

# COVID-19 a diabetes mellitus – základné informácie a vzťahy

## COVID-19

„Koronavírus 2 spôsobujúci ťažký akútne respiračný syndróm“ (SARS-CoV-2) dočasne označovaný aj ako „nový koronavírus“ spôsobujúci respiračné ochorenie COVID-19 (COroNaVirus Disease), bol prvýkrát zaznamenaný v čínskom Wu-chane v decembri 2019 (Verity a kol., 2020). SARS-CoV-2 patrí do čeľade *Coronaviridae*, rod *Betacoronavirus* (Lvov a Alkhovsky, 2020). Ide o vírus obalený lipidovou dvojvrstvou, ktorého genóm pozostáva z nesegmentovanej pozitívne orientovanej jednoreťazcovej RNA (ssRNA) s dĺžkou asi 30 kb. Koronavírusy majú vysokú frekvenciu prípadov rekombinácie genómu, čo vedie k nepredvídateľným zmenám virulencie v dôsledku vysokej genetickej diverzity (Srivastava a kol., 2021).

Predpokladá sa, že SARS-CoV-2 pochádza zo zoonotického zdroja (Zhu a kol., 2020). Je vysoko nakažlivý, k prenosu dochádza predovšetkým prostredníctvom kvapôčkovej infekcie formou aerosólov pri priamom kontakte s nakazenou osobou (Wu a McGoogan, 2020).

V ľudských bunkách je hlavným receptorom pre vstup SARS-CoV-2 do bunky angiotenzín konvertujúci enzým 2 – ACE2 (obr. 1). Tento enzým je silne exprimovaným membránovým proteínom v pľúcnych alveolárnych bunkách, ale aj v mnohých iných tkanivách. ACE2 je komponentom zapojeným v procese maturácie angiotenzínu II. Pri infekcii SARS-CoV-2 dochádza k zníženiu expresie membránového proteínu ACE2, čo

vedie k nerovnováhe medzi angiotenzínom II a jeho metabolitom, teda angiotenzínom-(1-7). Nízka expresia ACE2 môže zároveň viesť k hypertenzii, chronickému srdcovému zlyhaniu a poškodeniu pľúc (Tikellis a Thomas, 2012). Preto sa zdá, že ACE2 pôsobí ako ochranný faktor, pričom infekcia SARS-CoV-2 môže spôsobiť nerovnováhu medzi hladinou angiotenzín II/angiotenzín-(1-7), a viesť tak k zápalu a hypoxii (Sodhi a kol., 2018). Výsledky niektorých štúdií naznačujú, že spolu s veľkou expresiou ACE2 klesá (Xudong a kol., 2006). Z týchto faktov by sa dalo odvodiť, že zvýšená koncentrácia ACE2 na pneumocytoch u detskej populácie je protektívnym faktorom, ktorý bráni vážnemu priebehu infekcie SARS-CoV-2.

Rýchle globálne šírenie vírusu viedlo Svetovú zdravotnícku organizáciu (WHO) k vyhláseniu choroby COVID-19 za pandémie dňa 11. 3. 2020 (WHO, 2020). K dňu 30. 9. 2021 bolo celkovo hlásených 219 456 675 celosvetovo potvrdených prípadov ochorenia COVID-19 vrátane 4 547 782 úmrtí. Celosvetovo zomrelo približne 2,07 % pacientov z hlásených prípadov COVID-19 [1].

Klinické prejavy COVID-19 sú rôznorodé. Zatiaľ čo väčšina prípadov má mierne symptómy, časť prípadov prechádza do závažného ochorenia, ktoré vedie k syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS), syndrómu viacnásobnej orgánovej dysfunkcie (MODS) a smrti. (Wu a McGoogan, 2020). Dva ďalšie koronavírusy, SARS-CoV a MERS-CoV, v minulosti spôsobili u ľudí

**VYPRACOVALI**  
*Nikola Nyaríova,<sup>1</sup>*  
*Dominik Kodada,<sup>1</sup>*  
*Gabriel Minárik,<sup>2</sup>*  
*Vanda Repiská<sup>1</sup>*

podobne závažné respiračné symptómy, zatiaľ čo iné koronavírusy spôsobujú iba symptómy bežného nachladnutia (Su a kol., 2016).

## RIZIKOVÉ FAKTORY

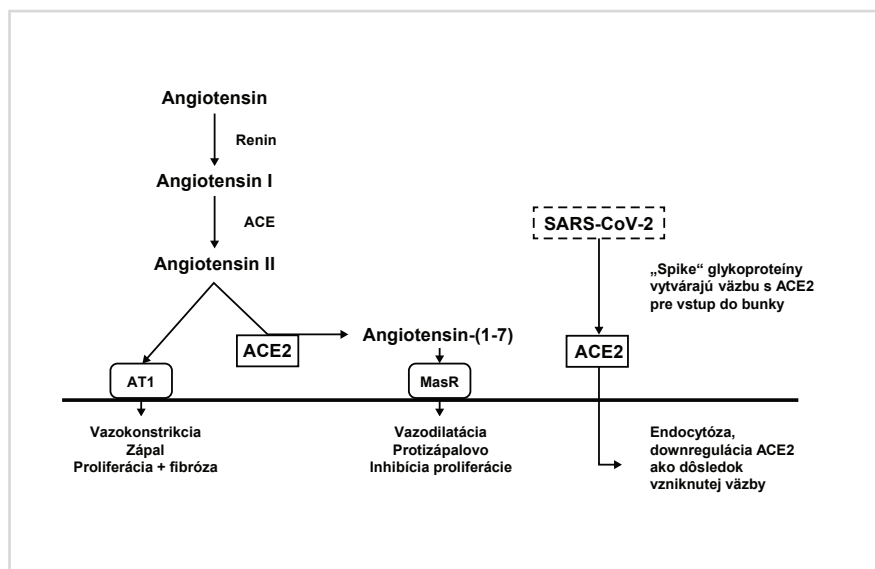
Naše chápanie patofyziológie prejavov choroby sa zlepšilo, ale dôvod, prečo je vývoj u niektorých pacientov závažnejší, je stále neznámy. Mnoho štúdií však preukázalo, že život ohrozujúce a kritické prípady COVID-19 sa vyskytujú najmä u pacientov pokročilého veku alebo u osôb s pridruženými ochoreniami. Metaanalýza vykonaná na 53 000 infikovaných pacientoch vo Wu-chane ukázala, že ako rizikové faktory pre závažnosť priebehu COVID-19 sa javia najmä vyšší vek, mužské pohlavie, fajčenie a akákoľvek komorbidita, ako hypertenzia, diabetes mellitus (DM), kardiovaskulárne ochorenie (CVD), cerebrovaskulárne ochorenie, chronická obštrukčná bronchopulmonálna choroba (COPD) a chronické ochorenie obličiek (CKD). Výskyt týchto komorbidít bol dvojnásobne vyšší v prípadoch závažných priebehov (54,9 %) ako v prípade nezávažných priebehov ochorenia (27,6 %) (Zhao a kol., 2020).

## DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus je nehomogénna skupina chronických metabolických ochorení spojených so zvýšenou hladinou glukózy v krvi, ktorá je zapríčinená poruchou sekrécie alebo účinku inzulínu. Zahŕňa viaceré podtypy, pričom najrozšírenejšími sú diabetes typu 1 (T1D) a diabetes typu 2 (T2D).

<sup>1</sup> Komenského univerzita v Bratislave, Lekárska fakulta, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, Bratislava.

<sup>2</sup> Medirex Group Academy n. o., Novozámocká 67, Nitra.



**Obr. 1:** ACE2 a jeho úloha v systéme renín-angiotenzín a infekcii SARS-CoV-2. ACE2 je prítomný v bunkových membránach a umožňuje vstup SARS-CoV-2 do bunky prostredníctvom jeho väzby so „spike“ glykoproteínmi vírusu. Obsadenie receptora vedie k zníženiu regulácie ACE2, ktorá je potrebná pre štiepenie angiotenzínu II na angiotenzín-(1-7), ktorý má protizápalové a vazoprotektívne účinky. Angiotenzín konvertujúci enzým (ACE), inhibitor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI), angiotenzín konvertujúci enzým 2 (ACE2), AT1 receptor angiotenzínu II typ 1 (AT1), Mas receptor (MasR).

Upravené podľa Fleming a kol., 2021.

T1D je charakterizovaná autoimunitnou deštrukciou pankreatických  $\beta$ -buniek produkujúcich inzulín, zatiaľ čo T2D je výsledkom kombinácie sekrečného defektu  $\beta$ -buniek a inzulínovej rezistencie (American Diabetes Association, 2021). Zastúpenie diabetických pacientov v populácii je vysoké, a to konkrétne s celkovou prevenciou 9,3 % a 463 miliónmi ľudí trpiacich touto chorobou na celom svete. Diabetes je často sprevádzaný rôznymi pridruženými ochoreniami a dlhodobými komplikáciami vrátane obezity, hypertenzie, vaskulopatie, prozápalového a hyperkoagulačného stavu a CVD (Iglay a kol., 2016).

### DIABETES AKO KOMORBITIDA OCHORENIA COVID-19

V prípade SARS-CoV-2 klinické správy z celého sveta zistili, že diabetes mellitus je jednou z najbežnejších sprievodných chorôb prítomných u pacientov s COVID-19, pričom diabetici majú často závažný priebeh ochorenia. Jedna z prvotných COVID-19 štúdií z USA bola zameraná na hospitalizovaných pacientov s COVID-19, pričom bolo zistené, že diabetes mellitus bol po hypertenzii (56,6 %) a obezite (41,7 %) tretou najčastejšou komorbiditou (33,8 %) pacientov (Richardson a kol., 2020).

Vzťah medzi COVID-19 a diabetes mellitus je komplikovaný a obojsmerný. Diabetes a súvisiace komorbidity zvyšujú riziko závažnejšieho priebehu COVID-19 a zvýšenie úmrtnosti (Barron a kol., 2020). Je známe, že pacienti s diabetom majú zvýšené riziko infekcií, ktoré je okrem iných účinkov čiastočne pripisované hyperglykémii spôsobujúcej imunitnú dysfunkciu (Critchley a kol., 2018). Na druhej strane závažná infekcia SARS-CoV-2 a s ňou spojená hyperinflammácia prispievajú k hyperglykémii prostredníctvom nepriameho negatívneho účinku na cieľové tkanivá inzulínu a potenciálneho priameho negatívneho účinku na pankreatické  $\beta$ -bunky (Yang, et al., 2010). Výsledná hyperglykémia môže naopak zhoršiť prognózu COVID-19 (Bode, et al., 2020).

### DIABETES AKO KONZEVENCIA OCHORENIA COVID-19

Zaujímavým fenoménom pozorovaným počas pandémie SARS-CoV-2 je zvyšujúce sa percento pacientov hospitalizovaných s COVID-19, u ktorých bol diagnostikovaný novovzniknutý diabetes (Li a kol., 2020). Glukózová dysregulácia zistená u pacientov infikovaných SARS-CoV-2 môže byť výsledkom niekoľkých mechanizmov.

Jedným z nich môže byť hyperinflammácia a cytokínová búrka prítomná u niektorých pacientov s ťažkým priebehom COVID-19, ktorá môže mať zásadný vplyv na inzulínovú rezistenciu (Šestan a kol., 2018). WHO navyše odporúča podávať pacientom s ťažkým alebo kritickým ochorením COVID-19 vysoké dávky steroidov, pretože to výrazne znižuje riziko úmrtnosti [2]. Je známe, že liečba steroidmi zvyšuje periférnu inzulínovú rezistenciu, čo vyvoláva hyperglykémii (Ferris a Kahn, 2012). Ďalším fenoménom, ktorý by mohol hrať svoju rolu, je stresová hyperglykémia. Pri akútnych ochoreniach sa kortizol, epinefrín a glukagón uvoľňujú ako stresová reakcia stimulujúca glukoneogézu v pečeni, čo spôsobuje prechodnú hyperglykémii (Mifsud a kol., 2018). Hyperglykémia vyplývajúca z týchto procesov pravdepodobne vedie ku glukózovej toxicite  $\beta$ -buniek, čím sa ďalej znižuje sekrečná funkcia inzulínu. Navyše, vysoké dávky steroidov a zápalové cytokíny môžu zhoršiť sekreciu inzulínu (Petersons a kol., 2013). Tieto mechanizmy môžu jednotlivo alebo spoločne spôsobiť alebo zhoršiť dysreguláciu glukózy u pacientov s COVID-19.

### DOTERAZ PUBLIKOVANÉ ZÁVERY A VYHLÁSENIA

- Ľudia s cukrovkou majú zvýšené riziko chorobnosti a úmrtnosti na COVID-19.
- U osôb s diabetom je pri prijatí do nemocnice potrebné vyhodnotiť závažnosť ochorenia a prítomnosť komplikácií diabetu.
- Je životne dôležité, aby boli ľudia s nediagnostikovaným diabetom identifikovaní v prípade, ak majú závažný priebeh ochorenia COVID-19.
- Pre optimalizáciu manažmentu COVID-19 u ľudí s cukrovkou počas hospitalizácie je potrebný ďalší výskum. (Fleming a kol., 2021)

### POĎAKOVANIE

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Závažné civilizačné ochorenia a COVID-19, kód ITMS: 313011AVH7, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

## Literatúra

1. American Diabetes A. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. (2021). *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
2. Barron E, Bakhai C, Kar P, et. al Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. (2020). *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)
3. Bode B, Garrett V, Messler J, et. al Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. (2020). *Journal of Diabetes Science and Technology*. <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
4. Critchley JA, Carey IM, Harris T, et. al Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. (2018). *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc18-0287>
5. Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: Make no bones about it. (2012). In *Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/JCI66180>
6. Fleming N, Sacks LJ, Pham CT, et. al An overview of COVID-19 in people with diabetes: Pathophysiology and considerations in the inpatient setting. (2021). In *Diabetic Medicine*. <https://doi.org/10.1111/dme.14509>
7. Iglay K, Hannachi H, Howie PJ, et. al Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. (2016). *Current Medical Research and Opinion*. <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1168291>
8. Li H, Tian S, Chen T, et. al Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. (2020). *Diabetes, Obesity and Metabolism*. <https://doi.org/10.1111/dom.14099>
9. Lvov DK, Alkhovsky SV. Source of the COVID-19 pandemic: Ecology and genetics of coronaviruses (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (subgenus Sarbecovirus), and MERS-CoV (subgenus Merbecovirus). (2020). *Voprosy Virusologii*. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-2-62-70>
10. Mifsud S, Schembri EL, Gruppeta M. Stress-induced hyperglycaemia. (2018). In *British Journal of Hospital Medicine*. <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.11.634>
11. Petersons CJ, Mangelsdorf BL, Jenkins AB., et al. Effects of low-dose prednisolone on hepatic and peripheral insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal adiposity in patients with inflammatory rheumatologic disease. (2013). *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc12-2617>
12. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford, et. al Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. (2020). *JAMA - Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
13. Šestan M, Marinović S, Kavazović I, et. al Virus-Induced Interferon- $\gamma$  Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. (2018). *Immunity*. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.05.005>
14. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. (2018). *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00498.2016>
15. Srivastava S, Banu S, Singh P, et. al . SARS-CoV-2 genomics: An Indian perspective on sequencing viral variants. (2021). In *Journal of Biosciences*. <https://doi.org/10.1007/s12038-021-00145-7>
16. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. 2016. In *Trends in Microbiology*. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
17. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. (2012). In *International Journal of Peptides*. <https://doi.org/10.1155/2012/256294>
18. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. (2020). *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
19. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 - World Health Organization. (2020). *World Health Organization*.
20. 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. (2020). In *JAMA - Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
21. Xudong X, Junzhu C, Xingxiang W, et al. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung (2006). *Life Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.038>
22. Yang JK, Lin SS, JiXJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. (2010). *Acta Diabetologica*. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
23. Zhao X, Zhang B, Li P, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. (2020). *MedRxiv*.
24. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. (2020). *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>

## Iné zdroje

- [1] <https://www.worldometers.info/coronavirus/>, dáta z 30. 9. 2021
- [2] <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>, dáta z 30. 9. 2021