

CUKRINIS DIABETAS IR SARS-COV-2 INFEKCIJA

Kamilė Antanavičiūtė, Rūta Šarkūnaitė

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikos

Raktažodžiai: SARS-CoV-2, Covid-19, cukrinis diabetas, paplitimas, baigtys.

Santrauka

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir susisteminti įrodymais pagrįstus duomenis, pateiktus 2020 - 2021 metais paskelbtuose moksliniuose straipsniuose apie bendrą cukrinio diabeto (CD) ir Covid ligos patogenezę, CD dažnį sergančiųjų Covid liga populiacijoje bei CD įtaką šios ligos baigčiai. Išanalizuota 20 straipsnių. Tyrimo rezultatai. Pagrindinis patogenezinis mechanizmas, lemiantis sunkią Covid eigą CD populiacijoje, susijęs su hiperglikemijos ir citokinų hipersekrecijos sukelta endotelio pažeida bei jos sukelta hiperkoaguliacine būkle. Nustatytas CD dažnis varijuoja tarp 7,4 ir 33 proc. Covid liga sergančių pacientų bei CD statistiškai reikšmingai dažniau buvo nustatytas pacientams, kurie sirgo sunkesne Covid ligos forma: buvo dirbtinės plaučių ventiliacijos (DPV) ar gydymo intensyviosios terapijos skyriuje poreikis.

Įvadas

Pandemija, kardinaliai pakeitusi pasaulio gyvenimo būdą, prasidėjo 2019 m. gruodžio 31 d., kai pirmą kartą buvo užfiksuotas nežinomos etiologijos komplikuotos pneumonijos atvejis. Neilgai trukus buvo nustatytas ir sukėlėjas – sunkaus ūminio kvėpavimo sindromo koronavirusas, geriau žinomas kaip SARS-CoV-2 (angl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Šis atvejis užfiksuotas Wuhan mieste, Kinijoje. Nepraėjus 3 mėnesiams, Pasaulio sveikatos organizacija 2020 m. kovo 11 d. SARS-CoV-2 infekciją paskelbė pasauline pandemija [1]. Didėjant susirgimų ir mirčių nuo Covid ligos skaičiams, tyrėjams iš viso pasaulio kilo klausimas, nuo ko priklauso teigiama ir neigiama šios ligos baigtis. Nagrinėjant sergančiųjų populiacijas buvo pastebėta, jog didžiąją jų dalį sudaro sergantieji cukriniu diabetu (CD) ir galimai ši liga prisideda prie blogesnės Covid ligos baigties [2].

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir susisteminti įrodymais pagrįstus duomenis, pateiktus 2020-2021 metais paskelbtuose moksliniuose straipsniuose, apie bendrą CD ir Covid

ligos patogenezę, CD dažnį sergančiųjų Covid liga populiacijoje bei CD įtaką šios ligos baigtims.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Buvo atlikta mokslinės literatūros bei dokumentų apžvalga ir analizė PubMed, the Web of Science, UpToDate internetinėse duomenų bazėse, naudojant raktinius žodžius SARS-CoV-2, Covid-19, Covid disease, Diabetes, Prevalence, Outcomes. Iš gautų rezultatų buvo atrinkta 20 viso teksto straipsnių anglų kalba, paskelbtų 2020-2021 metais, kurie atitiko pasirinktus raktinius žodžius bei kuriuose buvo nagrinėta bėda CD ir Covid ligos patogenezė, CD dažnis Covid liga sergančiųjų populiacijoje ir pateikti su CD susijusios baigties rezultatai.

Tyrimo rezultatai

SARS-CoV-2 pavojus sergančiųjų CD populiacijai.

Remiantis Tarptautinės diabeto federacijos apibrėžtimi, cukrinis diabetas yra lėtinė liga, sukianti mikrovaskulines ir makrovaskulines komplikacijas. Ši liga skirstoma į nuo insulino priklausomą diabetą, išsivysčiusį dėl visiško insulino trūkumo, kai kasos Langerhanso ląstelės nustoja skirti insuliną (1 tipo CD) ir nuo insulino nepriklausomą, išsivysčiusį dėl padidėjusio ląstelių atsparumo insulinui (2 tipo CD) [3]. Yra žinoma, jog sergant diabetu, neigiamai paveikiamas imunitetas: susilpnėja neutrofilų, makrofagų ir monocitų fagocitozė, neutrofilų chemotaksis ir baktericidinis aktyvumas, sukiantis ląstelinio imuniteto susilpnėjimą [4]. Dėl blogos CD kontrolės ilgalaikė hiperglikemija suintensyvina glikozilinimo produktų ir uždegimą skatinančių citokinų sintezę, kurie sukelia oksidacinį stresą ląstelėse ir didina infekcijų riziką [5]. Į organizmą patekus SARS-CoV-2, sukeliama nauja imuninio atsako banga: T limfocitai pagalbininkai produkuoja gama interferoną, kuris sukelia dar didesnę imuninių ląstelių audrą organizme. Sergančiųjų CD ląstelėse jau susidaręs oksidacinis stresas, todėl papildomas viruso sukeltas imuninis atsakas gali lemti dauginių organų pažeidimą ir blogą Covid ligos baigtį [6].

Kitas patogenezinis mechanizmas, sukeliantis sunkią Covid ligos eigą CD sergančiųjų populiacijoje, susijęs su angiotenziną konvertuojančio fermento II (AKF II) ekspresija. Šis fermentas randamas daugelyje organų: plaučių, kasos, inkstų audiniuose, kraujagysles ir virškinimo traktą sudarančiame endotelyje. AKF II atsakingas už angiotenzino II vartimą angiotenzinu I, kuris dalyvauja uždegimą slopinančiose reakcijose. Yra žinoma, jog SARS-CoV-2 panaudoja AKF II, esantį ląstelių paviršiuje, kad patektų į ląstelių vidų ir jas sunaikintų [7,8]. Tai, jog AKF II molekulės randamos ir kasos ląstelių paviršiuje, kelia didžiulį pavojų diabetu sergantiems pacientams: ardant insuliną išskiriančias ląsteles, didėja hiperglikemijos rizika, galinti sukelti ūmį, gyvybei pavojingą būklę diabetinę ketoacidozę ar padidinti kitų infekcijų riziką, pavyzdžiui, SARS-CoV-2 sukeltą pneumoniją komplikuoti bakterine pneumonija [9, 10].

CD dažnis sergančiųjų Covid liga populiacijoje. Nagrinėjant pastaraisiais metais paskelbtus informacijos šaltinius, stebėta, jog sergančiųjų CD dažnis SARS-CoV-2 infekuotųjų populiacijoje stipriai varijuoja. Kinijoje atliktose metaanalizėse dalyvavo 46 248 ir 76 993 Covid-19 pacientai. Diabetas nustatytas 8,6 ir 7,9 proc. pacientų [11, 12]. Kinijos tyrėjas W. Guan su kolegomis atliko tyrimą, kuriame dalyvavo 1099 Covid-19 pacientai ir nustatytas CD dažnis tiriamųjų populiacijoje buvo 7,4 procento. Šio tyrimo metu nustatyta, jog CD statistiškai reikšmingai dažniau buvo diagnozuotas pacientams, kurie sirgo sunkesne Covid liga. Lyginant su lengvesne ligos forma sirgusiais pacientais, jiems buvo dirbtinės plaučių ventilacijos (DPV) ar gydymo intensyviosios terapijos skyriuje poreikis [13]. Ta pati mokslininkų grupė atliko dar vieną tyrimą, kuriame dalyvavo 1590 dalyvių. Tarp jų CD nustatytas 8,2 proc. dalyvavusiųjų ir CD buvo nustatytas statistiškai dažniau sunkia ligos forma sergantiems (34,6 ir 14,3 proc.) [14]. Rasta tyrimų, kurie teigia, jog nėra pagrindo manyti, kad sergantys CD SARS-CoV-2 virusu užsikrečia lengviau. Kitoje Kinijoje atliktoje metaanalizėje, kurioje aptarta 2108 sergančiųjų Covid liga pacientų informacija, nustatyta, jog CD dažnis šioje populiacijoje buvo 10,3 proc, kai bendroje Kinijos populiacijoje 2013 metas sergančiųjų CD dažnis buvo beveik toks pat – 10,9 procento [15,16].

CD įtaka Covid ligos baigtims. Yra žinoma, jog gretutinės ligos sunkina įvairių infekcinių ligų eigą, tačiau mažai žinoma apie CD poveikį Covid ligos eigai ir baigtims. Ar galima CD laikyti Covid ligos blogos baigties prognoztiniu veiksniumi? Tyrėjas W. Guo su kolegomis pastebėjo, jog CD ir Covid liga sergančiųjų kraujyje buvo nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis IL-6, CRP, feritino, D-dimerų kiekis bei hiperkoaguliacija, lyginant su pacientais, sergančiais tik Covid liga. Galima manyti, jog tiek CD, tiek padidėjęs rezistentiškumas insulinui tiesiogiai sukelia endotelio disfunkciją

ir padidina trombocitų agregaciją, todėl šis hiperkoaguliacinis poveikis dar labiau didina trombozių ir dauginio organų pažeidimo riziką Covid sergančiųjų populiacijoje [17,18]. T. Guo komandos tyrimų rezultatai patvirtina W. Guan tyrimo rezultatus. T. Guo pastebėjo, jog nors ir CD dažnis Covid pacientų populiacijoje buvo tik 7,4 proc, tačiau tarp komplikuota ligos forma sergančiųjų CD pasireiškė net 4,4 karto dažniau, nei esant nekomplikuotai ligos eigai [19]. L. Shang su kolegomis atliktoje sisteminėje literatūros apžvalgoje ir metaanalizėje buvo nagrinėtos 76 studijos, kuriose iš viso dalyvavo 31 067 tiriamieji. Šios analizės metu nustatyta, jog CD sergantiems Covid-19 pacientams dažniau pasireiškė sunki ligos forma, lyginant su nesergančiais CD (21,4% vs. 10,6%, $p < 0,01$). CD populiacijoje nustatytas daugiau nei dvigubai didesnis mirtingumas nuo Covid ligos, lyginant su nesergančiais CD (28,5% vs. 13,3%, $p < 0,01$). Šio tyrimo metu nustatytas CD sergantiems komplikotos eigos rizikos ŠS[95% PI] ($\bar{S}S = 2,38$ 95%[2,05 – 2,78], $p < 0,001$) bei mirtingumo tikimybės ŠS, lyginant su nesergančiais CD ($\bar{S}S = 2,21$ 95% [1,83 – 2,66], $p < 0,001$) buvo statistiškai reikšmingai didesnis [20]. A. Caballero su bendraautorais (2020) aprašė tyrimą, kuriame buvo nagrinėjama Covid-19 ligos eiga ir baigtis 7 šalyse: JAV, Italijoje, Indijoje, Kolumbijoje, JAE, Kinijoje bei Kamerūne [21].

Remiantis 72 314 Covid ligos pacientų duomenimis iš Kinijos, mirties rizika sergant CD 2,12 karto, sunki ligos eiga buvo 2,4 karto, o ūminio respiracinio distreso sindromas pasireiškė net 4,6 karto dažniau lyginant su pacientais, nesergančiais CD [22]. Pasaulio sveikatos organizacija pateikė duomenų, jog CD dažnis Europoje siekia net 33 proc. sergančiųjų Covid liga [23]. Įvertinę įvairių šalių duomenis, tyrėjai bendrai sutarė, jog ši pandemija yra didžiulis iššūkis CD bendruomenei, kuris priverstė medicinos personalą peržiūrėti ir iš esmės keisti sergančiųjų priežiūros strategijas.

Nors didelė dalis nagrinėtų šaltinių patvirtina, jog CD yra rizikos veiksnys Covid ligos progresavimui ir lemia blogesnę ligos prognozę, tačiau dauguma tyrėjų susidūrė su problemomis, galimai iškreipiančiomis rezultatus. Viena iš jų – tiriamųjų amžius: daugumoje tyrimų CD grupės pacientų amžius buvo didesnis, nei nesergančių CD. Nėra žinoma, ar sirgusiųjų CD ligos kontrolė buvo pakankama. Be to, pasirinkto gydymo ypatumai galėjo iškreipti atliktų tyrimų rezultatus [24].

Išvados

1. Pagrindiniai patogeneziniai mechanizmai, lemiantys didesnį pavojų CD populiacijai sergant Covid liga, yra tokie: viruso sukeltas beta ląstelių pažeidimas didina hiperglikemiją, kuri sukelia endotelio pažeidimus, oksidacinį stresą ląstelėse ir padidina citokinų išskyrimą. Šie veiksniai lemia

hiperkoaguliacinę būklę, kuri didina trombozių ir dauginio organų pažeidimo riziką.

2. Remiantis nagrinėta literatūra, CD dažnis sergančiųjų populiacijoje varijuoja tarp 7,4 ir 33 proc. Covid liga sergančių pacientų, tačiau kol kas nėra bendros nuomonės, kad CD sergantieji yra imlesni SARS-CoV-2 virusui.

3. Visose nagrinėtose publikacijose CD statistškai reikšmingai dažniau buvo nustatytas pacientams, kurie sirgo sunkesne Covid ligos forma: buvo dirbtinės plaučių ventiliacijos ar gydymo intensyviosios terapijos skyriuje poreikis.

Literatūra

1. Coronavirus COVID-19 global cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. 2020.
<https://systems.jhu.edu/research/public-health/ncov/>.
2. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020; 109(5):531-538.
<https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
3. Tarptautinė diabeto federacija.
<https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes.html>
4. Wu H, Lau ESH, Ma RCW, Kong APS, Wild SH, Goggins W, et al. Secular trends in all-cause and cause-specific mortality rates in people with diabetes in Hong Kong, 2001-2016: a retrospective cohort study. *Diabetologia* 2020; 63:757-766.
<https://doi.org/10.1007/s00125-019-05074-7>
5. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? - a mini-review. *Gerontology* 2013;59(2):99-104.
<https://doi.org/10.1159/000345107>
6. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020;14:303-10.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>
7. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395(10024):565-574.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
8. Hartmann-Boyce J, Morris E, Goyder C, Kinton J, Perring J, Nunan D et al. Diabetes and COVID-19: risks, management, and learnings from other national disasters. *Diabetes Care* 2020;43(8):1695-1703.
<https://doi.org/10.2337/dc20-1192>
9. Yang Jin-Kui, Lin Shan-Shan, Ji Xiu-Juan, Guo Li-Min. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47(3):193-9.
<https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
10. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2128-2130.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.040>
11. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109(5):531-538.
<https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
12. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91-95.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-1720.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
14. Guan WJ, Liang WH, Zhao 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.
<https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
15. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020:e3319.
<https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
16. Fadini G, Morieri M, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J End Invest* 2020;43(6):867-869.
<https://doi.org/10.1007/s40618-020-01236-2>
17. Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA* 2017;317(24):2515.
<https://doi.org/10.1001/jama.2017.7596>
18. Dunn E, Grant P. Type 2 diabetes: an atherothrombotic syndrome. *Current Molecular Medicine* 2005;5(3):323-332.
<https://doi.org/10.2174/1566524053766059>
19. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020:e201017.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
20. Shang L, Shao M, Guo Q, Shi J, Zhao Y, Xiaokereti J et al. Diabetes mellitus is associated with severe infection and mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res* 2020;51(7):700-709.
<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.07.005>
21. Caballero AE, Ceriello A, Misra A, Aschner P, McDonnell ME, Hassanein M, Ji L, Mbanya JC, Fonseca VA. COVID-19 in people living with diabetes: An international consensus. *J Diabetes Complications* 2020;34(9):107671.
22. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91-5.

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>

23. World Health Organisation. Covid-19 week <https://www.euro.who.int/en/healthtopics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/weekly-surveillance-report>
24. Tadic M, Cuspidi C, Sala C. COVID-19 and diabetes: is there enough evidence? *J Clin Hypertension* 2020;22(6):943-948. <https://doi.org/10.1111/jch.13912>

**DIABETES AND COVID – SARS – 2 INFECTION.
WHAT WE HAVE LEARNED DURING THE FIRST
YEAR OF PANDEMIA?**

K. Antanavičiūtė, R. Šarkūnaitė

Keywords: SARS – CoV – 2, Covid – 19, Covid disease, Diabetes, Prevalence, Outcomes.

Summary

The aim of this study was to analyse and summarise evidence based data about the common Diabetes mellitus (DM) and Covid disease pathogenesis, DM prevalence in Covid – 19 patients po-

pulation and DM impact for this disease outcomes. In this review we presented summarised data from 20 studies, published in 2020 – 2021. According to our findings the main pathogenetic pathway between DM and Covid disease is related with constant hyperglycaemia and cytokines hypersecretion, which lead to endothelial dysfunction and hypercoagulation. DM prevalence in Covid patients was found between 7,4% and 33% and was found statistically significant more prevalent in severe Covid patients: patients with necessary mechanical ventilation or admission to an intensive care unit.

Correspondence to: kamile.antanaviciute@gmail.com

Gauta 2021-05-10