. ARNO Diabetes Observatory: Healthcare profile of the Italian diabetic population. Available from: <https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/5025-rapporto-arno-diabete-2019>. [Accessed 19 Mar 2019]
28. COVID-19 Surveillance Group. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy: report based on available data on March 20th, 2020. Rome, Italy: Istituto Superiore Di Sanita; 2020. Available from: https://sci-hub.tw/https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf pdf icon. [Accessed 19 Mar 2019]

29. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med* 2020; 382:2012-2022. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa2004500. [Accessed Mar 30 2020]
30. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. Available from: doi:10.1001/jama.2020.6775 [Accessed 22 April 2020]
31. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein A, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:458-64.
32. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648. Available from: doi:10.1001/jama.2020.2648 [Accessed 28 April 2020]
33. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.4683. Available from: doi:10.1001/jama.2020.4683 [Accessed 28 April 2020]
34. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol*. 2020 Jun;127:104354. Available from: doi: 10.1016/j.jcv.2020.104354. [Accessed 3 May 2020]
35. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46:586-90.
36. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. Available from: doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. [Accessed 23 May 2020]
37. Romaní-Pérez M, Outeiriño-Iglesias V, Moya CM, Santisteban P, González-Matías LC, Vigoet E, al. 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: 3559-69.
38. 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. Available from: DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105. [Accessed 24 May 2020]
39. de Simone G, ESC Council on Hypertension. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. European Society of Cardiology. 13 March 2020. Available at <https://www.escard.io.org/Councils/Council-on-Hypertension->

- (CHT)/News/positionstatement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitorsand-ang. [Accessed 20 May 2020]
40. Iacobellis G. COVID-19 and Diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108125. Available from: doi: 10.1016/j.diabres.2020. [Accessed 20 May 2020]
41. Qian Z, Dominguez SR, Holmes KV. Role of the spike glycoprotein of human Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in virus entry and syncytia formation. *PLoS One* 2013;8:e76469. Available from <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076469> [Accessed 23 May 2020]
42. Rizzo M, Nikolic D, Patti AM, Mannina C, Montalto G, McAdamset BS, al. GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiometabolic risk: Potential underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018;1864:2814-21. Available from: doi: 10.1016/j.bbadis.2018.05.012. [Accessed 25 May 2020]
43. Amin EF, Rifaai RA, Abdel-Latif RG. Empagliflozin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats via repressing oxidative-inflammatoryapoptotic pathway. *Fundam Clin Pharmacol* 2020. Available from: doi: 10.1111/fcp.12548. [Accessed 25 May 2020]
44. Penlioglou T, Papachristou S, Papanas N. COVID-19 and Diabetes Mellitus: May Old Anti-diabetic Agents Become the New Philosopher's Stone? *Diabetes Ther.* 2020;7:1-3. Available from: doi: 10.1007/s13300-020-00830-0. [Accessed 24 May 2020]
45. Chojkier M, Elkhayat H, Sabry D, Donohue M, Buck M. Pioglitazone decreases hepatitis C viral load in overweight, treatment naive, genotype 4 infectedpatients: a pilot study. *PLoS One.* 2012;7:e31516. Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0031516. [Accessed 14 May 2020]
46. Quatraro A, Consoli G, Magno M, Caretta F, Nardoza A, Ceriello A, et al. Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus. A new job for an old drug? *Ann Intern Med* 1990;112:678-81.
47. American Diabetes Association. COVID-19: if you do get sick, know what to do. Available from: <https://www.diabetes.org/blog/coronavirus-covid-19-know-what-to-do> [Accessed 30 March 2020]
48. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better care. *Metabolism* 2020; 107: 154216. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2020;8(6):546-50.
49. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2020;8(6):546-50.
-

COVID-19 disease and diabetes mellitus: two pandemics

N. Sevdalis, A. Papazafiropoulou, C. Tsagkaris, A. Kamaratos, S. Antonopoulos

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece

ABSTRACT

COVID-19, a disease caused by a novel coronavirus, SARS-CoV-2, has reached the proportion of a pandemic and either is presented with mild and moderate symptoms or in severe cases can be presented with acute respiratory distress syndrome, multiple organ dysfunction syndrome and even death. Older age, hypertension, cardiovascular disease, diabetes mellitus and obesity significantly increase morbidity and mortality in COVID-19 patients. In the present review we summarize the existing, and daily growing, data on the impact of COVID-19 infection on patients with diabetes, their antidiabetic therapy as well the extra precautions, except for good glucose control, they have to take in order not to contract the virus. Social distancing, strict hand hygiene is of great importance in order to help the global goal of eradication of the disease.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, diabetes, social distancing, angiotensin I-converting enzyme

Citation

N. Sevdalis, A. Papazafiropoulou, C. Tsagkaris, A. Kamaratos, S. Antonopoulos. COVID-19 disease and diabetes mellitus: two pandemics. Scientific Chronicles 2020; 25(2): 222-237