

SLADKORNA BOLEZEN IN COVID-19: SINDEMIJA ALI LE MEDSEBOJNA OPAZOVALCA

DIABETES AND COVID-19: SYNDEMIC OR JUST CASUAL BYSTANDERS

AVTORJA / AUTHORS:

Špela Volčanšek, dr. med.¹

doc. dr. Miodrag Janić, dr. med.^{1,2}

¹ Klinični oddelek za endokrinologijo,
diabetes in presnovne bolezni,
Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

² Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: spela.volcansek@kclj.si

1 UVOD

Koronavirusna bolezen 19 (covid-19), ki jo povzroča novi koronavirus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syn-*

POVZETEK

Dvosmerno povezavo med sladkorno boleznijo (SB) in koronavirusno boleznijo 19 (covid-19) nadgrajujejo še družbeno-okoljski dejavniki. O SB dosledno poročajo kot o pomembnem dejavniku tveganja za hujši potek covid-19 s pogostejšimi hospitalizacijami, sprejemi v enoto intenzivne terapije, mehansko ventilacijo in povečano smrtnostjo. Hkrati SARS-CoV-2 povzroči številne spremembe presnove glukoze, ki zapletejo znano sladkorno bolezen ali povzročijo nove pojavne oblike hiperglikemije. Glukokortikoidi so glavni steber zdravljenja covidne pljučnice, sočasno pa pogosto vodijo v hiperglikemijo. Nekateri antihyperglikemiki obetajo boljše izhode covid-19 zaradi svojega protivnetnega delovanja. Dokazali so učinkovit imunološki odziv na cepljenje pri osebah s SB z dobro urejeno glikemijo. Normalizacija hiperglikemije med obravnavo covid-19 zmanjša sproščanja vnetnih citokinov in zmanjša sposobnost vezave virusa na angiotenzinsko konvertazo 2 (ACE2), kar lahko izboljša prognozo covid-19. Za uspešen spopad s covid-19 je za posameznika in družbo bistveno razumevanje sindemičnega prepleta covid-19 s kroničnimi boleznimi, ki so najpomembnejši dejavniki tveganja.

KLJUČNE BESEDE:

antihyperglikemična zdravila, cepljenje, covid-19, imunometabolizem, sladkorna bolezen

ABSTRACT

The bidirectional link between diabetes and coronavirus disease 19 (covid-19) is further driven and perpetuated by socio-environmental factors. Diabetes has been consistently reported as an important risk factor for severe covid-19, leading to more frequent hospitalisations and greater risk for intensive care admission, mechanical ventilation and associated mortality. SARS-CoV-2 causes several disturbances in glucose metabolism that complicate pre-existing diabetes or manifest as new onset hyperglycaemia. Treatment of covid-19 pneumonia with glucocorticoids often induces hyperglycaemia, while some antihyperglycemics could lead to better covid-19 outcomes due to their anti-inflammatory activity. Vaccination is effective in diabetics with well-controlled glycaemia. Normalization of hyper-



glycaemia during covid-19 results in decreased levels of inflammatory cytokines and reduced viral ability to bind angiotensin convertase 2 (ACE2), which may improve prognosis. Understanding the syndemic intertwining between covid-19 and chronic diseases (i.e. the most important risk factors), is essential for the successful battle against covid-19 in both, individual and society.

KEY WORDS:

antihyperglycemic medications, vaccination, covid-19, immunometabolism, diabetes

drome coronavirus 2), je zaradi svojih pandemičnih razsežnosti preusmerila pozornost razvitega sveta s kroničnih nenalezljivih na nalezljive bolezni. Čeprav lahko poteka povsem brezsimptomno, pri približno 15 % znanih okužb napreduje v eno od hujših oblik, pri čemer pljučnica kot primarni zaplet pogosto zahteva hospitalizacijo. V 4 do 7 % znanih primerov ima kritičen potek, ki zahteva intenzivno nego in terapijo (1). Vzroki za spekter razlik v resnosti poteka covid-19 med posamezniki in populacijami ter zlasti, zakaj bolezen bolj prizadene starejše prebivalstvo in tiste z znanimi kroničnimi boleznimi, so plod mnogih raziskav. Sladkorna bolezen (SB) je ena najpomembnejših osnovnih bolezni, ki poslabša potek in izhode covid-19 (2). Približno 50 % hospitaliziranih bolnikov, ki so umrli zaradi covid-19, neodvisno od starosti, je imelo SB. Hkrati umre kar vsak peti bolnik s covidom-19 in sočasno SB (3). Splošna umrljivost znaša približno 2 %, za Slovenijo je za splošno populacijo znan podatek o smrtnosti 4,53 na 1000 obolelih (4–7).

Raziskovalci kolizijo problematike kroničnih nenalezljivih bolezni z epidemijo simptomatskih okužb s SARS-CoV-2 označujejo s pojmom sindemija (8). Kopičijo se raziskave, ki so vključevale prebivalce Slovenije in nudijo vpogled v lokalne lastnosti sindemije SB in covid-19 (7, 9). Presejalna in preventivna dejavnost se je ustavila, zagotovljeni so bili samo določeni segmenti ambulantne obravnave (10). Skladno s podatki iz drugih držav so se v Sloveniji v času pandemije dokazano spremenile prehranjevalne navade, zelo verjetno pa so se spremenile tudi življenjske navade, vključno s količino telesne dejavnosti (11).

Naštete posledice in interakcije potrjujejo tudi lokalno sindemično prepletanje SB in covid-19 z družbeno-okoljskega vidika (slika 1). Drugi dejavniki, ki prispevajo k hujšemu poteku covid-19 pri bolnikih s SB, vključujejo soobstoj debelosti, endotelijsko vnetje, ki ga povzroča

okužba SARS-CoV-2, ki poslabša endotelijsko disfunkcijo, in hiperkoagulabilnost v sklopu okužbe, ki poveča nagnjenost k trombozi (12).

Pričujoči prispevek bo natančneje opredelil predvsem biološke dejavnike, ki so svojstveni za oba tipa SB in med katere prištevamo akutno ali kronično hiperglikemijo ter modulacijo izražanja angiotenzinske konvertaze 2 (ACE2) v pljučih bolnikov s SB.

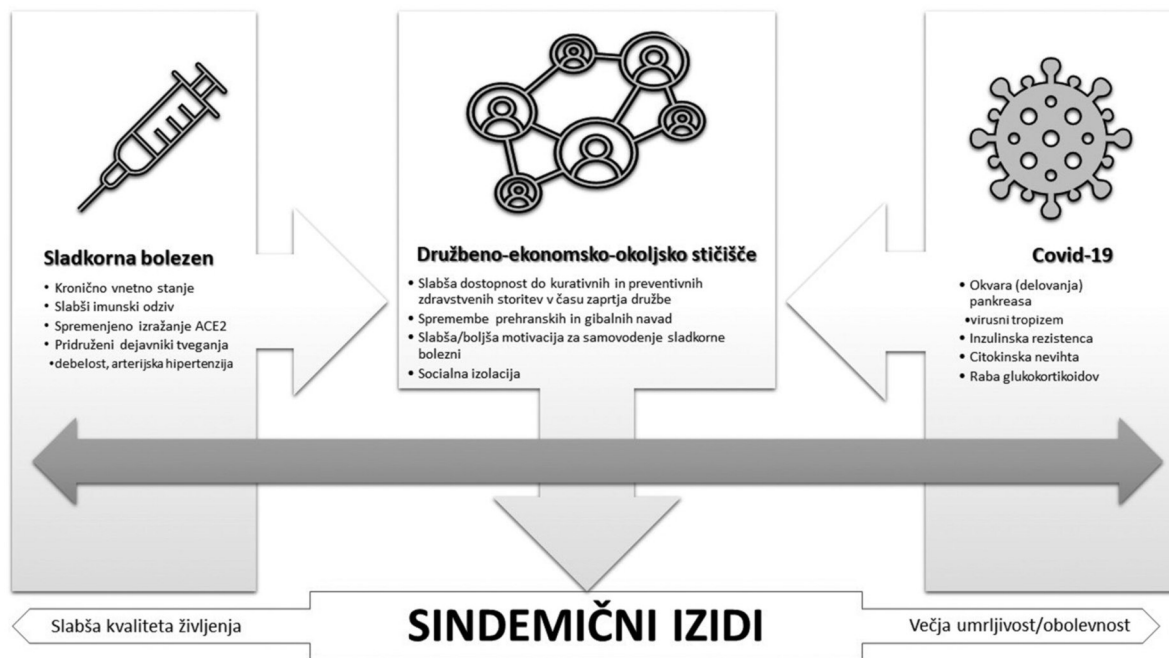
2 KAKO SLADKORNA BOLEZEN VPLIVA NA POTEK COVIDA-19?

2.1 V ŠTEVILKAH

Dokazali so, da imajo osebe s SB tipa 1 in tipa 2 večjo verjetnost za hujši potek bolezni zaradi okužbe s SARS-CoV-2 v primerjavi z osebami brez SB (4–6). Bolniki s SB tipa 1 in SB tipa 2 so imeli podobni relativni razmerji obetov za hospitalizacijo (3,90 za SB tipa 1 oz. 3,36 za SB tipa 2), resnost bolezni (3,35 za SB tipa 1 oz. 3,42 za SB tipa 2) in bolnišnično umrljivost (3,51 za SB tipa 1 oz. 2,02 za SB tipa 2). V populacijski raziskavi na Škotskem se je povečalo tveganje za smrt zaradi covid-19 za oba tipa SB (razmerje obetov 2,4 s SB tipa 1 proti 1,4 s SB tipa 2) (4–6). Višje število smrti oseb s SB tipa 1 in tipa 2 na začetku pandemije covid-19 so natančneje opredelili v Angliji, kjer povečana umrljivost ni bila povezana le s srčno-žilnimi in ledvičnimi zapleti SB, temveč neodvisno tudi z nadzorom

ALI STE VEDELI?

- Za prognozo oseb s sladkorno boleznijo in covidom-19 je bistvena urejenost sladkorne bolezni pred in med okužbo; prognostično neugodna je zlasti hiperglikemija ob sprejemu v bolnišnico.
- Povišana koncentracija glukoze je vpletena v vse glavne korake življenjskega cikla virusa SARS-CoV-2.
- Virus SARS-CoV-2 izkazuje tropizem za eksokrine in endokrine celice trebušne slinavke.
- Domnevno lahko nekatera zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (kot je metformin) zaradi svojih protivnetnih učinkov vplivajo na potek bolezni covid-19, s tem da zmanjšajo infektivnost SARS-CoV-2 z modulacijo izražanja ACE2.



Slika 1: Sindemija sladkorne bolezni in covid-19 ter družbeno-okoljski dejavniki, ki spodbujajo interakcije in poslabšajo izide bolezni.
 Figure 1: Diabetes and covid-19 syndemic and socio-environmental factors that promote interactions and worsen disease outcomes.

glikemije in indeksom telesne mase (ITM). Povezava med ITM in umrljivostjo zaradi covid-19 je imela značilno razporeditev v obliki črke U. S povečano umrljivostjo zaradi covid-19 pri SB tipa 1 in tipa 2 so izraziteje povezani še moški spol, višja starost, ledvična okvara, predhodna možganska kap, srčno popuščanje in socialno-ekonomsko pomanjkanje (13–15).

Za prognozo oseb s SB je bistvenega pomena metabolna urejenost, saj so višje ravni glukoze v krvi pred in med covidom-19 povezane s slabšimi izidi. Slab nadzor glikemije z ravnmi HbA1c, višjimi od 7,6 % (59 mmol/mol), je močno povezan z večjo stopnjo umrljivosti (razmerje tveganj 2,23 pri SB tipa 1 in 1,61 pri SB tipa 2) (5, 16). Poleg tega se je izkazalo, da je zlasti hiperglikemija ob sprejemu v bolnišnico slab prognostični dejavnik, kar kaže, da ima lahko hiperglikemija v zelo zgodnji fazi bolezni posebno vlogo. Glukoza na tešče je bila najboljši napovednik kritičnega poteka covid-19. Nediagnosticirana SB tipa 2 (razmerje obovetov 5,76) in prediabetes (razmerje obovetov 4,15) sta povečala tveganje za hud potek covid-19. Prav tako je bila novo nastala oz. novoodkrita hiperglikemija v bolnišnici znaniška kritičnega poteka covid-19 (17).

Glede na podatke Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) smo v Sloveniji v letu 2020 beležili porast števila umrlih zaradi SB kot osnovnega vzroka smrti (9), kar bi

lahko odražalo že opisane populacijske trende iz tujine, kjer so beležili povečano umrljivost bolnikov s SB obeh tipov na račun covid-19 (14). Več kot četrtnina umrlih zaradi covid-19 je v letu pred smrtjo prejela zdravljenje za zdravljenje SB. Med mlajšimi umrlimi zaradi covid-19 je bil delež prejemnikov zdravljenja za zdravljenje SB bistveno višji od njene prevalence v isti starostni skupini. Najvišji delež je znašal 43 % v starostni skupini med 70 in 74 let. (9).

2.2 PATOFIZIOLOGIJA

Hiperglikemija in odpornost na inzulin povzročata imunske okvare, kot so okvara delovanja monocitov/makrofagov in nevtrofilcev, zmanjšana proliferacija limfocitov, pomanjkljiva predstavitev antigenov in disfunkcija komplementa (18). Poleg tega so odzivi celic B in T pri debelih osebah s SB neustrezni. Ni izključeno, da je humoralni imunski odziv pri covidu-19 pri osebah s SB tipa 2 nezadosten in so zato le-te izpostavljene velikemu tveganju ponovne okužbe s SARS-CoV-2 (19).

Te spremembe lahko delno pojasnijo morebitni neuspeh cepiv pri osebah z debelostjo oz. SB tipa 2 (20). Okvarjena prirojena/pridobljena imunost je posledica povečane proizvodnje več provnetnih citokinov in kemokinov, kot so dejavnik tumorske nekroze α (TNF- α), interlevkini (IL) 6, IL-

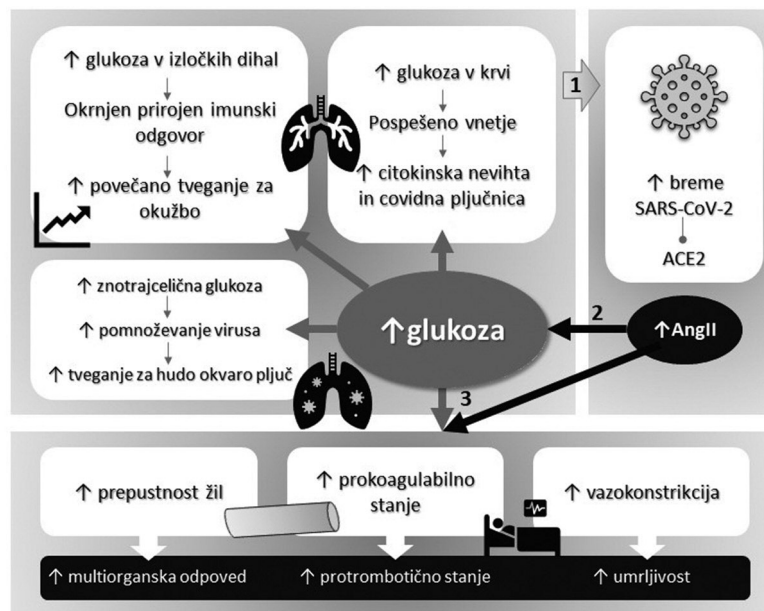
1 β , IL-12, IL-18, interferon (IFN) γ in RANTES (*Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted*) (21).

Kronično tleče vnetje, značilno za SB, lahko pospeši citokinsko nevihto, ki jo povzroči okužba s SARS-CoV-2. V prid tej hipotezi govorijo domneve, da so ravni IL-6, C reaktivnega proteina (CRP) in D-dimera višje pri bolnikih s covidno pljučnico, ki imajo znano SB. IL-6 je sicer povezan s presnovnimi motnjami in srčno-žilnimi zapleti, zato lahko antagonist IL-6 tocilizumab, med drugimi, pri osebah s SB izboljša klinični potek covidne pljučnice (22, 23).

Tako epidemiološke kot mehanistične raziskave vztrajno opozarjajo, da je hiperglikemija ključni dejavnik pri napredovanju covid-19 (13, 16). Povišana koncentracija glukoze je vpletena v vse glavne korake življenjskega cikla virusa in napredovanje bolezni (24). Povišane vrednosti glukoze zagotavljajo idealne pogoje, da se virus izogne in oslabi prvo raven imunskega obrambnega sistema v pljučih, pridobi dostop do globokih alveolarnih celic, se veže

na ACE2, kar povzroči vnetni odziv pljuč. Ob vstopu v pljučne celice se pospeši razmnoževanje virusa v celicah in celična smrt. Proženje pljučnega vnetnega odziva, ki preplavi že tako oslavljen prirojeni imunski sistem, sproži plaz sistemskih okužb, vnetij in poškodb celic, citokinske nevihte in trombotičnih dogodkov (24). Medsebojne povezave med hiperglikemijo in okužbo s SARS-CoV-2 prikazuje slika 2.

Za povezavo virusa z ACE2 je potrebna s hiperglikemijo povzročena glikozilacija. Domnevajo, da aberantno glikozilirani ACE2 v tkivu pri nenadzorovani hiperglikemiji olajša celični vdor SARS-CoV-2. Prav tako je verjetno, da je količina glikoziliranega ACE2, in ne samo njegova količina, odgovorna za vezavo in fuzijo virusa. Dobro pa je znano, da je proces glikozilacije sprva reverzibilen (25). Posledično hitra normalizacija hiperglikemije med covidom-19 omogoči zmanjšanje sproščanja vnetnih citokinov in manjšo sposobnost vezave virusa na ACE2, kar dosledno pomaga pri izboljšanju prognoze pri okužbi s SARS-CoV2 (25).



Slika 2: Medsebojne povezave med hiperglikemijo in okužbo s SARS-CoV-2. Povišane vrednosti glukoze zagotavljajo idealne pogoje za virus, da oslabi imunsko obrambo v pljučih in se veže na ACE2, kar povzroči vnetni odziv pljuč. Visoko virusno breme je povezano z višjo koncentracijo AngII. Kombinacija hiperglikemije in prekomerne proizvodnje angiotenzina 2 (AngII) vodi do zapletov covid-19, kot so več-organska odpoved in trombotični dogodki. Povzeto po (24).

Figure 2: Interactions between hyperglycaemia and SARS-CoV-2 infection. Elevated glucose levels provide ideal conditions for the virus to weaken the immune defences in the lungs and bind to the ACE2, causing an inflammatory response in the lungs. The subsequent high viral load correlates with increased concentration of angiotensin 2 (AngII). Finally, the combination of high blood glucose and overproduction of AngII leads to the phenomenon involved in the complications observed in severe cases such as multi-organ failures and thrombotic events. Adapted from (24).

2.3 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI IN COVIDA-19

Okužba s SARS-CoV-2 poslabša presnovo glukoze zaradi razvoja citokinske nevihte, spremembe izražanja ACE2 in neposredne poškodbe β -celic trebušne slinavke tako pri osebah s SB kot ostalih. V času okužbe je večinoma (predvsem pri hospitaliziranih bolnikih) priporočljivo zdravljenje z inzulinom, ki je primernejše od drugih farmakoterapij zaradi majhnega tveganja za nenadzorovano hiperglikemijo in diabetično ketoacidozo. Domnevno lahko nekatera zdravila zaradi svojih protivnetnih učinkov (kot so metformin, zaviralci natrij-glukoznega koprenašalnega sistema 2 (SGLT-2) in zaviralci dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1) ter inzulinska terapija) vplivajo na potek bolezni covid-19, s tem da zmanjšajo infektivnost SARS-CoV-2 z modulacijo izražanja ACE2. Vendar zaenkrat ni dovolj prepričljivih dokazov, ki bi podprli ta stališča (22, 26, 27).

Raziskava, ki je vključevala preko 2 milijona oseb s SB tipa 2 in v opazovanem obdobju pribeležila 13.479 (0,5 %) smrti, povezanih s covidom-19, je najprepričljivejše zmanjšanje tveganja za smrt pokazala za metformin (razmerje tveganj 0,77; 95% interval zaupanja (IZ) 0,73–0,81), medtem ko je bilo tveganje ob zdravljenju z inzulinom povišano, in sicer na 1,42 (IZ 1,35–1,49) (26). Slednje verjetno lahko razložimo v kontekstu, da so bili bolniki, zdravljeni z inzulinom, večinoma hospitalizirani, kar govori v prid hudemu ali kritičnemu poteku bolezni, kjer pa vemo, da je bila tudi smrtnost največja.

V nadaljevanju sledijo predvsem varnostni napotki za prejetje posameznih skupin antihiperglikemičnih zdravil ob prebolevanju covid-19 doma.

2.3.1 Metformin

Večina bolnikov, ki preboleva okužbo doma, lahko zdravljenje z metforminom nadaljuje. Laktacidoza se pojavi pogosteje ob dehidraciji, zato svetujemo prenehanje jemanja metformina v času resnejše okužbe, še posebej s pridruženim bruhanjem in drisko (2).

2.3.2 Sulfonilsečnine

Večina bolnikov, ki preboleva okužbo doma, lahko zdravljenje s temi zdravili nadaljuje. Pozornost je predvsem potrebna pri osebah, ki so neješčje; zaradi nevarnosti hipoglikemije naj prehodno opustijo zdravila iz te skupine (2).

2.3.3 Zaviralci DPP-4

Ta zdravila so na splošno dobro prenosljiva in varna ter je z njimi moč nadaljevati v času vseh oblik okužbe s SARS-CoV-2 (2).

2.3.4 Zaviralci SGLT-2

Znano je, da lahko zdravila iz te skupine, v sicer majhnem deležu, povečajo tveganje za dehidracijo in diabetično ketoacidozo (28). Posledično je med vsako akutno boleznijo potrebno pozorno spremljati ledvično delovanje zaradi velikega tveganja za akutno ledvično okvaro. Ketoacidoza se pojavi pogosteje, če so bolniki dehidrirani, zato bolnikom svetujemo prenehanje jemanja zaviralcev SGLT-2 v času resnejše okužbe, še posebej s pridruženima bruhanjem in drisko (2).

2.3.5 Agonisti receptorjev GLP-1

Z agonisti receptorjev GLP-1 je med akutno okužbo moč nadaljevati. Pozornost je predvsem potrebna pri slabšanju bolezni s hipoperfuzijo podkožja, ker je lahko njihov učinek pomembno zmanjšan. V zadnjem času večinoma uporabljamo enotedenske oblike agonistov receptorjev GLP-1; po njihovi ukinitvi je potrebno biti pozoren na pomembne postopne poraste krvnega sladkorja, ob izzvenevanju učinka, predvsem v bolnišnici (2).

2.3.6 Inzulinska terapija

Inzulin je zdravilo izbire pri hospitaliziranih bolnikih s covidom-19 s hiperglikemijo. Odmerjamo ga po bazalno-bolusnem režimu z dodatnimi korekcijskimi odmerki, pri kritično bolnih pa preidemo na neprekinjeno intravensko infuzijo inzulina. Ciljni razpon glukoze 7,8–10,0 mmol/L je priporočljiv za kritično in nekritično bolne bolnike (2).

Zdravljenja z inzulinom med okužbo, zdravljenoma doma, ne smemo prekiniti, še posebej, če obstaja možnost, da gre za osebo s SB tipa 1. Spodbujati je potrebno redno samokontrolo glukoze v krvi vsake 2 do 4 ure oz. neprekinjeno spremljanje glukoze v medcelični. Terapevtske cilje prilagodimo v skladu z vrsto sladkorne bolezni, spremljajočimi boleznimi in trenutnim zdravstvenim stanjem bolnika (2).

3 KAKO COVID-19 VPLIVA NA SLADKORNO BOLEZEN?

3.1 NOVONASTALA SLADKORNA BOLEZEN PRI BOLNIKI S COVIDOM-19

Med SB in okužbo s SARS-CoV-2 je dvosmeren odnos. Pri bolnikih s covidom-19 so opisali primere novonastale sladkorne bolezni in akutnih presnovnih zapletov že znane sladkorne bolezni.

Vloga virusne okužbe pri novonastali hiperglikemiji je že znan koncept, saj sproženje sladkorne bolezni tipa 1 pripisujemo okužbam z več različnimi virusi (29). Okužba s SARS-CoV-2 lahko prizadene več organskih sistemov, kar je povezano z vzorcem izražanja in porazdelitve ACE2 v različnih organih. SARS-Cov-2 se veže na ACE2, ki je izražen v več ključnih presnovnih organih in tkivih, vključno z β -celicami trebušne slinavke. Raziskave so podprle virusni tropizem na eksokrine in endokrine celice trebušne slinavke in pokazale morfološke, translacijske in funkcionalne spremembe trebušne slinavke (30). Vendar pa trenutno ni dovolj dokazov o morebitni povečani pojavnosti diabetične ketoacidoze ob covidu-19 oz. ali SARS-CoV-2 predstavlja povečano tveganje diabetične ketoacidoze v primerjavi z drugimi nalezljivimi boleznimi (31).

Druga hipoteza za novonastalo hiperglikemijo razlaga, da sta odpornost proti inzulinu in disfunkcija β -celic posledici vnetnega okolja, ki ga sproži citokinska nevihta (32). Sistemsko vnetje in citokinska nevihta, ki ju povzročata covid-19, privede do periferne odpornosti na inzulin. Poleg tega visoki ravni TNF- α in IL-6 pri citokinski nevihti poslabšata delovanje β -celic trebušne slinavke. Tako odpornost na inzulin kot okvara delovanja β -celic trebušne slinavke skupaj prispevata k začaranemu krogu pri razvoju in napredovanju hiperglikemije pri bolnikih s covidom-19 (22, 33).

Med pandemijo covid-19 so poročali o 80-odstotnem povečanju pojavnosti novonastale sladkorne bolezni pri otrocih (34). Skladno s tujimi podatki so na NIJZ opisali doslej najvišje število otrok in mladostnikov do 14 let, ki prejemajo antihiperglikemična zdravila (9). Te manifestacije sladkorne bolezni predstavljajo pomembne izzive pri kliničnem delu in kažejo na kompleksno patofiziologijo, ki še ni popolnoma pojasnjena. Pri primerih novo odkrite sladkorne bolezni ob covidu-19 poleg prave diabetične ketoacidoze govorimo še o prediabetesu (moteni toleranci za glukozo ali mejni bazalni glikemiji) ali akutni stresni hiperglikemiji, ki se lahko pojavi pri kateri koli akutni vnetni bolezni. Neredki pa so primeri nezdravljene oz. doslej neprepoznane sladkorne bolezni tipa 2, kjer se glikemija ob okužbi hitro iztiri, značilen pa je višji izhodiščni HbA1c, kar kaže na dolgotrajnost presnovne neurejenosti (31). Možne napake pri poročanju o etiologiji hiperglikemije razkriva doslej edina raziskava, ki je opisala razširjenost acidoze in ketoacidoze pri velikem številu, 658 hospitaliziranih bolnikov s potrjenim covidom-19. V tej kohorti je imelo 6,4 % oseb pozitivne ketone v urinu ali serumu, le trije od 42 (7 %) pa so dejansko izpolnjevali merila za diabetično ketoacidozo (35). Na podlagi zgoraj navedenega bi morali torej, ko opredeljujemo novonastalo SB v sklopu obravnave zaradi covid-

19, poskušati natančno ločiti »pravo« od »lažne« ketoacidoze.

Ena prvih raziskav, ki je dolgotrajneje spremljala osebe, pri katerih so beležili novo odkrito hiperglikemijo v času obravnave zaradi covid-19 predpostavlja, da je šlo v večini primerov za stresno hiperglikemijo v času akutne vnetne bolezni in ne novonastalo SB. 31 % kohorte je po vsaj 30-dnevem spremljanju doseglo normalizacijo glikemije. Sicer je več kot tretjina bolnikov pred sprejemom imela prediabetes, vendar je skoraj polovica ob spremljanju dosegla regresijo v prediabetes ali normoglikemijo (36).

3.2 BOLNIŠNIČNO ZDRAVLJENJE COVIDA-19 IN VPLIVI NA GLIKEMIJO

Zdravila, ki jih trenutno uporabljamo za zdravljenje covid-19, lahko vodijo v porast glikemije pri osebah s SB, kot tudi v novonastalo hiperglikemijo, pri osebah, ki doslej niso imele znane sladkorne bolezni. Glukokortikoidi, kot je deksametazon, so se izkazali za učinkovite pri bolnikih s covidno pljučnico. Kljub temu ugodnemu učinku deksametazon blokira očistek virusa in imunski odziv ter vodi v hiperglikemijo tudi pri bolnikih brez sladkorne bolezni. V klinični praksi so za obvladovanje covid-19 potrebni visoki odmerki glukokortikoidov, bodisi deksametazona bodisi metilprednizolona, ki učinkovito zavreta citokinsko nevihto, po drugi strani pa lahko pomembno poslabšata hiperglikemijo. Zato je pri bolnikih, ki prejemajo glukokortikoide, ključno strogo spremljanje ravni glukoze v krvi (37). Omeniti velja, da druga protivirusna (remdesivir, molnupiravir, nirmatrelvir-ritonavir) kot tudi protivnetna zdravila (tocilizumab), ki jih trenutno uporabljamo v zdravljenju ali preprečevanju covid-19, nimajo pomembnega vpliva na glikemijo. Enako velja tudi za specifična monoklonska protitelesa (38).

3.3 CEPLJENJE (PROTI COVIDU-19) IN VPLIV NA GLIKEMIJO

Učinkovita cepiva proti covidu-19 smo pričakali z velikim optimizmom. Stroka je poudarjala, da so osebe s SB zaradi večje ogroženosti za hud potek bolezni kandidati za prednostno cepljenje, hkrati pa se je spraševala, ali se lahko posamezniki s SB tipa 2 in drugimi presnovnimi stanji učinkovito odzovejo na cepivo na osnovi tehnologije mRNA (20).

Populacijske raziskave so pokazale, da je humoralni imunski odziv proti SARS-CoV-2 pri bolnikih z dobro urejeno SB primerljiv z odzivom bolnikov brez sladkorne bolezni.

Cepiva proti covidu-19 so sicer povzročila šibko imunost pri osebah s slabo urejeno SB v primerjavi z osebami z dobro urejenostjo glikemije. 21 dni po prvem odmerku cepiva so bili titri nevtralizirajočih protiteles in odzivi celic T pomagalk nižji pri bolnikih s SB tipa 2 z ravnmi HbA1c > 7,0 % kot pri posameznikih z ravnmi HbA1c ≤ 7,0 %, ocenjenimi pred prvim odmerkom cepiva (39, 40). Izključno cepljenje proti covidu-19 pri osebah s SB ni spremenilo nadzora glikemije. Vendar pa so osebe s SB tipa 1 v dneh, ko so bili prisotni neželeni učinki, opazile prehodno poslabšanje ureditve glikemije (40). Ne glede na opisano, pa se je dolgoročno cepljenje proti SARS-CoV-2 izkazalo kot pomembno in učinkovito pri osebah s SB, in sicer v enaki meri kot pri tistih brez nje.

Podatki NIJZ o precepljenosti za Slovenijo razkrivajo veliko ozaveščenost mlajše populacije oseb s SB, saj je primerjava kumulativnega deleža polno cepljenih oseb odkrila, da so se mlajše osebe s SB pogosteje cepile proti covidu-19 v primerjavi s celotno populacijo (9).

4 SKLEP

Na stičišču dveh pandemij je ključnega pomena, da na covid-19 gledamo s sindemične perspektive, kjer se spopademo s povezanimi javno-zdravstvenimi, medicinskimi, socialnimi in gospodarskimi izzivi, ki se v tej krizi medsebojno krepijo. Potrebno je informiranje splošne javnosti o koristih dobrega nadzora glikemije, varnega zdravljenja na domu, optimalnega zdravljenja v bolnišnici in uspešnosti cepljenja z namenom preprečevanja okužbe, kar največ doprinese k zmanjšanju bremena sindemije. Nenazadnje je potrebno tudi sistematično dolgoročno spremljanje oseb po prebolelem covidu-19, ki bo odkrilo dejanske psihosocialne in somatske posledice. Obravnava covida-19 pomeni celostno obravnavo. Kljub temu, da vidimo luč na koncu tunela, pa lahko pričakujemo, da bomo sindemične učinke lahko čutili še nekaj časa po, upajmo, skorajšnjem izhodu iz pandemije.

5 LITERATURA

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):141–54.

2. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Jun;8(6):546–50.
3. Wargny M, Potier L, Gourdy P, Pichelin M, Amadou C, Benhamou P-Y, et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia.* 2021 Apr;64(4):778–94.
4. McGurnaghan SJ, Weir A, Bishop J, Kennedy S, Blackburn LAK, McAllister DA, et al. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Feb;9(2):82–93.
5. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Oct;8(10):813–22.
6. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, Smith TJ, LeSturgeon LM, Jaser SS, et al. COVID-19 Severity Is Tripled in the Diabetes Community: A Prospective Analysis of the Pandemic's Impact in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2020 Dec 2;44(2):526–32.
7. COVID-19 National Preparedness Collaborators. Pandemic preparedness and COVID-19: an exploratory analysis of infection and fatality rates, and contextual factors associated with preparedness in 177 countries, from Jan 1, 2020, to Sept 30, 2021. *Lancet Lond Engl.* 2022 Feb 1;S0140-6736(22)00172-6.
8. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet Lond Engl.* 2020 Sep 26;396(10255):874.
9. Korošec A, Nadrag P, Eržen I. Nacionalni inštitut za javno zdravje, 12. Nacionalna konferenca o sladkorni bolezni. *Sladkorna bolezen v številkah – stanje 2020, s posebnim poudarkom na COVID 19 [Internet].* 2021 Nov 9. Available from: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/ales_korosec_patra_nadrag_ivan_erzen_-_sladkorna_bolezen_v_stevilkah_-_stanje_2020_s_posebним_poudarkom_na_covid-19.pdf
10. Janič M, Lunder M, Janež A. Obravnava bolnikov s sladkorno boleznijo v času epidemije covida-19. *Zdrav Vestn* 2021 Jun 29;90(5–6):322–35.
11. Janssen M, Chang BPI, Hristov H, Pravst I, Profeta A, Millard J. Changes in Food Consumption During the COVID-19 Pandemic: Analysis of Consumer Survey Data From the First Lockdown Period in Denmark, Germany, and Slovenia. *Front Nutr [Internet].* 2021 [cited 2022 Feb 8];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnut.2021.635859>
12. Vallianou NG, Evangelopoulos A, Kounatidis D, Stratigou T, Christodoulatos GS, Karampela I, et al. Diabetes Mellitus and SARS-CoV-2 Infection: Pathophysiologic Mechanisms and Implications in Management. *Curr Diabetes Rev.* 17(6):2–12.
13. Alahmad B, Al-Shammari AA, Bennakhi A, Al-Mulla F, Ali H. Fasting Blood Glucose and COVID-19 Severity: Nonlinearity Matters. *Diabetes Care.* 2020 Dec;43(12):3113–6.
14. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Oct 1;8(10):823–33.
15. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020 Aug;63(8):1500–15.



16. Hartmann-Boyce J, Rees K, Perring JC, Kerneis SA, Morris EM, Goyder C, et al. Risks of and From SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in People With Diabetes: A Systematic Review of Reviews. *Diabetes Care*. 2021 Dec;44(12):2790–811.
17. Vargas-Vázquez A, Bello-Chavolla OY, Ortiz-Brizuela E, Campos-Muñoz A, Mehta R, Villanueva-Reza M, et al. Impact of undiagnosed type 2 diabetes and pre-diabetes on severity and mortality for SARS-CoV-2 infection. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 Feb;9(1):e002026.
18. Daryabor G, Atashzar MR, Kabelitz D, Meri S, Kalantar K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front Immunol*. 2020;11:1582.
19. Pal R, Banerjee M. Are people with uncontrolled diabetes mellitus at high risk of reinfections with COVID-19? *Prim Care Diabetes*. 2021 Feb;15(1):18–20.
20. Pal R, Bhadada SK, Misra A. COVID-19 vaccination in patients with diabetes mellitus: Current concepts, uncertainties and challenges. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2021 Mar 1;15(2):505–8.
21. Pérez-Galarza J, Prócel C, Cañadas C, Aguirre D, Pibaque R, Bedón R, et al. Immune Response to SARS-CoV-2 Infection in Obesity and T2D: Literature Review. *Vaccines*. 2021 Jan 29;9(2):102.
22. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alblhied M, Guerreiro SG, Cruz-Martins N, Batiha GE-S. COVID-19 in Relation to Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:644095.
23. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Aug;14(4):395–403.
24. Logette E, Lorin C, Favreau C, Oshurko E, Coggan JS, Casalegno F, et al. A Machine-Generated View of the Role of Blood Glucose Levels in the Severity of COVID-19. *Front Public Health* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 4];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2021.695139>
25. Ceriello A. Hyperglycemia and the worse prognosis of COVID-19. Why a fast blood glucose control should be mandatory. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 May;163:108186.
26. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, Bakhai C, Barron E, Holman N, et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 May 1;9(5):293–303.
27. Han T, Ma S, Sun C, Zhang H, Qu G, Chen Y, et al. The Association Between Anti-diabetic Agents and Clinical Outcomes of COVID-19 in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Med Res*. 2021 Aug 9;S0188-4409(21)00167-3.
28. Chatterjee S. SGLT-2 inhibitors for COVID-19 - A miracle waiting to happen or just another beat around the bush? *Prim Care Diabetes*. 2020 Oct;14(5):564–5.
29. Palermo NE, Sadhu AR, McDonnell ME. Diabetic Ketoacidosis in COVID-19: Unique Concerns and Considerations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Aug 1;105(8):dgaa360.
30. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab*. 2021 Feb;3(2):149–65.
31. Gentile S, Strollo F, Mambro A, Ceriello A. COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: Are there possible cause and effect relationships among them? *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(12):2507–8.
32. Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, Loretelli C, Rossi A, Pastore I, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab*. 2021 Jun;3(6):774–85.
33. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl*. 2020 Mar 28;395(10229):1033–4.
34. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care*. 2020 Nov;43(11):e170–1.
35. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1935–41.
36. Cromer SJ, Colling C, Schatoff D, Leary M, Stamou MI, Selen DJ, et al. Newly diagnosed diabetes vs. pre-existing diabetes upon admission for COVID-19: Associated factors, short-term outcomes, and long-term glycemic phenotypes. *J Diabetes Complications*. 2022 Feb 4;108145.
37. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Oct;14(5):971–8.
38. Recommendations | COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2022 Mar 6]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations>
39. Ali H, Alterki A, Sindhu S, Alahmad B, Hammad M, Al-Sabah S, et al. Robust Antibody Levels in Both Diabetic and Non-Diabetic Individuals After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 30];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.752233>
40. Aberer F, Moser O, Aziz F, Sourij C, Ziko H, Lenz J, et al. Impact of COVID-19 Vaccination on Glycemia in Individuals With Type 1 and Type 2 Diabetes: Substudy of the COVAC-DM Study. *Diabetes Care*. 2021 Nov 30;45(2):e24–6.