

COVID-19 i farmakološka terapija šećerne bolesti tipa 2

COVID-19 and Pharmacological Treatment of Type 2 Diabetes

TOMISLAV BULUM^{1,2}

¹Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb

SAŽETAK _____ Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 (ŠB2) su pod povećanim rizikom virusnih infekcija i pridruženih respiratornih komplikacija kao što je pneumonija. COVID-19 (*Coronavirus Disease-2019*) je virusna infekcija uzrokovana koronavirusom SARS-CoV-2 koja je dovela do pandemije zahvaćajući preko 100 zemalja u svijetu. Dosadašnji rezultati pokazuju da bolesnici sa ŠB2 imaju značajno veću smrtnost od COVID-19 infekcije. Upravo zbog toga važno je naglasiti moguće patofiziološke učinke farmakološkog liječenja ŠB2 na COVID-19 radi odabira optimalnog lijeka. Angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE2) te enzim dipeptidil-peptidaza 4 (DPP-4) su receptori za koronavirus, a ujedno su uključeni i u regulaciju upalnih procesa, bubrežnu i kardiovaskularnu fiziologiju te hemostazu glukoze. Metformin, zlatni standard u liječenju ŠB2, treba izbjegavati kod teže kliničke slike zbog rizika od dehidracije i laktične acidoze. Slično vrijedi i za inhibitore kotransportera natrij glukoza 2 receptora (SGLT-2 inhibitori) zbog rizika od dehidracije i euglikemijske ketoacidoze, a oni također povećavaju aktivnost bubrežnog ACE2. Preparati sulfonilureje su relativno sigurni kod oboljelih od COVID-19 infekcije uz veći rizik od hipoglikemije. DPP-4 inhibitori zbog svog imunomodulatornog učinka teoretski mogu prevenirati i reducirati rizik i progresiju akutnih respiratornih komplikacija (citokinska oluja) kod oboljelih od ŠB2. Agonisti glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1 agonisti) trebaju se upotrebljavati uz oprez i adekvatni unos tekućine i hrane zbog rizika od dehidracije, a također povećavaju aktivnost ACE2 u animalnim modelima. Inzulin, iako u animalnim modelima povećava bubrežnu ekspresiju ACE2, lijek je izbora kod hospitaliziranih bolesnika uz oprez zbog većeg rizika od hipoglikemije. Stručna društva preporučuju nastavak terapije inhibitorima sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS inhibitori).

KLJUČNE RIJEČI: šećerna bolest tip 2, COVID-19, farmakološka terapija

SUMMARY _____ Patients with type 2 diabetes (DM2) are at increased risk of viral infections and related respiratory complications. COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) is a viral infection caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2), that has led to a pandemic affecting more than 100 countries across the globe. Studies to date have reported that patients with DM2 are at a significantly higher mortality risk from COVID-19. Accordingly, it is important to understand shared pathophysiology pathways between effects of pharmacological drugs and COVID-19 infection in order to choose the optimal treatment of DM2. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) are coronavirus receptors that are also involved in glucose control, renal and cardiovascular physiology, and metabolic pathways including inflammation processes. Metformin, the gold standard treatment for DM2, should be avoided in patients with severe COVID-19 because of risk of dehydration and lactic acidosis. Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors should also be avoided in patients with severe COVID-19 because of risk of dehydration and euglycemic diabetic ketoacidosis, and because they also promote renal ACE2 activity. Sulfonylureas are safe in patients with COVID-19, although there is a higher risk of hypoglycemia. Due to their immunomodulatory effect, DPP-4 inhibitors may prevent and reduce the risk and progression of acute respiratory complications (cytokine storm) in patients with DM2. Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1) agonists should be used with caution, along with adequate intake of food and liquids because of higher risk of dehydration, and also because GLP-1 agonists upregulate ACE2 in animal models. Although insulin increases intrarenal ACE2 expression in animal models, insulin therapy should be prescribed in all hospitalized patients with severe or critical disease. However, regular monitoring of blood-glucose is needed. DM2 should continue with their antihypertensive regimens including renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors.

KEY WORDS: type 2 diabetes, COVID-19, pharmacological treatment



Uvod

Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 (ŠB2) su pod povećanim rizikom virusnih infekcija i pridruženih komplikacija kao što je sekundarna bakterijska pneumonija. Kod bolesnika sa ŠB2, a posebno onih s

hiperglikemijom, umanjen je imunološki odgovor na infekciju uključujući i citokinski sustav te T-stanični sustav i aktivaciju makrofaga (1, 2). S druge strane, osobe sa ŠB2 su uglavnom pretile, a debljina je dodatni rizični čimbenik težine virusne infekcije (3). To se najbolje vidjelo

tijekom epidemije gripe A podtipa H1N1 kada je klinička slika bolesti bila mnogo teža i bolest je dulje trajala kod pretilih bolesnika (3, 4). Slično je zabilježeno i tijekom dvije epidemije uzrokovane koronavirusom SARS-CoV (engl. *severe acute respiratory syndrome*) i MERS-CoV (engl. *Middle East respiratory syndrome*) (5). Bolesnici sa šećernom bolešću imali su tri puta veći mortalitet kod zaraze SARS-CoV (6). Nadalje, u usporedbi s epidemijom virusom gripe H1N1, prevalencija šećerne bolesti bila je tri puta viša u oboljelih od MERS-CoV (7).

ŠB2 je rizični čimbenik za hospitalizaciju i smrtnost i kod COVID-19 (*Coronavirus Disease-2019*) virusne infekcije. Dvostruko više bolesnika koji su hospitalizirani u jedinicama intenzivne njege u odnosu na druge bolesnike imalo je šećernu bolest, a smrtnost od COVID-19 infekcije bila je do tri puta veća u odnosu na ukupnu smrtnost od COVID-19 infekcije u Kini (8, 9). Prema prvim podacima iz Italije u pojedinim regijama je i do 35 % preminulih od COVID-19 imalo šećernu bolest (10). Uz dobro poznate mehanizme koji općenito pogoduju većem riziku infekcija kod ŠB2 (smanjena kemotaksija neutrofila i fagocitoza), nekoliko je specifičnih faktora koji povećavaju rizik infekcije i komplikacija od COVID-19. Koronavirus koristi angiotenzin-konvertirajući-enzim 2 (ACE2) kao receptor za svoj *spike* protein koji je prisutan ne samo u respiratornom traktu već i u srcu, endotelu, bubrezima, crijevima i gušterači za ulazak u stanice (11). Studije na dijabetičkim miševima te ljudima ukazale su na povećanu ekspresiju ACE2 receptora u šećernoj bolesti (12). Kod ŠB2 povećana je i ekspresija furina, membranske proteaze, koja je uključena u ulazak koronavirusa u stanice (13). Promjene u razini CD4 limfocita prisutne su kod oboljelih od ŠB2 i zarazom MERS-om, a limfocitopenija je povezana s rizikom COVID-19 infekcije i lošijom prognozom (9). Nekoliko citokina, posebno interleukin-6 kod oboljelih od ŠB2, povišeni su kod COVID-19 infekcije i povezani s lošijom prognozom i razvojem citokinske oluje (14). ACE2 receptori prisutni su i na stanicama gušterače te zaraza koronavirusom uzrokuje hiperglikemiju koja može pogodovati infekciji i težoj kliničkoj slici (15).

Preventivne mjere

S obzirom na to da su osobe sa ŠB2 pod povećanim rizikom zaraze od COVID-19 infekcije, a trenutno ne postoji specifična terapija za liječenje COVID-19 infekcije, potrebno je pridržavati se epidemioloških preporuka i to prvenstveno redovito prati ruke te držati socijalnu distancu. Također, potreban je redoviti unos voća i povrća te namirnica s niskim glikemijskim indeksom. Potrebno je redovito provoditi tjelovježbu, koliko je to moguće s obzirom na epidemiološku situaciju, te češće kontrolirati glukozu s ciljem što bolje regulacije glikemije. Potrebno je

nastaviti s redovitom terapijom šećerne bolesti (oralnim hipoglikemijskim lijekovima ili inzulinom). U slučaju potrebe bolesnici sa ŠB2 mogu konzultirati nadležnog dijabetologa putem telemedicine (kod nas pomoću A5 uputnice – konzultacija s doktorima specijalistima bez prisutnosti bolesnika) (16). Svakodnevna njega stopala je također bitna s ciljem prevencije razvoja komplikacija dijabetičkog stopala. U slučaju pojave simptoma (temperatura, kašalj, dispneja) potrebno je odmah telefonski konzultirati liječnika obiteljske medicine radi odluke o testiranju na COVID-19 infekciju. Ako se potvrdi infekcija COVID-19, a bolesnik ima blage simptome, može se liječiti kod kuće uz odgovarajuće mjere zaštite ostalih ukućana. U slučaju pogoršanja zdravstvenog stanja (povraćanje, slabost, nedostatak zraka, bol u prsima) potrebno je odmah se javiti/kontaktirati nadležnu hitnu službu.

Metformin

Metformin je zlatni standard i prva linija liječenja ŠB2 koji svoj učinak ostvaruje smanjenjem inzulinske rezistencije (17). Kod blažih slučajeva zaraze COVID-19 infekcijom koji se liječe u kućnim uvjetima, može se nastaviti terapija metforminom. U hospitaliziranih bolesnika terapiju metforminom treba primijeniti uz oprez, a istu treba prekinuti u bolesnika s teškom kliničkom slikom uz pogoršanje bubrežne i jetrene funkcije (18). Metformin ima antiproliferativni i imunomodularni učinak inhibirajući AMP aktiviranu protein kinazu. Istraživanja su pokazala da bolesnici koji su liječeni metforminom imaju manju smrtnost od tuberkuloze, respiratornih bolesti donjih dišnih putova te kronične opstruktivne bolesti pluća (19). Metformin također ne ulazi u interakciju s ACE2 koji koronavirus koristi za ulazak u stanice (11). Iako su istraživanja pokazala da metformin umanjuje imuni odgovor na vakcinaciju virusom gripe, nije utvrđen klinički značaj navedenog niti ima još podataka vezanih uz utjecaj terapije metforminom na COVID-19 infekciju. Međutim, nedavna istraživanja na animalnim modelima ukazala su na visoku smrtnost (30 – 40 %) kod istodobne terapije metforminom i klorokinom/hidroksiklorokinom, lijekovima koji se daju kod teško oboljelih od COVID-19 infekcije (20). Pokazano je da klorokin, lijek koji inhibira autofagiju, poništava protektivne učinke metformina na preživljenje neurona te protektivne učinke metformina na smanjenje upalnih zbivanja i dovodi do oštećenja neurona središnjega živčanog sustava u miševa. Istodobna terapija metforminom i klorokinom povećava broj autofagosoma u srcu, jetri i bubrezima uz porast laktat dehidrogenaze i kreatin kinaze. Nadalje, od ranije je poznato da terapija klorokinom povećava rizik hipoglikemija, kardiomiopatije i retinopatije (20).

Pioglitazon

Iako pioglitazon ima snažan učinak na snižavanje hemoglobina A1c i inzulinske rezistencije u pretilih bolesnika sa ŠB2, potreban je poseban oprez kod primjene pioglitazona u bolesnika sa ŠB2 i COVID-19 infekcijom. Naime, istraživanja su ukazala da pioglitazon povećava rizik pneumonije u usporedbi s drugim oralnim hipoglikemicima (21). Nadalje, učinak pioglitazona na smanjenje inzulinske rezistencije i steatohepatitisa u jetri posredovan je povišenjem ekspresije ACE2 receptora u tkivu jetre zbog čega neki preporučuju izbjegavati pioglitazon kod ŠB2 oboljelih od COVID-19 (11, 22). Budući da je teža klinička slika kod COVID-19 infekcije najčešće prisutna kod oboljelih od ŠB2 starije životne dobi, također je potreban oprez kod primjene pioglitazona i zbog toga što je lijek kontraindiciran kod bolesnika sa zatajenjem srca ili anamnezom zatajenja srca (NYHA stadiji I do IV). S druge strane, nedavno objavljena studija ukazuje da pioglitazon u maloj dozi od 15 mg dnevno može protektivno djelovati na citokinsku oluju uzrokovanu COVID-19 infekcijom (23).

Sulfonilureja

Kao i metformin i pioglitazon, preparati sulfonilureje spadaju u tradicionalne hipoglikemijske lijekove koji su dugo prisutni na našem tržištu i koje koristi veliki broj oboljelih od ŠB2. Za razliku od pioglitazona, sulfonilureja ne ulazi u interakciju s ACE2 receptorima koje koronavirus koristi za ulazak u stanice (11). Međutim, s obzirom na to da učinak na regulaciju glikemije ostvaruju potičući beta stanicu gušterače na lučenje inzulina, postoji rizik od hipoglikemija tako da ih je potrebno izbjegavati kod hospitaliziranih bolesnika s težom kliničkom slikom. Kod svih bolesnika oboljelih od ŠB2 i COVID-19 infekcije, ako lijek nije kontraindiciran, preporučuje se terapija modernim pripravkom preparata sulfonilureje gliklazidom jer je siguran kod bubrežnog oštećenja i srčane bolesti te ima manji rizik od hipoglikemija u odnosu na stariju generaciju preparata sulfonilureje (glibenklamid, glimepirid). Budući da trenutno ne postoje podaci o mogućem štetnom učinku preparata sulfonilureje tijekom zaraze COVID-19 infekcijom, oni se trenutno smatraju sigurnim lijekovima u bolesnika s blažom ili srednje teškom kliničkom slikom (24).

Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4 inhibitori)

DPP-4 je tkivna oligopeptidaza koja je, uz utjecaj na regulaciju glikemije inhibirajući aktivnost glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1), prisutna u mnogim biološkim procesima koji uključuju kontrolu i aktivaciju faktora rasta, kemokina i aktivaciju T-staničnog sustava. Sukladno tome, smatralo se da terapija DPP-4 inhibitorima može

rezultirati povećanim rizikom od infekcija što su potvrdila i neka pretklinička istraživanja ukazujući na povećani rizik nazofaringitisa i infekcija donjeg urinarnog trakta (24). Liječenje DPP-4 inhibitorima je pod najvećom pozornošću nakon pojave COVID-19 infekcije jer je DPP-4 receptor MERS koronavirusa (25). Istraživanja na animalnim modelima koji su izražavali ljudski DPP-4 ukazala su na prolongiranu fazu teške bolesti te slabiji oporavak od infekcije MERS koronavirusom. S druge strane, tijekom globalne epidemije MERS koronavirusom u Africi nije bilo značajnije zaraženih što je objašnjeno protektivnim polimorfizmom DPP-4 u Afrikanaca (26). Potencijalni antiupalni i modulatorni učinak DPP-4 inhibitora tijekom respiratornih komplikacija COVID-19 infekcije uzrokovanih citokinima je pod znanstvenim i stručnim interesom (27).

Ranija istraživanja povezanosti imunoloških svojstava i učinaka DPP-4 inhibitora uglavnom su uključivala terapiju neselektivnim DPP-4 inhibitorima, dok se trenutno u liječenju ŠB2 koriste visokoselektivni DPP-4 inhibitori. Opsežna pretklinička istraživanja visokoselektivnim DPP-4 inhibitorima nisu potvrdila da dolazi do smanjenja T-staničnog odgovora, a usprkos početnim strahovima nije bilo značajnih sigurnosnih rizika povezanih s terapijom DPP-4 inhibitorima nakon 13 godina kliničkog iskustva (18). Terapija visokoselektivnim DPP-4 inhibitorom sitagliptinom nije rezultirala značajnim imunološkim promjenama i promjenom u razini upalnih biomarkera, čak ni kada se lijek davao oboljelima od HIV infekcije (18). S obzirom na to da je najveći rizik kod zaraze COVID-19 respiratorni sustav, velika studija koja je uključila preko 22 000 oboljelih od ŠB2 nije pokazala veći rizik pneumonije pod terapijom DPP-4 inhibitorima u odnosu na osobe liječene drugim lijekovima za šećernu bolest (28). DPP-4 ima važnu ulogu u metabolizmu glukoze i inzulina. DPP-4 razgrađuje inkretine u našem organizmu, poglavito GLP-1 i GIP (želučani inhibicijski peptid). Na taj način DPP-4 smanjuje lučenje inzulina iz beta stanica gušterače na kojoj su prisutni receptori za GLP-1. Nadalje, ekspresija DPP-4 je veća u visceralnom masnom tkivu gdje utječe na metabolizam masnog tkiva i pridonosi inzulinskoj rezistenciji. Terapija visokoselektivnim DPP-4 inhibitorima sprječava razgradnju endogenih inkretina (prvenstveno GLP-1) čime se ostvaruje njihov produženi učinak na beta stanicu gušterače (lučenje inzulina) te visceralno masno tkivo. Iako enzimaska aktivnost DPP-4 utječe na funkciju nekoliko citokina, kemokina i faktora rasta, dostupni podaci ne ukazuju da terapija visokoselektivnim DPP-4 inhibitorima dovodi do klinički značajnih promjena markera imunološke funkcije u osoba sa ili bez ŠB2. Nadalje, upravo se DPP-4 inhibitori u smjernicama smatraju lijekovima koji se najbolje podnose

i imaju najmanje nuspojava. Međutim, koronavirus se veže na DPP-4, a enzimaska aktivnost DPP-4 pojačava djelovanje upalnih citokina rezultirajući pretjeranim upalnim odgovorom. Prema tome, kod COVID-19 infekcije DPP-4 inhibitori teoretski mogu prevenirati i reducirati rizik i progresiju akutnih respiratornih komplikacija (citokinska oluja) kod oboljelih od ŠB2 (27). U tijeku je više istraživanja s ciljem odgovora može li liječenje DPP-4 inhibitorima u oboljelih od ŠB2 uz regulaciju glikemije ublažiti kliničku sliku COVID-19 infekcije.

Agonisti glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1 agonisti)

GLP-1 agonisti su otporni na razgradnju enzimom DPP-4. Za razliku od DPP-4 inhibitora, GLP-1 agonisti se daju supkutano u značajno većoj farmakološkoj dozi čime ostvaruju i dodatne učinke osim regulacije glikemije i to prvenstveno u vidu smanjenja apetita i tjelesne težine. GLP-1 agonisti ostvaruju i antiupalne učinke i snižavaju razinu sistemskih upalnih biomarkera kod pretilih osoba te oboljelih od ŠB2 (29). Mnoga su pretklinička istraživanja ukazala da terapija GLP-1 agonistima umanjuje upalna zbivanja u plućima, smanjuje stvaranje citokina i štiti funkciju pluća u animalnim modelima s eksperimentalnom ozljedom pluća, a slično je dokazano i kod ozljede pluća uzrokovane respiratornim sincicijskim virusom (30). GLP-1 agonisti su se pokazali kao kardiovaskularno sigurni i protektivni lijekovi koji su učinkoviti u regulaciji glikemije u perioperativnom razdoblju i u jedinicama intenzivne njege (31). Iako se terapija GLP-1 agonistima pokazala sigurna i učinkovita i kod pacijenata na ventilatoru, nedovoljno je podataka o sigurnosti terapije GLP-1 agonistima da bi se ona mogla preporučiti i u teško te kritično oboljelih bolesnika s COVID-19 infekcijom pa se mogu preporučiti samo kod blaže i srednje teških oblika bolesti uz preporuku adekvatnog unosa tekućine i hrane (32).

Inhibitori kotransportera natrij glukoza 2 (SGLT-2 inhibitori)

SGLT-2 inhibitori su nova linija hipoglikemijskih lijekova koji svoj učinak ostvaruju putem bubrega blokirajući SGLT-2 receptore u proksimalnom dijelu nefrona i time dovode do glukozurije, ali i natriureze. Osim snižavanja razine glukoze u krvi, dovode i do smanjenja tjelesne težine (u bolesnika s BMI 28 kg/m² pod terapijom SGLT-2 inhibitorom oko 30 % unesenih ugljikohidrata izluči se putem urina) te sniženja krvnog tlaka. Nadalje, kardiovaskularne studije pokazale su da su ti lijekovi kardio i nefroprotektivni kod osoba s ŠB2 koji su pod izrazito povišenim rizikom od kardiovaskularnih komplikacija (33). Iako se SGLT-2 inhibitori dobro podnose i imaju kardioprotektivne učinke, posebno na srčano zatajenje, COVID-19 infekcija je često

udružena sa smanjenim unosom hrane, dehidracijom te pogoršanjem bubrežne funkcije. Sve to značajno povećava rizik razvoja euglikemijske ketoacidoze pod terapijom SGLT-2 inhibitorima. Zbog toga se kod bolesnika s blažom kliničkom slikom može nastaviti terapija SGLT-2 inhibitorima uz oprez i nadzor, dok se kod onih sa srednje teškom slikom i hospitaliziranih bolesnika preporučuje ukinuti terapiju SGLT-2 inhibitorima (18). Istraživanja su također pokazala da SGLT-2 inhibitori pojačavaju aktivnost bubrežnih ACE2 receptora, što je jedan od mehanizama njihove nefroprotekcije. S druge strane, to bi teoretski moglo rezultirati lošijim ishodom kod oboljelih od COVID-19 infekcije, iako ne postoje podaci o djelovanju na ekspresiju plućnih ACE2 receptora (24).

Inzulin

Inzulin se već desetljećima upotrebljava u regulaciji glikemije kod teško oboljelih sa ŠB2 te onih hospitaliziranih u jedinicama intenzivnog liječenja. Inzulin također potiče protuupalne promjene kod ljudi te smanjuje razinu upalnih biomarkera kod teško oboljelih osoba sa ŠB2 (18). Od svih prethodno navedenih lijekova koji se koriste kod oboljelih od ŠB2, inzulinska terapija se najčešće koristi kod teško oboljelih s bakterijskim ili virusnim infekcijama. Terapija inzulinom umanjuje ekspresiju metaloproteinaze ADAM-17 u bubrezima u animalnim modelima, a ADAM-17 cijepa ACE2 inhibirajući djelovanje enzima (34). Trenutno nema podataka o korisnim ili štetnim učincima terapije inzulinom kod oboljelih od COVID-19 infekcije te se preporučuje upotreba isključivo inzulinske terapije kod onih s teškom kliničkom slikom i teškim respiratornim komplikacijama (upala pluća, mehanička ventilacija) (35). Najčešće se koristi terapija kratkodjelujućim humanim inzulinom u 4 dnevne doze, a kod kritično bolesnih inzulin se aplicira u kontinuiranoj infuziji.

Inhibitori sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS-inhibitori)

RAAS-inhibitori (ACE-inhibitori i blokatori AT1 receptora) su lijekovi izbora u liječenju povišenoga krvnog tlaka kod osoba sa šećernom bolešću zbog svog protektivnog učinka na vaskularni endotel i progresiju mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti (nefropatija i retinopatija). Retrospektivne analize su pokazale da su bolesnici s virusnom upalom pluća koji su liječeni RAAS-inhibitorima imali manju smrtnost i potrebu intubacije u odnosu na one koji nisu liječeni RAAS-inhibitorima (36). Međutim, terapija RAAS-inhibitorima povećava ekspresiju ACE2 te može teoretski povećati rizik infekcije s COVID-19 kod osoba s ŠB2 zbog čega je u početku pandemije COVID-19 infekcije postojalo dosta nedoumica glede terapije RAAS-inhibitorima. ACE2 ima protektivni učinak na upalne

TABLICA 1. Farmakološka terapija šećerne bolesti tipa 2 kod oboljelih od COVID-19 infekcije

FARMAKOLOŠKA TERAPIJA	ISTRAŽIVANJA NA ANIMALNIM MODELIMA I LJUDIMA	OPREZ KOD COVID-19 INFEKCIJE
metformin	<ul style="list-style-type: none"> nema podataka o mogućim štetnim učincima 	<ul style="list-style-type: none"> dehidracija i laktična acidoza kod teže oboljelih
pioglitazon	<ul style="list-style-type: none"> povišenje ACE2 kod štakora smanjenje ADAM-17 u mišićima ljudi 	<ul style="list-style-type: none"> mogući veći rizik lošijeg ishoda iako nema podataka o pojačanoj ekspresiji ACE2 u plućima ljudi
sulfonilureja	<ul style="list-style-type: none"> nema podataka o mogućim štetnim učincima 	<ul style="list-style-type: none"> veći rizik od hipoglikemije, potrebna titracija doze
DPP-4 inhibitori	<ul style="list-style-type: none"> animalni modeli s ljudskim DPP-4 razvijaju teški oblik s MERS virusnom infekcijom DPP-4 inhibitori ne utječu na razinu ACE2 kod miševa kod ljudi DPP-4 inhibitori imaju protuupalnu ulogu 	<ul style="list-style-type: none"> DPP-4 inhibitori teoretski mogu prevenirati i reducirati rizik i progresiju akutnih respiratornih komplikacija (citokinska oluja) kod oboljelih od ŠB2
GLP-1 agonisti	<ul style="list-style-type: none"> povećava aktivnost ACE2 u srcu i plućima kod animalnih modela 	<ul style="list-style-type: none"> mogući lošiji ishod iako nema podataka o pojačanoj ekspresiji ACE2 u plućima ljudi potreban adekvatni unos tekućine i hrane zbog rizika od dehidracije
SGLT-2 inhibitori	<ul style="list-style-type: none"> povećavanju aktivnost bubrežnih ACE2 receptora 	<ul style="list-style-type: none"> mogući lošiji ishod iako nema podataka o pojačanoj ekspresiji ACE2 u plućima ljudi rizik od dehidracije i euglikemijske ketoacidoze
inzulin	<ul style="list-style-type: none"> smanjuje bubrežnu ekspresiju ADAM-17 te povećava bubrežnu ekspresiju ACE2 	<ul style="list-style-type: none"> lijek izbora kod hospitaliziranih bolesnika veći rizik od hipoglikemije, potrebna titracija doze

ACE2 – angiotenzin-konvertirajući enzim 2; DPP-4 inhibitori – inhibitori dipeptidil-peptidaze 4; GLP-1 agonisti – agonisti glukagonu sličnog peptida-1; SGLT-2 inhibitori – inhibitori kotransportera natrij glukoza 2 receptora

procesu, dok COVID-19 infekcija smanjuje ekspresiju ACE2 dovodeći do staničnog oštećenja, hiperinflamacije i oštećenja plućne funkcije (37). Akutna hiperglikemija povisuje ekspresiju ACE2 na tkivima, što može pridonijeti ulasku virusa u stanicu, dok kronična hiperglikemija smanjuje ekspresiju ACE2 čineći stanice osjetljivijima na oštećenje upalnim procesima uzrokovanim virusom (32). Međutim, nema kliničkih podataka kod do sada oboljelih bolesnika od COVID-19 infekcije o štetnim učincima terapije RAAS-inhibitorima zbog čega su vodeća kardiološka društva (*European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America, American College of Cardiology, American Heart Association*) preporučila nastavak terapije RAAS-inhibitorima kod oboljelih od COVID-19 infekcije (38).

Zaključak

ŠB2 je rizični čimbenik za hospitalizaciju i smrtnost kod COVID-19 infekcije. Kontrola glikemije je izuzetno važna kod oboljelih od ŠB2 i COVID-19 infekcije. Bolesnici sa ŠB2 i blagom kliničkom slikom COVID-19 infekcije mogu nastaviti sa svojom uobičajenom terapijom šećerne

bolesti. Međutim, potreban je oprez kod terapije SGLT-2 inhibitorima zbog rizika od dehidracije i euglikemijske ketoacidoze te metformina i GLP-1 agonista u slučaju povraćanja ili slabijeg unosa hrane i tekućine. Doza preparata sulfonilureje i inzulina treba se korigirati ovisno o razini glukoze u krvi s obzirom na rizik od hipoglikemije. DPP-4 inhibitori imaju najmanje nuspojava i teoretski mogu prevenirati i reducirati rizik i progresiju akutnih respiratornih komplikacija (citokinska oluja) kod oboljelih od ŠB2. Kod hospitaliziranih bolesnika s težom kliničkom slikom indicirano je uvođenje inzulinske terapije kratkodjelujućim inzulinom u 4 dnevne doze ili intravenozno kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji.

LITERATURA

1. Ferlita S, Yegiazaryan A, Noori N i sur. Type 2 diabetes mellitus and altered system leading to susceptibility to pathogens, especially mycobacterium tuberculosis. *J Clin Med* 2019; 8: pii: E2219. DOI: 10.3390/jcm8122219.
2. Critchley JA, Carey IM, Harris T i sur. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. *Diabetes Care* 2018;41:2127–35. DOI: 10.2337/dc18-0287.
3. Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of obesity on influenza a virus pathogenesis, immune response, and evolution. *Front Immunol* 2019;10:1071. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01071.
4. Almond MH, Edwards MR, Barclay WS, Johnston SL. Obesity and susceptibility to severe outcomes following respiratory viral infection. *Thorax* 2013;68:684–6. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203009.
5. Song Z, Xu Y, Bao L i sur. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* 2019;11: pii: E59. DOI: 10.3390/v11010059.
6. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA i sur. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area *JAMA* 2003;289:2801–9. DOI:10.1001/jama.289.21. JOC30885
7. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of diabetes in the 2009 influenza A (H1N1) and the middle east respiratory syndrome coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *J Public Health Res* 2016;5:733. DOI: 10.4081/jphr.2016.733.
8. Li B, Yang J, Zhao , i sur. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109:531–8. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9.
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y i sur. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20. DOI: 10.1056/NEJMc2009226.
10. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A i sur. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574–81. DOI: 10.1001/jama.2020.5394.
11. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T i sur. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(17):1653–9. DOI: 10.1056/NEJMs2005760.
12. Rao S, Lau A, So HC. Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits. *Diabetes Care* 2020;43:1416–26. DOI:10.2337/dc20-0643.
13. Fernandez C, Rysa J, Almgren P i sur. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med* 2018;284:377–87. DOI: 10.1111/joim.12783.
14. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;e33213321. DOI: 10.1002/dmrr.3321.
15. Yang JK, Lin SS, Ji XJ i sur. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:193–9. DOI: 10.1007/s00592-009-0109-4.
16. Hollander JE, Carr BG. Virtually perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1679–81. DOI: 10.1056/NEJMp2003539.
17. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020;43(Supplement 1): S89–S97. DOI: 10.2337/dc20-S008.
18. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev* 2020;41(3):bnaa011. DOI: 10.1210/edrv/bnaa011.
19. Mendy A, Gopal R, Alcorn JF, Forno E. Reduced mortality from lower respiratory tract disease in adult diabetic patients treated with metformin. *Respirology* 2019;24:646–51. DOI: 10.1111/resp.13486.
20. Rajeshkumar NV, Yabuuchim S, Pai SG, Maitra A, Hidalgo M, Dang CV. Fatal toxicity of chloroquine or hydroxychloroquine with metformin in mice. *bioRxiv* 2020.03.31.018556; DOI: 10.1101/2020.03.31.018556.
21. Gorricho J, Garjón J, Alonso A i sur. Use of oral antidiabetic agents and risk of community-acquired pneumonia: a nested case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:2034–44. DOI: 10.1111/bcp.13288.
22. Zhang W, Xu YZ, Liu B, i sur. Pioglitazone upregulates angiotensin converting enzyme 2 expression in insulin-sensitive tissues in rats with high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. *Sci World J* 2014;2014:603409. DOI: 10.1155/2014/603409.
23. Erol A. Pioglitazone treatment for the COVID-19-associated cytokine storm. 2020. DOI: 10.31219/osf.io/avfjb.
24. Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract* 2020;163:108146. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108146.
25. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0076469.
26. Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N i sur. Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of middle east respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:155–68. DOI: 10.1080/22221751.2020.1713705.
27. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108125. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108125.
28. Wvan der Zanden R, de Vries F, Lalmohamed A i sur. Use of dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and the risk of pneumonia: a population based cohort study. *PloS one* 2015;10:e0139367. DOI: 10.1371/journal.pone.0139367.
29. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell metabolism* 2018;27:740–56. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.

30. Viby NE, Isidor MS, Buggeskov KB, Poulsen SS, Hansen JB, Kissow H. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) reduces mortality and improves lung function in a model of experimental obstructive lung disease in female mice. *Endocrinology* 2013;154:4503-11. DOI: 10.1210/en.2013-1666.
31. Hulst AH, Plummer MP, Hollmann MW i sur. Systematic review of incretin therapy during peri-operative and intensive care. *Crit Care* 2018;22:299. DOI: 10.1186/s13054-018-2197-4.
32. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K i sur. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8:546-50. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
33. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, i sur. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
34. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:303-10. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.004.
35. Salem ESB, Grobe N, Elased KM. Insulin treatment attenuates renal ADAM17 and ACE2 shedding in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306:F629-39. DOI: 10.1152/ajprenal.00516.2013.
36. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2018;31:419-23. DOI: 10.1080/08998280.2018.1499293.
37. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S i sur. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.e8. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.052.
38. de Simone G, Mancusi C. Speculation is not evidence: antihypertensive therapy and COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020;6:133-4 DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa021.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

doc. dr. sc. Tomislav Bulum, dr. med.,
znanstveni savjetnik
Sveučilišna klinika za dijabetes,
endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk
Vrhovac, Klinička bolnica Merkur
Dugi dol 4a
10 000 Zagreb, Hrvatska
e-mail: tomobulum@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

7. svibnja 2020./May 7, 2020

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

23. lipnja 2020./June 23, 2020

