

Észak-budai Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II. Belgyógyászat-Diabetológia,¹ Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc,² Észak-budai Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Finanszírozási és Módszertani Osztály, Budapest³

Diabetes és SARS-CoV-2-fertőzés – előrehaladás az ismeretekben

Winkler Gábor dr.,^(1,2) Schandl László dr.,⁽¹⁾ Geriné Oláh Andrea⁽³⁾

Összefoglalás

Több mint másfél éve zajlik a koronavírus-világjárvány, a COVID-19. Már a pandémia első hulláma idején tisztázódott, hogy egyes krónikus megbetegedések, közöttük a diabetes is, fokozott kockázatot jelentenek mind a fertőződés, mind a kimenetel tekintetében. A második és különösen a harmadik hullám azután sok tekintetben pontosította, részben módosította az addigi ismereteket. Közelebbről kirajzolódott a fertőződés mechanizmusa, a vírus iránti fogékonyságot és a megbetegedés kimenetelét meghatározó tényezők köre, valamint cukorbetegség esetében az anyagcsere-vezetés tekintetében legoptimálisabb terápia. E kérdéseket járja körül munkánk.

■ **Kulcsszavak:** a SARS-CoV-2-fertőzés, diabetes, vércukorcsökkentő kezelés, szervezési kérdések

Diabetes and SARS-CoV-2 infection – progress in knowledge

Summary: The coronavirus pandemic, COVID-19, has been going on for more than a year and a half. Already at the time of the first wave of the pandemic, it became clear that some chronic diseases, including diabetes, were at increased risk for both infection and outcome. The second and especially the third wave then clarified in many respects, partly modified the previous knowledge. In particular, the mechanism of infection, the factors determining susceptibility to the virus and the outcome of the disease, as well as the most optimal therapy for metabolic management in diabetics have been outlined. Our work revolves around these issues.

■ **Keywords:** SARS-CoV-2 infection, diabetes, antihyperglycemic therapy, special aspects of diabetes care

DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 (Nº3) 125–134. 2021. szeptember

DOI: 10.24121/dh.2021.11

Rövidítések

ACE-2: angiotenzinkonvertáló enzim-2; **COVID-19:** koronavírus-betegség 2019 (coronavirus disease 2019); **MERS:** közép-keleti légzési elégtelenség szindróma (Middle East respiratory distress syndrome); **NK:** természetes ölő[sejt] (natural killer); **NT-proBNP:** N-terminális pro-B típusú agyi nátriuretikus peptid (N-terminal pro-B type brain natriuretic peptide); **RAAS:** renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system); **s:** szolubiilis; **SARS:** súlyos akut légzőszervi szindróma (severe acute respiratory syndrome); **SARS-CoV-2:** SARS-koronavírus 2

Közlésre érkezett: 2021. május 3. • Közlésre elfogadva: 2021. augusztus 5.

A levelezésért felelős szerző: Prof. dr. Winkler Gábor

ÉKC Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II. Belgyógyászat-Diabetológia
1125 Budapest, Diós árok 1–3.

E-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu

Több mint másfél éve zajlik a SARS-CoV-2-vírus okozta világjárvány, a COVID-19 néven ismertté vált megbetegedés. Már a pandémia első hulláma idején tisztázódott, hogy egyes krónikus megbetegedések, közöttük a diabetes is, fokozott kockázatot jelentenek mind a fertőződés, mind a kimenetel tekintetében. Számos, ennek háttérét tárgyaló közlemény jelent meg a hazai és a nemzetközi szakirodalomban,^{1,2} valamint ismertté váltak a saját megfigyeléseken alapuló első tapasztalatok is.^{3,4} A második és különösen a harmadik hullám azután sok tekintetben pontosította, részben módosította az addigi ismereteket.

Közelebből kirajzolódott a fertőződés mechanizmusa, a vírus iránti fogékonyságot és a megbetegedés kimenetelét meghatározó tényezők köre, valamint cukorbetegség esetében az anyagcserevezetés tekintetében legoptimálisabb terápia. E kérdéseket járja körül munkánk, irodalmi áttekintés alapján.

A SARS-CoV-2-fertőzés*

A β -koronavírus-családba, a sarbecovirus alcsoportba tartozó kórokozó humán patogenetikai szerepére 2019 előtt nem volt adat. A fertőződés elsődleges helye beazonosíthatóan a közép-kínai Wuhan város Jiangnan körzetében lévő nagykereskedelmi állat- és tengeri termék piac (angol nevén Huanan Wholesale Seafood Market) volt, egyes felvételek szerint primer hordozója valamelyik denevértörzs – egy 2020-as közlés szerint a patkós-denevér (*Rhinolophus affinis*) –, köztes átvívója pedig az ingyencsúszkának számított húsáért és a kínai gyógyászatban használt pikkelyeiért tenyésztett⁵ tobzoska (*Manis pentadactyla*) lehetett.⁶ A betegség első érintettjei is árusok, piaci alkalmazottak és viszonteladók voltak.⁶

Wuhan a maga 11 milliós lakosságával Közép-Kína legnépesebb városa, Hupej tartomány székhelye. Repülőtere a régió belföldi légi közlekedésének középontja. Ez a magyarázata, hogy a megbetegedések emelkedő számának észlelésekor elrendelt karantén idejére már 5 milliót meghaladóra (!) volt

becsülhető azok száma, akik a fertőződés inkubációs idején belül repülőre szálltak (és a vírust továbbhadták).

A világon több mint 1400 denevérfaj létezik, amelyek változó előfordulással, a sarkvidékek kivételével minden földrészen megtalálhatók. A sarbecovírusok egyik természetes rezervoárját képezik. Egy 2017-es, latin-amerikai, afrikai és ázsiai felmérésből származó adat szerint a 12333 megvizsgált denevéregyed 9%-ában volt 91 különböző koronavírus törzs közül legalább egy jelenléte igazolható.⁵ A fertőzés átvitele a leggyakoribb légúti transzmisszió mellett közvetlen kontaktussal is történhet. Felvetették fertőzött állat – nem kellően hőkezelt – húsnak fogyasztásával,⁷ sőt a fecooralis úton történő átvitelt is,⁸ ez utóbbiakra azonban nincsen kellő mértékű bizonyíték. Igen valószínű viszont, hogy az emberre terjedésében köztes átvívó, a tobzoska, ennek közvetítésével pedig a vadon élő menyét és vadmacska is szerepet játszhatott.⁵ Tekintettel arra, hogy a járvány már kezdetben is emberről emberre terjedt, nem tekinthető zoonozisnak, a szakirodalom a spillover (szó szerinti fordításban átbukás) folyamat megjelölést alkalmazza.⁹

Egy másik, visszatérően olvasható vélekedés szerint a pandémia eredete a Huani Víruskutató Központhoz köthető, s azt egy véletlenül „kiszabadult” törzs okozta. Ez ellen szól, hogy minden mesterségesen előállított kórokozó génszekvenciája pontosan ismert, ez azonban a jelen esetben nem volt adott (analízisa és ennek révén a hatékony vakcinák előállítása hosszú időt vett igénybe). Kétségtelen, hogy a később SARS-CoV-2-ként azonosított kórokozó genetikai szerkezete kismértékben eltér a denevérekből izolált változatától, ezt azonban – az e vírusokra is jellemző, s időközben számos változat formájában igazolt – természetes mutáció okozhatta.^{5,8}

A járvány epidemiológiai jellemzői eltérnek a koronavírusok korábban azonosított képviselői által okozott humán fertőzésektől, a SARS (2003–2004) és a MERS (2012) járványától. A fontosabb eltéréseket az 1. táblázatban^{7,10,11} foglaljuk össze.

A vírus tüskefehérjéjével kapcsolódik az ACE-2-t^{12,13} hordozó szövetek – elsődlegesen a tüdő (alveoláris epitélisejtek), a szív (cardiomyocyták), a vese (podocytek, mezangiális sejtek, tubulus epitélisejtjei, Bowman-tok sejtei), a bél (enterocytek) és a lymphocytek¹⁴ – felszíni receptoraihoz. In silico és egyes humán megfigyelések szerint a DPP-4 koreceptorként szerepelhet.^{15,16}

* A kézirat leadását követően megjelent több írás foglalkozik a vírus laboratóriumi eredetét alátámasztó érvekkel. Azokkal kell azonban továbbra is egyetértőnünk, akik szerint a vírus genezise továbbra sem tekinthető eldöntöttnek.

1. táblázat. A SARS, a MERS és a COVID-19 járvány főbb epidemiológiai adatai^{6,8,9}

A vizsgált jellemző	SARS	MERS	COVID-19
A kórokozó	SARS-CoV-1-vírus	MERS-CoV-vírus	SARS-CoV-2-vírus
Genetikai egyezés			79% (SARS-CoV-1), 50% (MERS-CoV)
Primer góc	Kína (Guangdong tartomány, Hong Kong)	Szaúd-Arábia	Kína (Wuhan)
Primer hordozó	denevér	kérdéses; denevér (?)	denevér
Köztes átvivő	cibetmacska	teve	tobzoska (menyét, vadmacska)
Transzmisszió	állat → ember	állat → ember	ember → ember
Földrajzi terjedés	regionális	regionális	világjárvány
Emberről emberre terjedés	mérsékelt gyakori	ritka	igen gyakori
Inkubációs idő	5–7 nap	5–7 nap	2–14 (medián: 5–6) nap ^{*1}
R ₀ -érték ^{*2}	≈2	≈2	2,2–8,4
Fertőződés módja	légtúti, kontakt	légtúti, kontakt	légtúti (oralis, nasalis droplet), kontakt ^{*3}
Mortalitás	≈10%	≈34%	2%, ^{*4} kórházi beutalás: 15%

^{*1} 24 napos igazolt inkubációs időt is leírtak^{*2} az az érték, amely azt mutatja meg, hogy milyen a vírus fertőzőképessége (basic reproduction number)^{*3} feccoralis fertőződés is ismert^{*4} feltehetően alábecsült, más adatok jóval magasabb halálozásra utalnak

A receptorhoz történő kapcsolódást a vírusreplikáció megindulása mellett elhúzódó interferonválasz, fokozódó citokin- és kemokintermelődés, polimorfonukleáris infiltráció kíséri, majd lymphopenia (károsodott T-sejt-válasz), a koagulációs kaskád thrombosis irányában történő eltolódása és célszervkárosodások követik. Végül diffúz alveoluslúzió, fokozódó dyspnoe, esetenként sokszervi elégtelenség alakul ki. Dominálónan pulmonális manifesztáció esetén három szakasz különíthető el – aszimptomatikus szakasz (1-2 nap), enyhe felső légúti tünetekkel járó periódus (további néhány nap), majd a hipoxiával, diffúz alveoláris infiltrációval társuló, akut légzési elégtelenség szindrómába torkolló fázis^{12,13} –, ha a tünetegyüttest citokinvihar kíséri, néhány napon belül fatális sokszervi elégtelenség alakulhat ki.^{14,16,17}

Az ACE-2 karboxipeptidáz típusú enzim, amely egy aminosav C-terminálison történő lehasításával hidrolizál – inaktívál – egy sor fehérjét, közöttük az apelin-13-at, a neurotensint, a ghrelint, a des-Arg-bradikinit, elsődleges élettani feladata azonban az angiotenzin-II (1-8) angiotenzin (1-7)-té alakítása. Az első megfigyelések arra utaltak, hogy a RAAS-gátlás fokozza az ACE-2 expresszióját, ezt azonban újabb megfigyelések nem erősítették meg.¹⁸ A DPP-4/CD26 számos peptid inaktiválásában részt vevő, természetét tekintve szerinproteáz

típusú enzim, amely membránhoz kötött és szolubilis (s) formában egyaránt megtalálható. Egy madridi munkacsoport igazolta, hogy az sDPP-4 egyben zsírszövet-eredetű tényező is, adipokin, s plazmaszintje emelkedik túlsúly/elhízás, valamint inzulinrezisztencia fennállásakor. Immunmoduláló természetű, triggereli a T-sejt-működést és további citokinek termelődését. A COVID-19 tekintetében feltételezett koreceptor szerepe mellett elősegíti a gyulladásos folyamatokat és hozzájárul az érfalkárosodáshoz.¹⁹

Egy szemléletes leírás a Jelenések könyve által vizionált apokalipszis négy lovasához – háború, éhínség, betegség, halál – hasonlítja a SARS-CoV-2 fertőzés lezajlását. Az első lovas a megközelítésben az alattomos fertőződés, a második a rendezetlen-ellenőrizhetetlen citokinvihar, a harmadik a „magára maradó tüdő”, míg a negyedik a thrombosis irányába tolódó hemosztázis és a következményes sokszervi elégtelenség.²⁰

A – SARS és MERS formával szemben – rövid idő alatt világjárvánnyá szélesedő fertőzés magyarázatát a kórokozó nagyobb virulenciájával (l. az 1. táblázat R₀-értékét), hosszabb lappangási idejével, az elsődleges terület magas népsűrűségével, a lakosság fokozott mobilitásával,^{6,7,8} továbbá az első járványügyi intézkedések – szakirodalomban kevés hangot kapó – késésével magyarázzák. (A későbbi „hullámok” részben változó lefolyását az időközben megjelenő számos vírusmutációra vezetnek vissza.)

A kórlefolyás részleteinek további tárgyalása meghaladja munkánk terjedelmi lehetőségeit, e tekintetben összefoglaló munkákra utalunk.^{2,7,13,16,17,18,19,20} Megemlítjük azonban, hogy a kórlefolyás, a tünetek enyhe, akár észrevétlenül maradó vagy súlyos volta esetről esetre változhat. A kórjósulásban prognosztikai markerek segíthetnek, amelyek jelzik a súlyosabb kórlefolyás valószínűségét (emelkedő We-érték, CRP-, prokalcitonin-, IL-6-, ferritin-, D-dimer-, NT-proBNP-szint, lymphopenia, relatív neutrophilia).²¹

Diabetes és COVID-19

A diabetes és a SARS-CoV-2-infekció kapcsolatának tisztázása döntően két kérdés megválaszolását igényli: fokozott-e cukorbetegség COVID-19 iránti fogékonysága, illetve mely tényezők magyarázhatják a betegség cukorbetegség körében súlyosabb lefolyást.

Humán in vivo és in vitro megfigyelések támasztják alá, hogy cukorbetegségeken és elhízott személyeken a vírus receptoraként azonosított ACE-2, valamint az e vonatkozásban ugyancsak diszkutált sDPP-4 expressziója diszregulált, jelenlétük fokozott.¹⁹ Mindkettő a szervezet számos szövetében megtalálható. Előbbi kiemelt jelentőséggel a tüdőben, a cardiomyocytákban, a vasculatúrában és a vesében, utóbbi a tüdőben, bélben, pancreasban, a máj hepato- és cholangiocytáiban, a vesében és az érfalban.^{21,22,23} Mindez alátámasztja a diabetesesek fokozott esendőségét, egyben körvonalaz kauszális terápiás lehetőségeket is.

Kísérletes körülmények között kívülről állati szervezetbe juttatott sDPP-4 fokozta a monocytamigrációt. Mások arról számoltak be, hogy az extracelluláris mátrix fehérjével kapcsolatba lépve triggereli a szöveti remodelációt, továbbá a fibroektinhez kapcsolódva serkenti a helper T-sejtek mobilizálását. Felvetették, hogy fokozza a plazminogén-2 aktivitását, ami a plazminszint emelkedését eredményezi. A plazmin – más proteázokkal együtt – szerepet játszhat a SARS-CoV-2 tüskefehérjéje furinoldalának hasításában, ami a kórokozó virulenciájának fokozódását eredményezi. Az sDPP-4 közvetlenül károsítja a vasculatura simaizomzatát, így szerepe lehet a SARS-fertőzést kísérő kardiovaszkuláris károsodásokban.¹⁹

A RAAS-gátlás speciális előnye vérnyomás-csökkentő – és közvetve, a szimpatikus idegrendszerre, valamint a cardiovascularisra gyakorolt – hatásán túl eddig nem igazolódott SARS-CoV-2-fertőzésben, sőt a járvány megjelenésekor potenciális kockázatának vélték az ACE-2-expressziót fokozó – utóbb elvetett – természetét. Ezzel szemben a DPP-4-gátlók terápiás hasznát, a fertőzés kimenetelét kedvezően befolyásoló természetét több vizsgálat megerősítette (a DPP-4 lefolyást enyhítő szerepét a MERS-fertőzésben is igazolták).^{18,19,22,23,24}

Elméleti megfontolások alapján a DPP-4-gátlás gyulladásos folyamatokat és immunválaszt befolyásoló természete tekintetében Janus-arcú. Egyfelől a T-sejt-aktiváció, és így az antigénprezentáló sejtek számának csökkentésével gyengítheti az antiinflammatorikus választ, másfelől a neuropeptid Y hasításának gátlásával fokozhatja az NK-sejtes és B-sejtes mobilizációt. Alkalmazásának előnye igazolódott autoimmun betegségek egyes formáiban is.^{22,23,24}

Összességében megállapítható, hogy a COVID-19-ben érintettek között magas a cukorbetegség előfordulási aránya, az adatok azonban a feldolgozás módjából – retrospektív adatelemzés, metaanalízis –, a minta nagyságából, reprezentatív vagy ad hoc természetéből adódóan jelentős szórást mutatnak. Több tanulmány vizsgálta az 1-es (T1DM), illetve 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) előfordulásának gyakoriságát. Nem meglepő módon, a COVID-19-ben érintett cukorbetegség többsége T2DM-ben szenvedett. A COVID-19-re jellemző tünetekkel rendelkező T1DM-esek arányát egy metaanalízis tág határok, 0,15–28,9% között változónak találta, míg más feldolgozásban a COVID-19 előfordulása a T1DM-esek között ugyancsak nagy szórással, 0–16,6% közötti volt.²⁵

A tisztánlátást nehezíti, hogy nincsenek pontos felmérések a teljes lakosság SARS-CoV-2-fertőzöttségi arányát illetően sem. Szórványadatok ismertek egy-egy körzetre vonatkozóan, amelyek a tünetekkel orvoshoz fordult vagy kórházba utalt betegek adott populációra vonatkoztatott számarányát adják meg. A teljességhez tartozik az is, hogy a T1DM definiálása is eltért az elemzett tanulmányokban.

Cukorbetegség SARS-CoV-2-fertőzése kedvezőtlenebb prognózisú a nem cukorbetegségéhez képest.

Ezt erősíti meg több nagy esetszámú metaanalízis, valamint elsődlegesen a fenti összefüggés tanulmányozására indított, retrospektív adatgyűjtésen alapuló obszervációs vizsgálat is.

Egy 76 tanulmány 31067 betegét magába foglaló metaanalízis azt találta, hogy cukorbetegség körében gyakoribb a súlyos fertőzés (21,4 vs. 10,6%, $p < 0,01$), valamint az eset-halálozási ráta (28,5 vs. 13,3%, $p < 0,01$; ez utóbbi egy adott betegségben, a jelen esetben diabetesben érintettek halálozását fejezi ki az egész betegsoporthoz viszonyítva). Cukorbetegség súlyosabb lefolyású fertőzésének esélyhányadosát (OR) 2,38-nak (95%-os megbízhatósági határ [CI]: 2,05–2,78, $p < 0,001$), a halálozását 2,21-nak (95%-os CI: 1,83–2,66, $p < 0,001$) találták.³

Másik, 21 tanulmány összesen 47344 beteg adatait feldolgozó elemzés azt mutatta ki, hogy a SARS-CoV-2-vel fertőzöttek 5,3–20,0%-ának volt diabetes, az intenzív ellátást igénylő, súlyos esetek között azonban a gyakoriság jóval nagyobb, 16,2–44,5% közötti volt.²² Néhány további tanulmány adatát a 2. táblázatban foglaljuk össze.²⁶

Egy vizsgálatban, Délnyugat-Iránban, 2020. március és szeptember között kórházba utalt, 16391 válogatás nélküli eset lefolyását és kimenetelét elemezték. A betegek 8,3%-ának volt diabetes (1365 fő). Utóbbiak átlagos életkora szignifikánsan magasabb volt a nem cukorbetegekénél (59,0 vs. 37,0 év, $p < 0,001$), s körükben magasabb volt a kísérőbetegségek (hipertónia, kardiovaszkuláris betegségek, krónikus vese- és tüdőbetegség) gyakorisága is (valamennyi esetében $p < 0,01$).

A cukorbetegség mortalitása is szignifikánsan ($p < 0,001$) magasabbnak bizonyult a nem cukorbetegekénél (14,4 vs. 3,3%).²²

Saját tapasztalataink is megerősítik a diabetes COVID-19-kimenetelt súlyosbító hatását. 2020. március 1. és ez év április 1. között összesen 2958 igazolt SARS-CV-2-fertőzöttet kezeltünk. Közülük 379-nek volt diabetese is (12,81%). A teljes csoportra vonatkoztatott mortalitás 17,10% (506 fő). Összesen 395 nem diabeteses személyt veszítettünk el (15,31%), míg a cukorbetegek közül 91-en haltak meg (24,01%).

A SARS-CoV-2-fertőzés potenciális súlyosbító faktorai közé tartozik a magasabb életkor, kimenetel tekintetében – a megfigyelések többsége szerint – a férfi nem (eset-halálozási ráta 2,8% vs. 1,7% nőkben), a nem fehér rassz (OR fekete, ázsiai és vegyes etnikumú népesség vs. fehérek 1,83–2,17), a túlsúly/elhízás. Rontja a prognózist társbetegségek (elsősorban keringési, krónikus vesebetegség, hipertónia, az alvadási rendszert érintő károsodások) fennállása is.^{1,3,17,18,19}

Első, 2004-es leírása óta²⁷ mind több figyelem irányul a NETosis (újabb írásmóddal: netosis), a fertőzések és a thrombosisos szövődmények kapcsolatára. A fogalom – NET: neutrophil extracellular trap – szó szerinti fordításban neutrophil extracelluláris csapdát jelent és lényege a neutrophil sejtek halálózásának szabályozott formája. A kialakuló komplexek hiszton és DNS-fragmentumok mellett microbicidális

2. táblázat. Néhány vizsgálat és metaanalízis cukorbetegség COVID-19 súlyosságát fokozó hatását megerősítő adata²⁶

A feldolgozás természete	Ország	Elemzettek száma	Tanulmányok száma	Kimeneteli mutató	Kockázat (OR, HR, RR), 95%-os CI
Áttekintés és metaanalízis	több	3 076	8	diabetes okozta kockázat súlyos/nem súlyos*	2,07 (0,89–4,82)
Áttekintés/metaanalízis	több	2 103	9	ugyanaz	2,67 (1,91–3,70)
Áttekintés/metaanalízis	több	1 527	6	ugyanaz**	2,21 (0,88–5,57)
Metaanalízis	Kína	2 018	12	cukorbeteg aránya súlyos / nem súlyos	2,26 (1,47–3,49)
Chinese Centers for Disease Control and Prevention Report (CCDCPR)	Kína	72 314		eset-halálozási ráta	7,3% vs. teljes csoport 2,3%
Multicentrikus kohorszvizsgálat	Kína	191		kórházi halálozás cukorbeteg vs. nem cukorbeteg	2,85 (1,35–6,05)
Populációs kohorszvizsgálat	Egyesült Királyság	61 414 470		kórházi halálozás cukorbeteg vs. nem cukorbeteg	T1DM: 3,50 (3,15–3,89); T2DM: 2,03 (1,97–2,09)

A kockázat jelzésére használt mutató: esélyhányados (OR), kockázati arány (HR: hazard rate), kockázati arány (RR: risk ratio)

* a súlyos/nem súlyos eset nincs definiálva

** súlyos / intenzív kezelést igénylő vs. nem súlyos / intenzív ellátást nem igénylő esetek

fehérjéket tartalmaznak. A folyamat kiváltásában bakteriális és vírusinfekciók játszanak szerepet, de megindulását immunkomplexek is elősegíthetik. A kórokozó által megtámadott szövetekben a neutrophil/lymphocita arány emelkedik, proinflammatorikus citokinek szabadulnak fel, microthrombosisok alakulnak ki, amelyek egészében prothrombogen hatásúak.²⁸ A reakciósorozat része a szervezet fertőzésekkel szembeni védekezésének, ha azonban rendezetlenné válik, hozzájárulhat a szövethárosodások elmélyüléséhez, thrombosisok kialakulásához. Ilyen rendezetlen netosist figyeltek meg a COVID-19 súlyos formáiban is.^{27,29} Hyperhomocysteinaemia, valamint reaktív oxigénspecies fokozott termelődésével járó állapotok²⁸ – tartós hyperglykaemia, hipertónia stb. – fokozzák a netosis kockázatát. Megelőzésük – pl. az anyagcsere rendezése, folsav-szupplementáció – mérsékelheti a thrombosis kockázatát.

A diabetes kockázatot fokozó hatása több összetevő együttes következménye, amelyeket a 3. táblázatban foglalunk össze.^{3,22,23,26,27,29,31}

Az 53 francia állami és magán ellátóhely bevonásával folytatott CORONADO vizsgálatban arra kerestek választ, hogy milyen fenotípusajátosságok kísérik a kórházi beutalásra került cukorbeteg súlyosabb lefolyású eseteit. A tanulmány primer végpontját a 7 napon belül invazív lélegeztetésre szoruló és/vagy meghaltak száma, csoporton belüli arányának felmérése, valamint klinikai jellemzőik kockázatmeghatározó természetének és az alkalmazott kezelés kimenetelt befolyásoló hatásának vizsgálata képezte. Egy hónap alatt, 2020. március 10. és április 10. között felvételt igénylő 1317 személy adatait értékelték. A kórházba kerültek 64,9%-a volt férfi, 88,5%-uk T2DM-ben

szenvedett. Átlagos életkoruk $69,8 \pm 13,0$ év, testtömegindexük $28,4 \text{ kg/m}^2$ (25–75 percentilis érték: 25,0–32,7) volt. A résztvevők 29,0%-ában (95%-os CI: 26,6–31,5) teljesült a primer végpont, 20,3%-ban (95%-os CI nincs megadva) volt szükség gépi lélegeztetésre, 10,6%-uk (9,0–12,4%) halt meg. A bevontak 18,0%-a (16,0–20,0) volt 7 napon belül elbocsátható.

Egyváltozós értékelés alapján a nem (férfi), a testtömegindex ($> +1 \text{ SD}$), valamint a már felvételtkor is alkalmazott RAAS-gátló kezelés bizonyult kimenetelt súlyosbító tényezőnek az összetett végpont tekintetében, multivariációs elemzéssel azonban egyedül a testtömegindex maradt körjelző értékű (OR: 1,28 [1,10–1,47], $p < 0,01$). Rontotta a kórjelést a már felvételtkor is fennálló dyspnoe (OR: 2,10 [1,31–3,35]), az alacsony lymphocytaszám (OR: 0,67 [0,50–0,88]), az emelkedett CRP-szint (OR 1,93 [1,43–2,59]) és antistreptolizin-titer-érték (OR: 2,23 [1,70–2,93]). Az első 7 napon belüli halálozás független prognosztikai előjelzőjének bizonyult az életkor (átlag $+1 \text{ SD}$, OR: 2,48 [1,74–3,53]), a kezelt OSAS [OR: 2,80 [1,46–5,38]], valamint a mikro- (OR: 2,14 [1,16–3,94]) és a makrovaszkuláris szövődmények (OR: 2,54 [1,44–4,50]) fennállása.³²

Ez az első felmérés, amely arra ad választ, hogy kórházi kezelést igénylő cukorbeteg esetében mely klinikai jellemzők jelezhetik előre a SARS-CoV-2-fertőzés súlyosabb kimenetelét. Elgondolkodtató, hogy a vizsgált csoportban minden ötödik beteget intubálni kellett, hogy csaknem minden tízediket elveszítettek, továbbá hogy a > 75 éves betegek halálozásának 10-szeres volt az esélye az < 55 évesekéhez viszonyítva (ugyanaz a 65–74 éves korosztály esetében háromszorosnak adódott).

Újonnan kialakuló diabest is megfigyeltek SARS-CoV-2-fertőzés kapcsán. Ebben szerepet játszhat, hogy a gyulladásos folyamat, a fokozott citokin- – elsősorban IL-6, - TNF- α – termelődés eredményezte inzulinrezisztencia mellett a vírus közvetlen β -sejt-károsító hatással is rendelkezik.^{33,34} Az esetek egy részében a korábban is fennálló szénhidrátanyagcsere-zavar romlásáról, a prediabeteses állapot diabetesbe történő konvertálódásáról van szó, máskor az inzulinszekréció akut károsodása mutatható ki. A gyorsan emelkedő vércukorszint, az esetlegesen kialakuló diabeteses ketoacidosis prothrombotikus, emellett keringést megterhelő hatású, és a folyamat könnyen átcsaphat a COVID-19 súlyos formájába. Az előzőnél is aggasztóbb, hogy a fertőzés kapcsán gyermekekben megfigyelték újonnan kialakuló T1DM megjelenését, ami az esetek többségében ugyancsak ketoacidosisal járt.³⁵

3. táblázat. A diabetes prognózist rontó hatásának főbb összetevői^{22,23,26,27,29}

- az ACE-2 és a DPP-4 fokozott expressziója
- netosis elősegítése a kívánttól elmaradó anyagcsere-állapot esetén
- a veleszületett és az adaptív immunrendszer károsodása
- gyakoribb túlsúly, zsírszöveti citokinek fokozott képződése*
- fokozott gyulladásos válaszkészség
- a vasculatura gyakori érintettsége (mikro- és makrovaszkuláris károsodások, endothelitis)
- a renin-angiotenzin rendszer fokozott aktivitása
- hyperglykaemia glikációt okozó** és prokoaguláns hatása
- anyagcsere-kisiklások (elsősorban ketoacidosis) gyulladást elmélyítő és keringést terhelő hatása
- célszerv-károsodások (szív, vese) gyakoribb kialakulása

* elsősorban 2-es típusú diabetesben, illetve metabolikus tünetcsoporttal társult 1-es típusú formában

** a fokozott glikáció károsítja a fehérjék szerkezetét és működését

Mindez a szénhidrát-anyagcsere szoros monitorozásának szükségességét veti fel olyan betegeken is, ahol cukorbetegség korábban nem volt ismert. Indokoltnak látszik az ilyen esetek gyakoriságára, a veszélyeztetett betegcsoportok felderítésére irányuló prospektív vizsgálat indítása is.³³

Anyagcserekontroll, antihyperglykaemiás kezelés

A fenti riasztó adatokkal szemben az esetek többségében a SARS-CoV-2-fertőzés cukorbetegségeken is enyhe vagy átlagos súlyosságú.²¹ Mivel azonban a betegség a már jelzett okok folytán súlyosabb lefolyású is lehet – s hirtelen, gyors állapotromlás is bekövetkezhet –, kiemelt hangsúlyt kap a megelőzés, az anyagcsere folyamatos karbantartása (az individuális glikémiás cél tartós biztosítása), a betegség korai felismerése, valamint az egészségügyi ellátórendszerrel történő kapcsolatfelvétel már az első tünetek megjelenésekor. Elengedhetetlen a rendszeres vércukor-önellenőrzés, a – vesekárosodás megelőzésére – a szervezet megfelelő hidratáltságának, valamint a vérnyomáskontrollnak a biztosítása és a társbetegségek célzott kezelése.^{19,26,30}

A vércukorcsökkentő kezelés tekintetében a munkacsoportok többsége enyhe lefolyású esetekben megengedettnek tartja az addigi kezelés folytatását, megemlítve, hogy egyes gyógyszerek tekintetében dózistitrlás lehet szükséges (ami kezelőorvossal való konzultációt igényel). A glikémiás célt egyénre szabottan kell meghatározni, figyelembe véve az érintett személy táplálkozás-képességét, fizikai aktivitását, általános állapotát.

A választandó antidiabetikus kezelést illetően az álláspontok nem egységesek. Több szakértőcsoport indokoltnak tartja a metformin és a nátrium-glükóz kotranszporter (SGLT)-2-gátlók adásának leállítását a fertőzés igazolódásakor tekintet nélkül az aktuális tünetekre, és az akut betegségek fellépésekor követendő általános szabályok („sick day rules”) alkalmazását javasolja.²⁹

A metformin esetében a citokinvihar következtében akár rövid idő alatt jelentősen megemelkedő inzulinigény, inzulinhiányos állapot kialakulása és ketoacidosis jelenti a potenciális kockázatot. Előnyt jelenthet viszont a neutrophilsejt-szám csökkenése alkalmazása során – amit polycystás ovarium szindrómában mutattak ki –, a neutrophil/lymphocytá arány

csökkentése, valamint netosist gyengítő természete (ami kedvező az alvadási kaskád szempontjából).²⁷ Egy öt obszervációs vizsgálat összesen 1282 személyt magába foglaló metaanalízise szerint a kórházba utalás előtt metformin-monoterápián lévő T2DM-es betegek körében más csoportokéhoz képest kisebb volt a mortalitás.³⁶ Az SGLT-2-gátlók esetében a dehidráció és az euglykaemiás ketoacidosis kockázata igényel mérlegelést, ami felülírhatja a keringési rendszer és a vesevédelem tekintetében egyébként igazolt előnyöket.^{26,27}

Figyelemre méltó az angliai háziorvosi praxisokban kezelt cukorbeteg 2003 óta vezetett regiszterén (National Diabetes Audit) alapuló, a COVID-19 és a diabetes kapcsolatát feldolgozó obszervációs vizsgálat adatai. Az elemzésbe olyan T2DM-es személyeket vontak be, akiket a rendszer 2018. január 1. és 2019. március 31. között már regisztrált, és 2020. február 16. és augusztus 31. között legalább egyszer megjelent orvosi vizsgálaton. Elemezték az alkalmazott vércukorcsökkentő kezelés és a halálozás esetleges összefüggését. A vizsgálatba vont 2851465 személy közül az adatgyűjtés lezárultáig 13479 beteg (0,5%) halt meg, ami 8,9 (95%-os CI: 8,7–9,0) / 1000 betegév veszteségnek felel meg. A halálozás illesztett kockázati hányadosa (HR) valamely vércukorcsökkentő gyógyszer felírásával ellátott vs. gyógyszert nem kapó betegek összevetésekor a metformin vonatkozásában 0,77 (0,73–0,81), az inzulin esetében 1,42 (1,35–1,49) volt. A többi antihyperglykaemiás csoport kockázati hányadosát a 4. táblázatban mutatjuk be.³⁶ Az inzulinnal kezelt magasabb HR-értéke nem meglepő, hisz alkalmazása általában hosszabb ismert betegségtartamot, szövődményekkel kísért állapotot

4. táblázat. A COVID-19 okozta halálozás kockázati hányadosa különböző antidiabetikumokkal kezelt T2DM-es betegek körében a gyógyszerfelírásban nem részesültekhez viszonyítva az angliai háziorvosi praxisok adatbázisa alapján (n=2851465)³⁶

Antidiabetikum	A halálozás kockázati hányadosa (HR)	95%-os megbízhatósági tartomány
Metformin	0,77	0,73–0,81
Meglitinidek	0,75	0,48–1,17
Sulfanylureák	0,94	0,89–0,99
Tiazolidindionok	0,94	0,82–1,07
SGLT-2-gátlók	0,82	0,74–0,91
DPP-4-gátlók	1,01	1,00–1,13
GLP-1-receptoragonista	0,94	0,83–1,07
Alfa-glükózidáz-gátlók	1,26	0,76–2,09
Inzulin	1,42	1,35–1,49

feltételez. A DPP-4-gátlók – és az alfa-glükoszidáz-gátlók – emelkedett HR-értékét – a tanulmány készítői szerint – a betegek más csoportokénál magasabb életkora magyarázhatja, míg az SGLT-2-gátlók és a sulfanylureák esetében észlelt alacsony érték a viszonylag kis esetszámmal állhat összefüggésben. A vizsgálok felhívják a figyelmet, hogy az adatgyűjtés obszervációs és retrospektív természetéből, valamint a tanulmányozott időszak rövid, mindössze 6 hónapos voltából adódóan értékét számos tényező korlátozza, s az adatok elsősorban tájékoztató jellegűek.³⁶

Meglepő módon a tanulmányok többségében a COVID-19 kialakulását megelőző anyagcserehelyzet és a HbA_{1c}-érték nem bizonyult a prognózist előrejelző tényezőnek, a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények fennállása azonban igen (amelyek létrejöttében a korábban kívánttól elmaradó anyagcsere-állapot és az ingadozó vércukorértékek nyilvánvalóan szerepet játszhattak).^{22,23,26,30,31,32}

Az ellentmondó irodalmi adatok tükrében nem kétséges, hogy súlyos esetekben a napszakos – napi többszöri – inzulinadásra való áttérés a helyes

választás, s a dózisokat a beteg állapotához (táplálkozásképesességéhez, veseműködéséhez, a gyulladásos folyamat intenzitásához) kell igazítani. Középsúlyos esetekben egyéni mérlegelés, a kezelésváltással járó előny és kockázat mérlegelése szükséges. Figyelembe kell venni azt is, hogy a már középsúlyos esetek egy részében is bevezetésre kerülő szteroid- (dexamethason-) terápia rontja az inzulinhatást, ami az addigi antidiabetikus kezelés kiegészítését teheti szükségessé és inzulinadás bevezetését támogatja. Az egyes antidiabetikumok adásával kapcsolatos mérlegelési szempontokat az 5. táblázatban foglaljuk össze.

A diabetesellátás szervezési kérdései

Terjedelmi korlátok folytán nem térhetünk ki a kezelés egyéb részleteire, a vérnyomáscsökkentő, keringéstámogató és véralvadást gátló terápia szempontjaira. Nem érintjük a lázcsillapítás, D-vitamin-pótlás, oxigénadás, nem invazív vagy invazív

5. táblázat. Az egyes antidiabetikum-csoportok SARS-CoV-2 tekintetében lehetséges előnyei, potenciális kockázata és az alkalmazásukkal kapcsolatos megfontolások^{16,21,29} (a táblázatban nem szerepeltetjük az egyes készítménycsoportok általános előnyeit és kockázatait)

Gyógyszercsoport	Lehetséges előnyök	Potenciális kockázat	Tanács a napi gyakorlathoz
Metformin ^{*1}	IL-1 β , -6, -17, TNF- α szintjének csökkenése (?), netosis $\downarrow$ (?)	diabetikus ketoacidosis	enyhe esetben folytatható, hemodinamikai instabilitás, illetve hipoxia esetén leállítandó
SGLT-2-gátlók	gyulladáscsökkentő hatás, CV és veseszövődmények $\downarrow$	vese ACE-2-expressziójának upregulálása; dehidráció, euglikémiás ketoacidosis	enyhe és középsúlyos esetekben folytatható, súlyos esetekben kerülendő
DPP-4-gátlók	fertőzés kockázata $\downarrow$ (MERS-CoV-ban igazolt), proinflammatorikus tényezők szöveti szintje $\downarrow$, mortalitás $\downarrow$ (?)		enyhe és középsúlyos esetekben folytatható ^{*2}
GLP-1-receptoragonisták	proinflammatorikus tényezők szöveti szintje $\downarrow$, gyulladáscsökkentő hatás, állapotban a 2-es típusú immun citokin reakció $\downarrow$	tüdő és szív ACE-2-expressziója $\uparrow$, aspirációveszély, gastrointestinalis mellékhatás	enyhe és középsúlyos esetekben folytatható ^{*3}
Pioglitazon ^{*4}	gyulladásos citokinek szintje $\downarrow$	ACE-2-receptor upregulálása, folyadékretenció	enyhe és középsúlyos esetekben folytatható
Sulfanylureák		(hydroxy)chloroquin egyidejű szedésekor a hypoglykaemia kockázata $\uparrow$	alkalmazásuk inkább kerülendő (hypoglykaemia)
Inzulin	ACE-2-receptor downregulálása, gyulladásos markerek szintje $\downarrow$		súlyos esetek preferált kezelése

$\downarrow$: csökken; $\uparrow$: fokozódik

^{*1} a ma egyedül használatos biguanid

^{*2} SARS-CoV-2 vonatkozásában sem humán in vivo előny, sem hátrány eddig nem igazolódott

^{*3} a hosszú hatású származékokkal kevés a tapasztalat

^{*4} a glitazonok Európában használt képviselője

lélegeztetés kérdéskörét sem. E tekintetben összefoglaló közleményekre utalunk.^{13,17,20,37,38}

Már utaltunk rá, hogy a COVID-19 megjelenését követően, az ACE-2 szerepének felismerésekor felmerült a RAAS-gátló kezelés fertőződést elősegítő szerepe. Nos, időközben számos nagy esetszámú tanulmány ezt cáfoló, megnyugtató eredménye vált ismertté. A Lombardiában, 6272 SARS-CoV-2-fertőzött és 30 759 párosított kontrollszemély bevonásával folytatott vizsgálat pl. az ACE-gátlók fertőzés iránti esélyhányadosát 0,96-nak (95%-os CI 0,87–1,07), az ARB típusú szereket 0,95-nek (0,86–1,05) találta.³⁷

A cukorbetegség fokozott kockázatának csökkentésében kiemelt szerepe van a megelőzésnek. Ebben meghatározó a megbetegedéssel kapcsolatos naprakész tájékoztatás. Ilyen pl., hogy már az első panaszok, tünetek megjelenésekor érdemes konzultálni a kezelőorvossal. A kezdetben széleskörűen ismertetett tünetekkel szemben – láz, szaglásvesztés, köhögés, légzésnehezítettség – mind gyakoribbá váltak az atípusos, megtévesztő panaszok, a fejfájás, izomfájdalmak, orrdugulás, légszomj. A megelőzés másik fontos része a megfelelő anyagszerekontroll biztosítása és ennek érdekében a vércukor-önellenőrzés rendszeres végzése.

Fontos ellátásszervezési kérdés, hogy a diabetesgondozás az érintett csoportokban is folytatódhasson, mind a „rutin” ellátás, mind a speciális várandóssági, nefrológiai, szemészeti ellenőrzés vonatkozásában.^{13,26} A reguláris gondozásban nagy szerepet kaphat a – megfelelően finanszírozott – telemedicina.

A diabetológia újabb kihívását jelenti a cukorbetegségeken kialakuló poszt-COVID tünetegyüttes vagy hosszú COVID szindróma. Új felosztás szerint akut SARS-CoV-2-fertőzésen az első négyheti időszakot értjük, a 4–12. hét az ún. poszt-akut szakasz, míg a 12. hét utáni periódus a poszt-COVID tünetcsoport. Ezt az egészében instabil állapottal járó időszakot változó, az esetek többségében depresszióval, szorongással társuló, dominálón légzőszervi, keringési és neurológiai panaszok jellemzik. A változó fizikai aktivitásból, étkezési egyenetlenségekből és pszichés zavarokból eredően a szénhidrát-anyagszere még labilis marad, ami gyakoribb ellenőrzést és az antidiabetikus terápia rendszeres felülvizsgálatát teszi szükségessé.³⁹ A gyakori többszervi működészavar ellátása több szakma együttműködését igényli, rendezése időben elhúzódó lehet, pontos módszertana még kidolgozásra vár.

Irodalom

1. Erenér S: Diabetes, infection risk and COVID-19. Review. *Mol Metab* 2020; 39: 101044. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101044
2. Winkler G, Schandl L, Nyulasi T: A COVID-19 fertőzés diabetológiai vonatkozásai. *Diabetol Hung* 2020; 28(2): 77–83. DOI: 10.24121/dh.2020.7
3. Shang L, Shao M, Guo Q, Shi J, Zhao Y, Xiaokereti J, et al.: Diabetes mellitus is associated with severe infection and mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res* 2020; 51(7): 700–709. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.07.005
4. Schandl L, Veress P, Lengyel Z, Nyulasi T, Winkler G: Koronavírus fertőzés cukorbetegségeken – A 2020. évi COVID-19 járvány első fázisának tapasztalatai az ÉKC Új Szent János Kórházban. *Diabetol Hung* 2020; 28(4): 225–236. DOI: 10.24121/dh.2020.17
5. Wacharapluesadee S, Tan CW, Maneeorn P, Duengk P, Zhu F, Joyinda Y, et al.: Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses in bats and pangolins in Southeast Asia. *Nature Comm* 2021; 12: 972. DOI: 10.1038/s41467-021-21240-1
6. Burki T: The origin of SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(8): 1018–1019. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30641-1
7. Kolifarhood G, Aghaali M, Saadati HM, Taherpour N, Rahimi S, Izadi N, et al.: Epidemiological and clinical aspects of COVID-19; a narrative review. *Arch Acad Emerg Med* 2020; 8(1): e41.
8. Lytras S, Hughes J, Xia W, Jiang X, Robertson DL: Exploring the origins of SARS-CoV-2. *BiorXiv* 2021; pp. 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.01.22.427830>
9. WHO: Origin of SARS-CoV-2. 26 March 2020. World Health Organization. WHO/2019-nCoV/FAQ/Virus_origin/2020.1
10. Al-Tawfiq J, Gautret P: Asymptomatic Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: extent and implications for infection control: A systematic review. *Travel Med Infect Dis* 2019; 27(2): 27–32. DOI: 10.1016/j.tmaid.2018.12.003
11. Kaur N, Singh R, Dar Z, Bijarnia RK, Dhingra N, Kaur T: Genetic comparison among various coronavirus strains for the identification of potential vaccine targets of SARS-CoV-2. *Infection, Genetics, Evolution* 2021; 89: 104490. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104490
12. Mason RJ: Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J* 2020; 55(4): 2000607. DOI: 10.1183/13993003.00607-2020
13. Parasher A: COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J* 2021; 97(1147): 312–320. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138577
14. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, Ntanas-Stathopoulos I, Kastiris E, Terpos E, et al.: Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Experiment Med* 2020; 20(7): 493–506. DOI: 10.1007/s10238-020-00648-x
15. Iacobellis G: COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diab Res Clin Pract* 2020; 162(4): 108125. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108125
16. Sun B, Huang S, Zhou J: Perspectives of antidiabetic drugs in diabetes with coronavirus infections. *Front Pharmacol* 2021; 11(1): 592439. DOI: 10.3389/fphar.2020.592439
17. Battle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA et al on behalf of the COVID-19 and ACE-2 in Cardiovascular, Lung and Kidney Working Group: Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *JASN* 2020; 31: 1380–1383. DOI: 10.1681/ASN.2020040419

18. Zang J, Wang M, Ding W, Wan J: The interaction of RAAS inhibitors with COVID-19: current progress, perspective and future. *Life Sci* 2020; 257: 118 142. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118142
19. Valencia I, Peiró C, Lorenzo Ó, Sánchez-Ferrer CF, Eckel J, Romacho T: DPP4 and ACE-2 in diabetes and COVID-19: therapeutic targets for cardiovascular complications? *Front Pharmacol* 2020; 11(7): 1161. DOI: 10.3389/fphar.2020.01.1161
20. Domingo P, Mur I, Pomar V, Corominas H, Casademont J, de Benito N: The four horsemen of a viral Apocalypse: the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EBioMedicine* 2020; 58: 102 887. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102887
21. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Yogendranathan N, et al.: Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia* 2020; 63(8): 1440-1452. DOI: 10.1007/s00125-020-05164-x
22. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Manzoni L, Coppelli A, Del Prato S: COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetol Endocrinol* 2020; 8(9): 782-792. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2
23. Bassendine MF, Bridge SH, McCaughan GW, Gorrell MD: COVID-19 and comorbidities: a role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J Diabetes* 2020; 1-10. DOI: 10.1111/1753-0407.13052
24. Pitocco D, Tartaglione L, Viti L, Di Leo M, Pontecorvi A, Caputo S: SARS-CoV-2 and DPP4 inhibition: is it time to pray for Janus Bifrons? *Diab Res Clin Pract* 2020; 163: 108 162, pp. 1-3. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108162
25. Nassar M, Nso N, Baraka B, Afshawy M, Mohamed M, Nyabera A, et al.: The association between COVID-19 and type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Diab Metab Syndr* 2021; 15: 447-454. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.02.009
26. Hartmann-Boyce J, Morris E, Goyder C, Kinton J, Perring J, Nunan D et al: Diabetes and COVID-19: risks, management and learnings from other national disasters. *Diabetes Care* 2020; 43(8): 1695-1703. DOI: 10.2337/dc20-1192
27. Dalan R: Metformin, neutrophils and COVID-19 infection. *Diab Res Clin Pract* 2020; 164: 108 230, pp. 1-8. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108230
28. Li J, Tong D, Wang Y, Liu Y, Zhang X, Liu N, et al.: Neutrophil extracellular traps enhance procoagulant activity in patients with essential hypertension. *J Thromb Haemostasis* 2020; 15 210, pp. 1-9. DOI: 10.1111/jth.15210
29. Arcanjo A, Logullo J, Menezes CCB, de Souza Carvalho Giangiarulo TC, dos Reis MC, de Castro GMM, et al.: The emerging role of neutrophil extracellular traps in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19). *Scientific Rep* 2020; 10: 19 630. DOI: 10.1038/s41598-020-76781-0
30. Abu-Farha M, Al-Mulla F, Thanaraj TA, Kavalakatt S, Ali H, Ghani MA, et al.: Impact of diabetes in patients diagnosed with COVID-19. *Front Immunol* 2020; 11: article 576 818. DOI: 10.3389/fimmu.2020.576818
31. Moftakhar L, Moftakhar P, Pirae E, Ghaem H, Valipour A, Azarbaksh H: Epidemiological characteristics and outcomes of COVID-19 in diabetic vs. non-diabetic patients. *Intern J Diab Develop Countr* 2021; DOI: 10.1007/s13410-021-00930-y
32. 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; 63(8): 1500-1515. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x
33. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti KGMM, Bornstein S, Eckel RH, et al.: New-onset diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(8): 789-790. DOI: 10.1056/NEJMc2018688
34. Papachristou S, Stamatou I, Stoian AP, Papanas N: New-onset diabetes in COVID-19: time to frame its fearful symmetry. *Diabetes Ther* 2021; 12: 461-464. DOI: 10.1007/s13300-020-00988-7
35. 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; 43(11): e170-e171. DOI: 10.2337/dc20-1551
36. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, Bakhal 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; 9(5): S293-S303. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00050-4
37. Clark CE, McDonagh STJ, McManus RJ, Martin U: COVID-19 and hypertension: risks and management. A scientific statement on behalf of the British and Irish Hypertension Society. *J Human Hypertens* 2021; 35: 304-307. DOI: 10.1038/s41371-020-00451-x
38. Carfora V, Spiniello G, Ricciolino R, Di Mauro M, Migliaccio MG, Mottola FF, et al.: Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 51(3): 642-648. DOI: 10.1007/s11239-020-02242-0
39. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamon I, et al.: Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ* 2021; 372: n693. DOI: 10.1136/bmj.n693