

CUKRZYCA I COVID-19 – NIEBEZPIECZNY ZWIĄZEK

Opracowanie:

dr hab. n. med., prof. UR Mariusz Dąbrowski
Uniwersytet Rzeszowski. Kolegium Nauk Medycznych,
Zakład Patofizjologii Człowieka

MERCK
DiabNewsletter

Wstęp

Trwająca od 2020 r. pandemia COVID-19 w samej tylko Polsce, na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) i Urzędu Stanu Cywilnego (USC), spowodowała ponad 200 tys. nadmiarowych zgonów. Przyczyną tego były nie tylko zgony spowodowane infekcją wirusem SARS-CoV-2, ale też zgony związane z opóźnieniem uzyskania pomocy przez osoby chorujące na inne choroby ostre lub przewlekłe. Niemniej jednak to COVID-19 spowodował ogromną większość tych ofiar. Do grup szczególnie narażonych na ciężki przebieg i zgon z powodu zakażenia koronawirusem należą także osoby chorujące na cukrzycę. Wg danych brytyjskich, ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego w tej populacji było dwukrotnie wyższe dla pacjentów z cukrzycą typu 2 i 3,5-krotnie wyższe wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 w porównaniu z osobami niechorującymi na cukrzycę [1].

Czy chorzy na cukrzycę są bardziej narażeni na zakażenie wirusem SARS-CoV-2?

Wydawać by się mogło, że obecność cukrzycy powinna wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia wirusem SARS-CoV-2, ze względu na szereg patomechanizmów potencjalnie łączących cukrzycę z upośledzeniem odporności i ze zwiększonym w związku z tym ryzykiem infekcji COVID-19. Należą do nich:

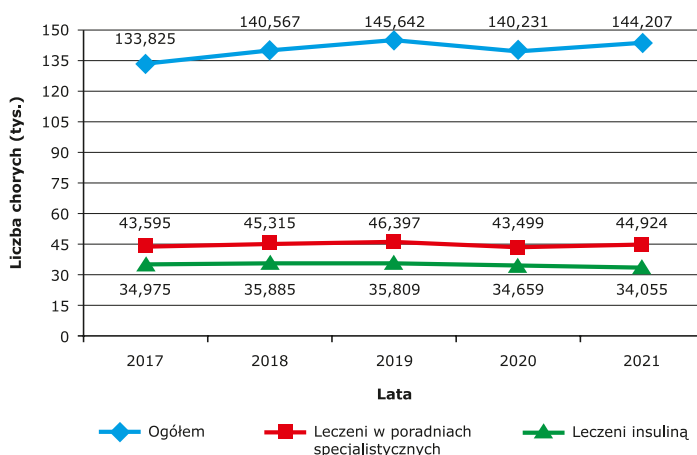
1. Zmniejszona aktywność fagocytarna i chemotaksja neutrofilów oraz upośledzona funkcja limfocytów T
2. Wyższa niż w populacji ogólnej aktywność enzymu konwertującego angiotensynę-2 (ACE2), który służy jako „wrota” wejścia wirusa SARS-CoV-2 do wnętrza komórek nabłonka dróg oddechowych, pęcherzyków płucnych, kardiomiocytów, śródbłonki naczyniowej i jeszcze komórek innych narządów i tkanek
3. Hiperglikemia bezpośrednio zwiększająca replikację wirusa SARS-CoV-2 z możliwym fatalnym zejściem z powodu dysregulacji układu odpornościowego i odpowiedzi zapalnej
4. Przewlekła hiperglikemia mierzona odsetkiem hemoglobiny glikowanej, HbA_{1c}, upośledza aktywność cytotoksycznych limfocytów NK (*natural killers*)

Jednakże, pomimo istnienia u osób z cukrzycą wymienionych, a także innych czynników predysponujących do zakażenia wirusem SARS-CoV-2, brakuje twardych dowodów jednoznacznie wskazujących, że to rzeczywiście ma miejsce i zapadalność na COVID-19 w tej populacji jest wyższa [2,3].

Czy chorzy na cukrzycę są bardziej narażeni na jej ciężki przebieg, hospitalizację i zgon?

Dane epidemiologiczne Podkarpackiego Oddziału Wojewódzkiego NFZ wykazały, iż liczba chorych na cukrzycę na Podkarpaciu drastycznie spadła w roku 2020 i pomimo wzrostu w ub. roku nie powróciła do stanu sprzed pandemii (Ryc. 1). Przyczyną tego stanu jest z jednej strony większa liczba nadmiarowych zgonów wśród chorujących na cukrzycę (co wydaje się dominować), a z drugiej mniejsza liczba rozpoznanych nowych przypadków cukrzycy związane z utrudnioną dostępnością do diagnostyki i leczenia w warunkach zdalnej opieki świadczonej w pierwszych miesiącach pandemii.

Ryc 1. Liczba chorych na cukrzycę w województwie podkarpackim w latach 2017-2021 (dane NFZ).



Przyczyny zwiększonej umieralności osób z cukrzycą chorujących na COVID-19 są złożone. Z jednej strony hiperglikemia i stopień kontroli metabolicznej (odsetek HbA_{1c}) są istotnymi czynnikami ryzyka zgonu w przebiegu COVID-19, na co wskazują dane z badań epidemiologicznych oraz ich metaanalizy [4,5]. A z drugiej strony u osób z cukrzycą często spotyka się inne czynniki istotnie mo-

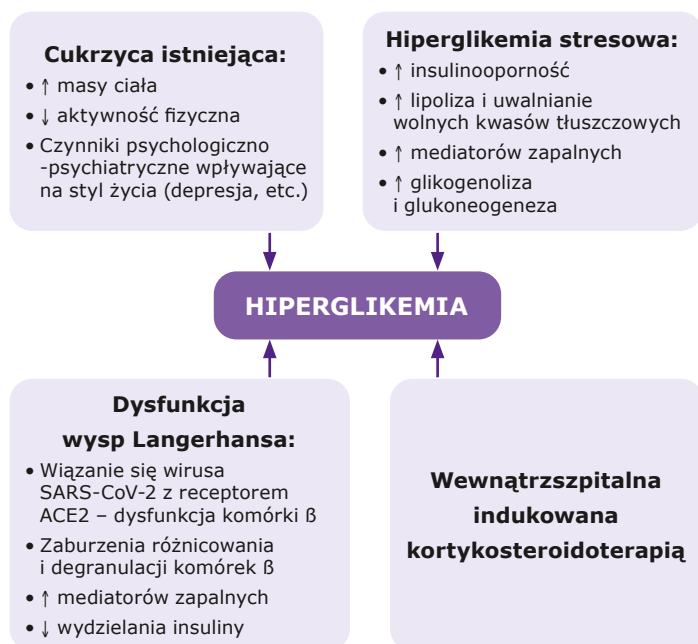
dyfikujące to ryzyko, takie jak otyłość, starszy wiek, stan prozapalny i prokoagulacyjny oraz inne współistniejące choroby przewlekłe, z których najistotniejsze są nadciśnienie, choroba sercowo-naczyniowa (w tym niewydolność serca) oraz przewlekła choroba nerek (Ryc. 2) [5].

Ryc. 2. Wybrane czynniki ryzyka zgonu w przebiegu COVID-19, adjustowane względem wieku i płci (na podstawie [4])

Parametr	Iloraz szans	Iloraz szans (95% przedział ufności)
Wiek (lata)		
18-39	0,05	(0,05-0,07)
40-49	0,28	(0,23-0,33)
50-59 (ref.)	1,00	
60-69	2,79	(2,52-3,10)
70-79	8,62	(7,84-9,46)
80+	38,29	(35,02-41,87)
BMI (kg/m²)		
<30 (ref.)	1,00	
30-34,9 (I stopień otyłości)	1,23	(1,17-1,30)
35-39,9 (II stopień otyłości)	1,81	(1,68-1,95)
≥40 (III stopień otyłości)	2,66	(2,39-2,95)
Cukrzyca		
Bez cukrzycy (ref.)	1,00	
HbA1c <58 mmol/mol (7,5%)	1,58	(1,51-1,66)
HbA1c ≥58 mmol/mol (7,5%)	2,61	(2,46-2,77)
Przewlekła choroba serca		
Nie (ref.)	1,00	
Tak	1,57	(1,51-1,64)
Ciepłota ciała		
Przewlekła	1,00	
Wysokie lub leczone nadciśnienie	1,09	(1,05-1,14)
eGFR (ml/min/1,73 m²)		
>60	1,00	
30-59	1,56	(1,49-1,63)
<30	3,48	(3,23-3,75)

Jest też trzecia strona tego zjawiska – ciężka infekcja COVID-19 *per se* może mieć negatywny wpływ na samą cukrzycę, a jej leczenie steroidami prowadzi dodatkowo do dalszego wzrostu glikemii poprzez zwiększoną insulinooporność i zmniejszoną funkcję wydzielniczą komórek beta. Narastająca hiperglikemia może z kolei niekorzystnie wpłynąć na przebieg COVID-19. Są też coraz liczniejsze dane wskazujące, że infekcja wirusem SARS-CoV-2 może prowadzić – w różnych mechanizmach – do rozwoju cukrzycy *de novo* (Ryc. 3) [6]. Interesującą obserwacją jest ta, że świeżo rozpoznana cukrzyca wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu i zgonu z powodu COVID-19 niż cukrzyca znana [7,8].

Ryc. 3. Przyczyny hiperglikemii i mechanizmy rozwoju cukrzycy *de novo* w przebiegu COVID-19 (na podstawie [6])



Czy stopień wyrównania i sposób leczenia cukrzycy ma wpływ na przebieg infekcji i rokowanie w COVID-19?

Jak zasygnalizowałem wcześniej, u pacjentów z cukrzycą stopień kontroli metabolicznej przed zachorowaniem ma

bardzo duże znaczenie dla rokowania, a suboptymalna kontrola glikemii jest istotnym czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu i zgonu z powodu COVID-19. Ogólnonarodowe badanie kohortowe w Zjednoczonym Królestwie wykazało – na podstawie analizy 464 zgonów spowodowanych przez COVID-19 wśród 264 390 osób z cukrzycą typu 1 oraz 10 525 zgonów spośród 2 874 020 osób z cukrzycą typu 2 – że wraz ze wzrostem odsetka HbA1c powyżej zakresu 6,5-7,0% (48-53 mmol/mol), a zwłaszcza >7,5% (58 mmol/mol), wzrastało istotnie ryzyko zgonu [9]. Zbliżoną zależność wykazano też w badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych [10].

W drugim z tych badań, a także w kolejnym ogólnonarodowym badaniu w Zjednoczonym Królestwie, przeprowadzono analizę sposobu leczenia cukrzycy przed zachorowaniem na COVID-19 i wpływu leków przeciwcukrzycowych na przebieg tej choroby u osób z cukrzycą. Badania te wykazały, że istnieją istotne różnice w rokowaniu w zależności od stosowanych leków.

W badaniu brytyjskim przeanalizowano dane 2 851 465 pacjentów z cukrzycą. Najczęściej stosowanymi lekami były: metformina (63,1%), pochodne sulfonilomocznika (PSM) (19,7%), inhibitory DPP-4 (16,8%), insulina (12,3%), inhibitory SGLT-2 (9,3%), agonści receptora GLP-1 (3,9%) oraz tiazolidinediony (2,1%). W tej grupie odnotowano 13 479 zgonów. W przypadku 3 klas leków wykazano znamiennej redukcję ryzyka zgonu w przebiegu COVID-19 u osób z cukrzycą. I tak hazard względny (HR – *hazard ratio*) w przypadku metforminy wyniósł 0,77 (95% przedział ufności 0,73-0,81), inhibitorów SGLT-2 0,82 (0,74-0,91) i PSM 0,94 (0,89-0,99). W przypadku pacjentów, u których stosowano metforminę, korzystny efekt stwierdzono niezależnie od wieku (osoby powyżej i poniżej 70 roku życia), płci, obecności choroby sercowo-naczyniowej czy funkcji nerek (eGFR powyżej i poniżej 60 ml/min/1,73 m²). Z kolei podwyższone ryzyko zgonu wykazano u pacjentów przyjmujących insulinę, HR 1,42 (1,35-1,49) oraz stosujących inhibitory DPP-4, HR 1,07 (1,01-1,13). Pozostałe klasy leków nie wiązały się z istotną różnicą ryzyka zgonu [11].

W badaniu amerykańskim analizie poddano dane 39 616 pacjentów z cukrzycą, wśród których odnotowano 2242 zgony. Również w tym badaniu wykazano znamiennej redukcję ryzyka zgonu w przebiegu COVID-19 u pacjentów stosujących metforminę, HR 0,49 (0,43-0,57), $p < 0,001$. Podobnie jak w badaniu brytyjskim, korzyści wykazano także u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT-2, HR 0,57 (0,42-0,78) i PSM, HR 0,75 (0,63-0,90), a także agonistami receptora GLP-1, HR 0,68 (0,54-0,86). Podobnie jak w obserwacji brytyjskiej, także w przypadku amerykańskiej kohorty stosowanie insuliny wiązało się z podwyższonym ryzykiem zgonu, HR 1,14 (1,04-1,26). Inhibitory DPP-4 i tiazolidinediony nie wpływały istotnie na ryzyko zgonu [10].

Jak wynika z tych badań, spośród wszystkich leków przeciwcukrzycowych, największy wpływ na redukcję ryzyka zgonu związanego z infekcją COVID-19 miało stosowanie metforminy w okresie przed zachorowaniem. Korzyści związane z jej stosowaniem (38% redukcja ryzyka zgonu) wykazano także w metaanalizie kilku mniejszych badań [12].

Pytaniem jest jakie mechanizmy związane z działaniem metforminy wpływają na tak korzystne efekty? W tym kontekście cały szereg efektów metabolicznych związanych ze stosowaniem metforminy może potencjalnie wpływać na łagodniejszy przebieg choroby i mniejsze ryzyko zgonu związane z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 u osoby z cukrzycą. Kluczowymi są:

1. Poprawa kontroli glikemii;
2. Redukcja masy ciała;
3. Redukcja insulinooporności;
4. Aktywacja AMPK prowadząca do zahamowania szlaku mTOR (mammalian target of rapamycin), co zapobiega hiperaktywacji odpowiedzi immunologicznej; [13]

Jak widać, cały szereg efektów metabolicznych związanych ze stosowaniem metforminy może wpływać na łagodniejszy przebieg choroby i mniejsze ryzyko zgonu związane z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 u osoby z cukrzycą.

Jak leczyć cukrzycę u pacjenta z cukrzycą w przebiegu infekcji COVID-19?

Leki obniżające stężenie glukozy powszechnie stosowane w leczeniu cukrzycy mogą mieć wpływ na patogenezę COVID-19, a efekty ich stosowania mogą mieć wpływ na leczenie pacjentów z cukrzycą i COVID-19. U pacjentów z COVID-19 powinniśmy być przygotowani na ostrą hiperglikemię (którą może nasilać związana z zapaleniem insulinooporność), co powoduje konieczność zapewnienia odpowiedniej kontroli glikemii w sposób skuteczny i szybki. Przy wyborze środków należy kierować się głównie ich przypuszczalną skutecznością oraz potencjalnymi lub rzeczywistymi działaniami niepożądanymi [14].

Celem terapii hipoglikemizującej u pacjentów z COVID-19 i współistniejącą cukrzycą, niezależnie od jej typu, jest dążenie do utrzymania stabilnego stanu metabolicznego, optymalnej kontroli glikemii i zapobieganie niepożądanym wahaniom glikemii, zarówno hiperglikemii, jak też hipoglikemii [14,15].

W cukrzycy typu 1 insulina jest jedyną opcją terapeutyczną. W związku ze stanem zapalnym i związanymi z nim zaburzeniami w zakresie uwalniania hormonów stresu i cytokin prozapalnych, należy się liczyć ze znaczącym wzrostem zapotrzebowania na insulinę. Jej dawkę należy

w związku z tym adekwatnie dostosowywać do zmierzonych wartości glikemii. Odrębnym problemem może być cukrzyca typu 1 *de novo*, przebiegająca z kwasicą ketonową, lub też cukrzyca typu 1 rozwijająca się w ciągu kilku tygodni po przebyciu infekcji COVID-19 [6,14,15]. Niemniej jednak, w każdym przypadku pacjenci ci powinni być leczeni zgodnie z obowiązującymi standardami terapii cukrzycy typu 1 [15].

Strategia postępowania u pacjentów z cukrzycą typu 2 zależy od ich stanu klinicznego i wcześniejszego sposobu terapii. Pacjenci, którzy są stosunkowo stabilni i mogą spożywać posiłki, mogą kontynuować przyjmowanie dostutnych leków przeciwcukrzycowych i/lub agonistów receptora GLP-1, o ile kontrola glikemii jest zadowalająca. W przypadku progresji hiperglikemii należy rozważyć dołączenie insuliny u osób, które nie były nią jeszcze leczone. Pacjenci z cukrzycą typu 2 już stosujący insulinę powinni kontynuować tę terapię. W przypadku gdy mniej złożone modele terapii (insulina bazowa, baza plus lub 2 iniekcje mieszanek) stają się niewystarczające, należy wprowadzić metodę baza-bolus [12]. Lim i wsp. zaproponowali schemat terapii cukrzycy typu 2 w przebiegu infekcji COVID-19 (Tabela 1.) [15].

Podsumowanie

Pomimo istnienia wielu mechanizmów, które mogą wskazywać na większą podatność osób z cukrzycą na zakażenie wirusem SARS-CoV-2, badania obserwacyjne nie potwierdziły jednoznacznie tego zjawiska. Natomiast niewątpliwie cukrzyca wiąże się z ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19, hospitalizacji, konieczności wentylacji mechanicznej i zgonu. Wpływ na to mogą mieć liczne czynniki współistniejące z cukrzycą (szczególnie typu 2): otyłość, choroby sercowo-naczyniowe, upośledzona funkcja nerek, czy starszy wiek (każdy z nich jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w przebiegu COVID-19).

Wyrównanie metaboliczne cukrzycy przed zachorowaniem także okazuje się odgrywać bardzo istotną rolę – im lepsza kontrola glikemii, tym mniejsze ryzyko ciężkiego przebiegu i zgonu. Optymalnym zakresem wydaje się być, w przypadku cukrzycy typu 2, odsetek HbA_{1c} 6,5-7,5% (48-58 mmol/mol).

Także sposób leczenia cukrzycy przed zachorowaniem okazuje się mieć istotne znaczenie i znamienne wpływa na ryzyko ciężkiego przebiegu i zgonu. Najkorzystniejszy efekt w tym zakresie wykazano dla metforminy. Redukcją tego ryzyka wykazały się też inhibitory SGLT-2, a także pochodne sulfonilomocznika (co nieco zaskakuje) oraz agoniści receptora GLP-1.

Leczenie cukrzycy w warunkach już powstałej infekcji wirusem SARS-CoV-2 jest wyzwaniem. W przebiegu

Tabela 1. Stosowanie leków przeciwcukrzycowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 i COVID-19 [14].

Leczenie	Nieзараżeni, ale prze- bierający w środowisku z obecnym COVID-19	Łagodna choroba leczona ambulatoryjnie	Hospitalizowani: umiarkowane nasilenie	Hospitalizowani: ciężki przebieg, leczeni w warunkach OIOM
Rekomendowane	Metformina; Inhibitory DPP-4; Agoniści GLP-1R; Tiazolidinediony; Insulina; Inhibitory α-glukozydazy	Metformina; Inhibitory DPP-4; Agoniści GLP-1R; Insulina	Metformina; Insulina; Inhibitory DPP-4; Agoniści GLP-1R;	Insulina; Inhibitory DPP-4*
Stosować ostrożnie	Pochodne SM; Inhibitory SGLT-2	Pochodne SM; Inhibitory SGLT-2; Tiazolidinediony; Inhibitory α-glukozydazy	Pochodne SM; Inhibitory α-glukozydazy	Metformina*; Agoniści GLP-1R; Inhibitory α-glukozydazy*
Nierekomendowane	–	–	Inhibitory SGLT-2; Tiazolidinediony	Pochodne SM; Inhibitory SGLT-2; Tiazolidinediony

OIOM – oddział intensywnej opieki medycznej; GLP-1R – receptor GLP-1; SM – sulfonilomocznik

*Nie dotyczy pacjentów wentylowanych mechanicznie

COVID-19 możemy się spodziewać rozwoju ostrej hipoglikemii, która wymaga szybkiego i skutecznego działania w celu zapewnienia kontroli metabolicznej. W tym stadium często konieczne jest zastosowanie insuliny, która powoduje regresję objawów zapalnych i obniża stężenie D-dimerów [15]. Niemniej metformina również może być stosowana, o ile pacjent może przyjmować posiłki i leki drogą doustną. Przy ciężkim przebiegu COVID-19 wskazana jest jednak pewna ostrożność i w razie rozwoju ostrej niewydolności oddechowej, niewydolności wątroby czy ostrego uszkodzenia nerek należy terapię metforminą czasowo przerwać.

Podsumowując, pandemia COVID-19 jest poważnym zagrożeniem dla zdrowia, szczególnie dla osób z cukrzycą, gdyż cukrzyca, wraz ze współistniejącymi schorzeniami, istotnie zwiększa ryzyko powikłań i ciężkość przebiegu infekcji COVID-19. Nie odkryto jeszcze w pełni skutecznej terapii ani szczepionki przeciw COVID-19. Dlatego prewencja zakażenia jest nadal najlepszym rozwiązaniem. Osoby z cukrzycą powinny podjąć zdecydowany wysiłek w celu utrzymania zdrowego stylu życia i redukcji potencjalnych czynników ryzyka. W tym kontekście ważna jest optymalna strategia postępowania z takimi pacjentami, taka jak dążenie do optymalnej kontroli glikemii, odpowiedni wybór leków obniżających glikemię, w tym przyjmowanie metforminy zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, czyli od chwili rozpoznania aż do pojawienia się przeciwwskazań do jej dalszego stosowania, a także stosowanie leków hipotensyjnych i obniżających stężenie lipidów w celu utrzymania dobrej kontroli ciśnienia i prawidłowego stężenia lipidów w surowicy [16].

Bibliografia

- Barron E, Bakhai C, Kar P, i wsp. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(10):813-822
- Pranata R, Henrina J, Raffaello WM, Lawrensia S, Huang I. Diabetes and COVID-19: The past, the present, and the future. *Metabolism.* 2021; 121:154814
- Landstra CP, de Koning EJP. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12:649525
- Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(9):782-792
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, i wsp. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020; 584(7821):430-436
- Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care.* 2021; 44(12):2645-2655
- Fadini GP, Morieri ML, Boscari F, i wsp. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 168:108374
- Li H, Tian S, Chen T, i wsp. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22(10):1897-1906
- Holman N, Knighton P, Kar P, i wsp. 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; 8(10):823-833
- Wong R, Hall M, Vaddavalli R, i wsp. Glycemic Control and Clinical Outcomes in U.S. Patients With COVID-19: Data From the National COVID Cohort Collaborative (N3C) Database [published online ahead of print, 2022 Feb 24]. *Diabetes Care.* 2022; dc212186. doi:10.2337/dc21-2186
- Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, i wsp. 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; 9(5):293-303
- Kow CS, Hasan SS. Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2021; 93(2):695-697
- Scheen AJ. Metformin and COVID-19: From cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab.* 2020; 46(6):423-426
- Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021; 17(1):11-30
- Hasan SS, Kow CS, Bain A, Kavanagh S, Merchant HA, Hadi MA. Pharmacotherapeutic considerations for the management of diabetes mellitus among hospitalized COVID-19 patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2021; 22(2):229-240
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr Top Diabetes.* 2022; 2(1):1-134