

DİYABET VE CORONAVİRUS HASTALIğI 2019 (COVID 19)

DIABETES AND CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19)

Sena İLİN¹, şerife Mehlika KUşKONMAZ ¹

ÖZET

2019 yılı sonunda, çoğunlukla solunum yollarını etkileyen bir hastalığın, yeni bir koronavirus ailesinden kaynaklandığı tespit edilmiş ve bu hastalığa COVID-19 adı verilmiştir. Bu hastalık kısa sürede pandemi haline gelmiştir. Güncel veriler; diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gibi kronik rahatsızlığı olan kişilerde hastalığın daha ağır seyrettiğini göstermektedir. Bunlar arasında özellikle diyabetin COVID-19'un morbidite ve mortalite oranını büyük ölçüde artırdığı gözlemlenmiştir. Bu derlemenin amacı; COVID-19 ile diyabet arasındaki ilişkinin merccek altına alınıp, mevcut bilgi ve veriler işığında değerlendirilmesidir.

Anahtar Kelimeler : SARS-CoV-2, diyabet, pnömoni

ABSTRACT

At the end of 2019, a disease -mostly affecting the respiratory system- caused by the new coronavirus was identified and named as COVID-19. This disease has rapidly spread all over the world. The recent data; it shows that the disease progresses more severely in people with chronic diseases such as diabetes, hypertension and cardiovascular disease. Diabetes has a very special importance in terms of increasing the risk of morbidity and mortality of COVID-19. The aim of this review is to evaluate the current knowledge and outcomes about the relationship between COVID-19 and diabetes.

Keywords: SARS-CoV-2, diabetes, pneumonia

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği Ankara Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Nisan 2021 / April 2021

Kabul Tarihi / Accepted : Kasım 2021 / November 2021

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Sena İLİN
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahili Birimler Ek Binası, Ulucanlar Caddesi No:89
06230 Altındağ / Ankara / Türkiye
Gsm: +90 312 595 42 31
E posta: dr.senailin@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Sena İLİN (ORCID: 0000-0001-6850-8335),
şerife Mehlika KUşKONMAZ (ORCID:0000-0002-2602-1657)
E posta: mehlikaisildak@gmail.com

Derleme çalışması olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir.

1. Giriş

Çin'in Wuhan kentinde, 31 Aralık 2019 tarihinde etiyolojisi bilinmeyen ciddi pnömoni vakaları ile başlayan ve kısa zaman içerisinde dünya genelinde hızla yayılan virüs; önce yeni (novel) koronavirüs-2019 (2019-nCoV) olarak adlandırıldı (1). Sonrasında ise; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "Ciddi Akut Solunumsal Sendrom-Koronavirüs-2" (SARS-CoV-2) ve bu virüsün neden olduğu hastalık ise, COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) olarak adlandırılmıştır (1).

Bir diğer küresel salgın olan diabetes mellitus, 2019 verilerine göre 20-79 yaş grubunda, dünya nüfusunun yaklaşık %9,3'ünü etkileyen (463 milyon), metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır (2-3). İki pandeminin bir arada yaşanması (Dual pandemi) ve her iki pandemiden etkilenen çok sayıda hastanın varlığı, kötü prognozla sonuçlanmaktadır. İlk veriler, diyabetiklerde SARS-CoV-2 ile enfekte olma ve şiddetli pnömoni gelişiminin, diyabeti olmayanlara göre daha yüksek oranda olduğuna, dolayısıyla mortalite oranının arttığına işaret etmektedir (2-4).

2. Diyabet ve Geçmişte Yaşanan Akut Viral Pandemiler ile Olan İlişkisi

Booth ve ekibinin yaptığı retrospektif çalışmada; 2002-2003 yıllarında yaşanan salgında SARS-CoV ile enfekte olmuş 144 hastanın klinik özellikleri analiz edilerek, diyabet tanısı olan hastalarda mortalite ve morbiditede ciddi oranda artış olduğu ve ölen 8 hastadan 6'sında diyabet tanısı bulunduğu raporlanmıştır (5). Pandemi İnfluenza A(H1N1) virüsü salgını sırasında, çok sayıda klinik çalışma, diyabetli bireylerin H1N1 enfeksiyonuna karşı daha duyarlı olduğunu, hastane yatışlarının, sağlıklı bireylere kıyasla daha fazla gerçekleştiğini göstermiştir (6-10). Kanada'da yürütülen çalışmalarda; diyabetik olan bireylerde, 2009 yılı H1N1 virüsü enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış oranında üç kat, yoğun bakım ünitesine kabul oranında ise 4(dört) kat artış gözlemlendiği (6) ve benzer şekilde, Almanya'da diabetes mellitus varlığında, 2009 H1N1 virüsü ile enfeksiyondan sonra mortalite oranının iki katına çıktığı raporlanmıştır (10).

3. Diyabet ve COVID-19 İlişkisi

SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemisinde elde edilen klinik raporlar komorbiditeler arasında diyabetin belirgin olarak yer aldığını göstermektedir. Örneğin Wuhan'da ağır SARS-CoV-2 pnömoni nedeniyle tedavi altında izlenen 52 hastanın demografik incelemesinde; hastaların % 20'sinde diyabet tanısı olduğu gösterilmiştir (11). Zhang ve ark, yatarak tedavi gören 140 COVID-19 tanı hastada yapılan detaylı bir klinik araştırmada, diyabetin (%12,1), hipertansiyondan sonra (%30,0) en sık görülen komorbiditelerden biri olduğu gösterilmiştir (12). Aynı şekilde yoğun bakımdaki diyabetli hastaların insidansı, yoğun bakımda izlenmeyen COVID-19 hastalarına kıyasla, iki kat daha yüksek bulunmuştur (12).

COVID-19 pandemisinde diyabetin; yoğun bakım ün-

tesine yatışı, invaziv mekanik ventilasyon gerekliliğini ve mortaliteyi artıran bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (13). Hem Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) hem de Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) varlığı, COVID-19 hastalarında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (14).

Diabetes mellitus ve COVID-19 şiddeti arasındaki ilişkiyi destekleyen çok sayıda patofizyolojik açıklama ileri sürülebilir. Virüslerle mücadelede interferon cevabı önem taşımaktadır. COVID-19 hastalarında erken dönem interferon cevapları baskılanmaktayken, ikincil ortaya çıkan maladaptif gecikmiş ve abartılı interferon cevabı ise, sitokin fırtınasına yol açarak çoklu organ hasarları oluşturmaktadır. Ayrıca diyabetin kendisi de, uygunsuz ve abartılı sitokin yanıtı ile karakterize proinflamatuar bir durumdur. Dual etki ile, sitokin fırtınasının tetiklediği bozulmuş endotel-epitel bariyer işlevleriyle birlikte mikrovasküler yataktaki hiperkoagülebilirlik, hastalığın, normal popülasyona göre daha kötü prognozlu seyretmesine neden olmaktadır (15). COVID-19 hasta takiplerinde; serum interlökin-6 (IL-6), C-reaktif protein ve ferritin seviyeleri, diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (16). Bu mekanizmalar doğrultusunda, diyabetik kişilerin, sonunda ARDS (akut solunum sıkıntısı sendromu) 'ye, şok tablosuna ve COVID-19 enfeksiyonunun hızla ilerlemesine yol açan inflamatuvar bir sitokin fırtınasına daha duyarlı olduklarını göstermektedir (16). SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve kronik komorbid hastalıkların ilişkisinin incelendiği ve 34 makaleyi kapsayan bir meta-analizde diyabetik hastaların, diyabetik olmayanlara göre şiddetli hastalık geçirme risklerinin 2.61 kat fazla olduğu bulunmuştur (17).

3.1. Rol Oynadığı Düşünülen Mekanizmalar

Tüm viral enfeksiyonlarda, viral yükün başarılı bir şekilde temizlenmesi, büyük ölçüde doğal (non-selektif) ve adaptif (kazanılmış) bağışıklık sisteminin düzenli ve düzgün çalışmasına bağlıdır. T1DM veya T2DM'li hastalarda, kronik diyabet zemininde oluşan doğal immün cevabın disregülasyonu, endotel disfonksiyonu ve bozulmuş bariyer yapısı ile pro-inflamatuar hiperkoagülebilirlik, enfeksiyonların oluşmasına ve daha ağır seyretmesine neden olmaktadır (18).

Rol oynadığı düşünülen mekanizmaları gözden geçirdiğimizde;

3.1.1. Bozulmuş T Hücre Yanıtı

Hipergliseminin düzeyi ile ilişkili veya ilişkisiz olarak kontrolsüz diyabet hastalarında T hücre fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunlardan; MacCuish ve ark, Delepese ve arkadaşlarının yürüttüğü iki ayrı çalışmada; iyi kontrollü diyabet hastalarında, in-vitro hücresel immün cevap normal bulunurken, kontrolsüz diyabetiklerde immün cevabın baskılanmış olduğu gösterilmiştir (19,20).

3.1.2. ACE-2 Reseptör Ekspresyonunda Artış

Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü, SARS-CoV-2 için hücreye giriş reseptörü olarak görev

yapar. Akciğerlerde (özellikle tip II pnömositlerde), böbrekte, bağırsakta ve vasküler endotelde yaygın olarak eksprese edilen bir enzim olan ACE2'nin, diabetes mellitusta azalmış ekspresyonu söz konusudur.

Normal fizyolojik koşullar altında ACE2, anjiyotensin-II'yi ve bir dereceye kadar anjiyotensin-I'i daha küçük peptitlere, yani sırasıyla anjiyotensin (1-7) ve anjiyotensin (1-9) 'a indirger. Pulmoner ACE2 / Angiotensin (1-7) sistemi, güçlü bir anti-inflamatuvar ve anti-oksidan rol oynar ve bu yüzden ACE2'nin ölümcül kuş gri-bi H5N1 enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğu bilinmektedir (15). Buna göre, diyabetiklerde düşük ACE2 ekspresyonu, COVID-19 ile ilişkili ciddi akciğer hasarı ve ARDS insidansının artmasındaki rolünü açıklayabilir (21,22). Ek olarak, diyabetik kişilerde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri(ACEi) / anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) kullanımı, COVID-19'da hastalık şiddetini artırmada rol oynamaktadır (23).

3.1.3. İnterlökin -6 artışı

Hafif COVID-19 vakalarında bile, yüksek miktarlarda IL-6, IL-1 β , tümör nekroz faktörü- α (TNF α) ve monosit kemotaktan protein-1 (MCP-1) proinflamatuvar bir ortamı indükleyebildiğinden, insülin direnci gelişmesine ve diyabetik bireylerde tablonun ağırlaşmasına yol açabilmektedir (24). Bu mekanizma nedeni ile; IL-6'ya karşı bir monoklonal antikör olan tocilizumab, COVID-19 hastalarında denenmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

3.1.4. Serum Fetuin A ve α 2-Heremans-Schmid Glikoproteini Düzeyinin Artması

SARS-CoV-2, bozulmuş insülin duyarlılığı ile bağlantılı bir α 2-Heremans-Schmid glikoproteini olan fetuin A'nın serum seviyelerini artırır ve bu da insülin direncini artırarak, diyabetik hastalarda riski artıran faktörlerden birisi olarak görülmektedir (25).

3.1.5. Fürin Seviyesinde Artış

Tip 1 membran bağımlı proteaz olarak bilinen fürin proteininin, SARS-CoV-2'nin hücreye penetrasyonunu kolaylaştırdığı ve diyabetik hastalarda düzeyinin arttığı belirtilmiştir (26).

3.1.6. Serum Glukoz Regülasyonu Üzerine Olumsuz Etkisi Olan İlaçlar

COVID-19'un yönetiminde kullanılan ilaçların glukoz kontrolünün kötüleşmesinde oynadığı dolaylı rol de dikkate alınmalıdır. Akut respiratuar distress sendromu (ARDS) ve sepsis bulunan hastalarda kullanılan kortikosteroidler ve Lopinavir-Ritonavir gibi anti-viral tedaviler, insülin direncine yol açarak, glukoz regülasyonunun bozulmasına katkıda bulunabilir (27). Ayrıca Lopinavir -Ritonavir gibi proteaz inhibitörleri, glukoz regülasyonu sağlayan ilaçlarla etkileşime geçerek, farmakokinetik yapıyı etkilemektedir. Örneğin; Ritonavir, CYP3A4/5 inhibe ederek, DPP4 (dipeptidil peptidaz -4) inhibitörü olan saksagliptinin plazma konsantrasyonlarında artışa ve üridin 5'-difosfo-glukuronosiltransferaz

enzim aktivitesini indükleyerek de bir SGLT-2 (Sodyum glukoz transporter-2) inhibitörü olan kanagliflozin konsantrasyonunda azalışa yol açarak, diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonunu olumsuz etkilemektedir (28).

Ebola ve Marburg virüs enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla geliştirilen ve in-vitro çalışmalarda SARS-CoV-2 virüsüne karşı da etkinliği gösterilen bir nükleotid analogu olan Remdesivir, insülin rezistansını artırarak, hiperglisemiye ve karaciğer yağlanmasına yol açmaktadır. Tip 1 interferonlar, ayrıca COVID-19'a karşı potansiyel bir tedavi olarak araştırılmış ve interferon tedavisi β hücre hasarı ile ilişkilendirilmiştir (29).

Azitromisin, COVID-19'da hidroklorokin ile kombinasyon halinde de kullanılmıştır; makrolid grubu antibiyotikler, diyabetik kişilerde disglisemi riskini artıran ilaçlar arasında yer almaktadır (30).

3.1.7. Obezite

Obezitenin, COVID-19'daki ciddi hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur. Adipoz doku, yoğun ACE2'yi eksprese ettiğinden, SARS-CoV-2 için ACE2 reseptör görevi görecektir ve genel popülasyona göre obez kişilerde ACE2 reseptörüne tutunma daha fazla olacaktır (24).

Diabetes mellitusta olduğu gibi, obez hastalarda da visceral ve subkutan yağ dokusu tarafından üretilen TNF α , IL-6 ve MCP-1 gibi çeşitli pro-inflamatuvar sitokinler daha yüksek konsantrasyona sahiptir (31). Bu nedenle SARS-CoV-2 varlığında, obez bir kişi abartılı bir sitokin yanıtına yatkın hale gelerek, leptin direncine sekunder leptin yetmezliği gelişmesi nedeniyle, leptinin immün-modülatör etkisinin azalmasına bağlı olarak ağır hastalık ve ARDS olarak kendini gösterebilir.

Çalışma sonuçlarına göre COVID-19 vakalarının beden kütle indeksi (BKİ) arttıkça hastalığa yakalanma oranlarının ve hastalığın şiddetinin arttığı bununla ilişkili olarak da daha fazla yoğun bakım tedavisi ve mekanik ventilasyon ihtiyacının olduğu belirtilmektedir (30,31).

3.2. Anti-Diyabetik İlaçların ve Anti-Hipertansif Medikal Tedavinin Potansiyel Etkileri ve Covid-19 Pandemisinde Roller

Çeşitli oral anti-diyabetik ajanlarla tedavinin COVID-19'un şiddeti üzerindeki kesin etkisi bilinmemekle beraber, bazı oral anti-diyabetik ajanların etkileri hususunda veriler elde edilmeye başlanmıştır.

3.2.1. Metformin

Metformin, T2DM tedavisi için kullanılan ilk basamak ilaçlardandır. Metformin tedavisinin, anti-proliferatif ve immüno-modülatör etkilere sahip olması nedeni ile, fare modellerinde pnömonide koruyucu rol üstlendiği gösterilmiştir (32). Mendy ve arkadaşlarının, 5266 diyabetli hasta üzerinde medyan 6,2 yıllık takibinde metforminin, kronik alt solunum yolu hastalığı olan hastalarda azalmış mortalite riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu göste-

rilmiştir. Bunu da miyofibroblastların lipofibroblastlara farklılaşmasını artırarak, pulmoner fibrozisin rezolüsyonunu hızlandırarak sağladığı düşünülmektedir (32).

Oral alımı zayıf, dispeptik yakınmaları belirgin ve kusma şikayeti olan hastalarda, COVID -19 enfeksiyonu periyodunda, dehidratasyona sebep olabileceğinden ve laktik asidozu tetikleyebileceğinden, metformin tedavisine ara verilmesi daha uygun görülmüştür. Hastalığın ileri dönemlerinde, organ yetmezlikleri varlığında metformin kullanılmamalıdır.

3.2.2. Tiazolidindionlar

Tiazolidindionlar (TZD), etkisini Peroksizom Proliferatör-Aktive edici Reseptör-Gama (PPAR- γ) inhibisyonu ile gösterirler. Pioglitazonun, IL-6 salgılanması dahil proinflamatuvar sitokinleri inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle, pioglitazon uygulamasının COVID-19 için destekleyici bir tedavi olabileceği varsayılmıştır (33).

Ayrıca glitazonların, sülfonilürelerle karşılaştırıldığı ve pnömoni riskini artırdığını gösteren çalışmalar bulunmasına rağmen, bu konudaki veriler yetersizdir (34). Aynı zamanda yapılan deneysel çalışmalarda, pioglitazonun karaciğer dokularında ACE-2 ekspresyonunu artırarak, steatohepatiti azalttığı saptanmıştır (35).

3.2.3. Dipeptidil Peptidaz - 4 (DPP-4) İnhibitorleri

Dipeptidil peptidaz - 4 (DPP-4), büyüme faktörleri, kemokinler, biyoaktif peptidler ve T hücreleri aktivitenin kontrolünü içeren çoklu biyolojik süreçlerin yönetiminde rol oynamasının yanı sıra, glukoz metabolizmasını düzenleyen doku oligopeptidleridir. DPP-4/CD26 transmembran glikoprotein, yalnızca bağışıklık sisteminin çeşitli hücreleri tarafından eksprese edilmez, aynı zamanda vasküler sistemden endotelial ve epitel hücreleri, venüllerin endotelial hücreleri ve kılcal damarlar, böbrek tarafından, ince bağırsak, akciğer, pankreas, dalak ve kalp, vasküler düz kas hücreleri, monositler ve hepatositler tarafından da eksprese edilir (36,38). DPP-4/CD26 ekspresyonu ve CoV'lerle ilişkisi açısından incelendiğinde; DPP-4'ün MERS-Co-V enfeksiyonunda, akciğer kinetiğini doğrudan etkileyebileceği ve proinflamatuvar bir sinyal molekülü olarak hareket edebileceği gösterilmiştir (39). COVID-19 'da farmakolojik olarak kullanılan anti-diyabetik ajan olan DPP-4 inhibitörleri (örneğin; sitagliptin, linagliptin, vildagliptin ve diğerleri), SARS - CoV-2'un T hücrelerine girmek için kullandığı CD26 yolunu bloke etmek için geçerli ve etkin bir silah olduğu düşünülmektedir (40,41) .

3.2.4. GLP-1 Reseptör Agonistleri

İnsanlarda GLP1 (Glukagon benzeri peptid 1) reseptörleri, yaygın olarak böbrek, akciğer, kalp, endotel hücreleri ve sinir hücrelerinde bulunurlar. GLP1 bazlı tedaviler, karaciğerde, böbrekte, akciğerde, beyinde ve kardiyovasküler sistemde enflamatuvar sitokinlerin üretimini ve immün sistem hücrelerinin infiltrasyonunu baskılamaktadırlar. Hayvan çalışmalarında, GLP1 analogları ile tedavinin aterom oluşumunu inhibe ettiği, karotis arterler

ve aortik arterlerdeki plakları stabilize ettiğini saptanmıştır.

GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA) (liraglutid, semaglutid, dulaglutid) ile yapılan büyük kardiyovasküler güvenlik çalışmalarında; T2DM ve artmış kardiyovasküler riske sahip kişilerde, ilk majör advers kardiyovasküler olaya (MACE) kadar geçen sürenin azaldığı da gösterilerek, anti-inflamatuvar etkileri desteklenmiştir (42). Etkili glukoz düşürücü ve anti-inflamatuvar etkileri göz önüne alındığında, hem insülin hem de GLP-1RA'lar, tek başına veya kombinasyon halinde, kritik olmayan diyabetik COVID-19 hastalarında iyi bir tedavi seçeneği gibi görünmekle beraber bu konuda yeterli klinik veri yoktur. GLP-1RA tedavisi alan tüm COVID-19 diyabetik hastalar yakından izlenmeli ve dehidratasyon riskini önlemek için düzenli gıda ve yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır (43).

3.2.5. SGLT-2 (Sodyum Glukoz Ko-Transporter-2) İnhibitorleri

SGLT2 inhibitörü kullanan T2DM'li hastalar, COVID-19 tanısı aldıklarında tedavinin gözden geçirilmesi, özellikle hospitalize edilen, eşlik eden renal fonksiyon bozukluğu olan ve septik tabloda yer alan hastalarda ilacın kesilmesi önerilmektedir. SGLT2 inhibitör tedavisi alan COVID-19 tanılı hastalar, enfeksiyonun başlangıcından itibaren öglisemik ketoasidoz, hipovolemi, elektrolit bozuklukları ve renal fonksiyonlar açısından takip altında tutulmalıdır (44).

3.2.6. İnsülin

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen kritik hastalarda, hiperglisemi yönetiminde en etkin ve güvenilir yöntem insülin infüzyonudur. COVID-19 tanılı hastalarda yoğun bakım tedavi protokollerinde yer alan glukokortikoid tedavisinin yol açacağı hiperglisemik tablonun kontrol edilebilmesi için sürekli insülin infüzyonu altında izlenmeli, saatlik kan şekeri takibi yapılmalı ve elektrolit imbalansı özellikle hipokalemi açısından uyanık olunmalıdır (45).

3.2.7. Anti-Hipertansif Ajanlar ve Statin

COVID-19 pandemisi sırasında, ACE inhibitörlerinin veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin kullanımına bağlı fayda ve zararları açısından tartışmalar sürmektedir. ACE inhibisyonu ile etki gösteren anti-hipertansiflerin, patogeneze rol oynayabileceğini düşünülmese de rağmen veriler yeterli düzeyde değildir. Birçok uluslararası tıp dernekleri, COVID-19 tanılı diyabetik hastalarda, RAAS (renin anjiyotensin aldosteron sistemi) inhibitörlerine devam edilmesini önermektedir (47). 3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA redüktaz inhibitörü veya statinlerin immüno-modülatör ve anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle, influenza ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yarar sağladıkları öne sürülmektedir. Çin'de hastanede yatırılarak takip edilen COVID-19 hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada; statin kullanımının, tüm nedenlere bağlı ölümlerde azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (46).

Kalsiyum kanal blokerlerinin (CCB), pnömoni hastala-

rında hastalık şiddeti ve mortalite üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiş ve bu etkilerini, hücre içine kalsiyum akışını engelleyerek, sağladıkları düşünülmektedir. Bu ajanların COVID-19'daki kesin rolü net anlaşılmamış olmasına rağmen, anti-hipertansif ajan olarak COVID-19 enfeksiyonu süresinde ilaçlara devam edilmesi güvenli bulunmuştur (48).

ACE inhibitörleri ve/veya ARB'ler ile tedavi edilen T1DM veya T2DM ve/veya hipertansiyonu olan hastalarda virüs girişini kolaylaştırdığına dair ispat edilmiş bir bilgi yoktur.

3.3. COVID-19 ve Diyabet: Hasta Yönetimi

Diyabetik hastalar, COVID-19 enfeksiyonu için ve hastalıkla ilişkili komplikasyonlar için yüksek risk grubunda yer aldığından, COVID-19 tanısı, tedavi ve takibinde daha hassas davranılması gerekmektedir. Pandemi süresince sosyal izolasyon, aktivite azlığı, beslenme alışkanlıklarında değişim ve hastaneye başvuruda zorluklar yaşanması nedeniyle, diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanamadığı ve buna bağlı olarak enfeksiyona yatkınlık geliştiği gözlemlenmiştir.

SARS koronavirüsü(SARS'a neden olan SARS-CoV), MERS-CoV Sendromu ve SARS-CoV-2 koronavirüs enfeksiyonlarının, diyabetik bireylerde mortalite için önemli bir risk faktörü olduğu bilindiğinden, optimal glisemik kontrolün sağlanması komplikasyonları tamamen ortadan kaldırmaya da azaltabilir. Bu nedenle sekonder enfeksiyon riskini azaltmak adına, tüm diyabetiklere ve komorbid hastalıkları olan bireylere, pnömokok ve yıllık grip aşısı önerilmektedir (49-51). Günümüzde gelişmiş ülkelerde pandemi süresinde, uzaktan görüntülü görüşme ile konsültasyon ve teletıp konferansları sayesinde hastalar daha yakından izlenerek, şikayetlerine yönelik gerekli yönlendirmeler yapılabilmekte ve diabetologlar, diyetisyenler gözetiminde glisemik kontrol daha efektif sağlanabilmektedir.

3.4. COVID-19 ve Diyabet: Yoğun Bakım Yönetimi ve Diyabetik Ketoasidoz

Yoğun bakım hastalarında, hiperglisemi gelişimine katkı sağlayan stres yanıtı (hiperkortizolemisi), steroid kullanımı, vazopressör ilaç kullanımı, enteral ve parenteral nütrisyonlar veya dekstroz içeren intravenöz infüzyonların verilmesi, immobilizasyon ve immobilizasyona bağlı özellikle entübe hastalarda karşılaştığımız dekübitis ülserleri gibi faktörler glisemik kontrolü zorlaştırmaktadır.

SARS-CoV-2 ile enfekte, yoğun bakım ihtiyacı olan diyabetik hastalarda glisemik kontrol sağlanması amacıyla, intravenöz insülin infüzyonu ilk basamak tedavi olmalıdır (52). Optimal düzeyde glukoz kontrolünün insülin infüzyonu ile sağlanması sonucunda, pro-inflamatuar sitokin olan İL-6 ve D-dimer düzeylerinde anlamlı derecede düşüş ve hastaların kliniğinde iyileşme gözlenmiştir (53).

COVID-19 hastaları ile yapılan bir çalışmada diyabetli hastalar, diyabeti olmayanlarla karşılaştırıldığında: diyabetik hastalarda daha fazla yoğun bakım yatışı (%22,2'ye karşı %5,9) ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmiş, hospitalizasyon süresi, komplikasyon gelişme riski (ketoasidoz gibi) ve mortalitenin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (54,55). Pankreasta SARS koronavirüsünün kendi reseptörü ACE2'ye bağlanması adacık(islet) hücrelerinde, insülitis tablosuna yol açarak insülin sekresyonunu azaltmaktadır. Bu durum beta hücre fonksiyonlarının akut olarak azalmasına yol açarak, ketoasidozun ortaya çıkmasından sorumlu olabilir.

3.5. American Diabetes Association (ADA) Kılavuzu Önerileri

Enfeksiyonların metabolik kontrol üzerindeki olumsuz etkisi bilinmektedir. Bu nedenle metabolik kontrolü iyi olmayan prediyabet olgularında COVID-19 enfeksiyonu, glisemi regülasyonunda daha da bozulmaya neden olarak aşikar diyabetin ortaya çıkmasına yol açabilir. Daha önce diyabet tanısı konulmamış, metabolik hastalık açısından riskli, komorbiditeleri olan ve COVID-19 enfeksiyonu geçirmekte olan tüm hastalar yeni T2DM gelişimi açısından değerlendirilmelidir (56).

COVID-19 enfeksiyonunda, virüsün pankreas adacık hücrelerindeki ACE2 reseptörlerine bağlanıp, beta hücre hasarına ve insülitis tablosuna yol açabileceğinden özellikle diyabetik ve glisemik kontrolü yeterli olmayan T1DM hasta grubunun ketoasidoz ve eşlik eden otoimmün tablolar açısından yakın takibi yapılması önerilmektedir. COVID-19 kliniği ağır seyreden ve komorbiditeleri olan diyabetik hastalarda bozulan hemodinami, tedavide kullanılan vazopressör ve glukokortikoid gibi ilaçların, glisemik kontrolü olumsuz etkileyebileceğinden, intravenöz insülin infüzyonu ön planda tercih edilmelidir. Saatlik kan şekeri takibine göre doz ayarlanmalı ve yoğun bakım şartlarında takip edilen hastalarda serum glukoz seviyesi 140-180 mg/dl seviyesinde tutulmalı ve hipoglisemiden kaçınılmalıdır (56).

Yoğun bakımda izlenen T1DM hastalar, insülin pompası kullanıyorsa çıkarılmalı ve sürekli glukoz takip sistemleri ile izlenmelidir. Glisemik kontrolü sağlanmış hastalarda ağır pnömöni, ARDS kliniği saptanmışsa, oral antidiyabetiklere ara verilmeli ve hasta stabil duruma gelene kadar insülin ile takip edilmelidir (56).

Semptomları hafif olan veya asemptomatik olan diyabetik bireylerde, oral antidiyabetik ilaçların kesilmesi gerekli değildir. Ancak takip sırasında semptomlarda ilerleme, dehidratasyon riski, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, genel durum bozukluğu gelişirse insüline geçilmelidir. Metformin ile laktik asidoz, sülfonilüre ve glinidler ile hipoglisemi, SGLT-2 inhibitörleri ile dehidratasyon riski olması ve GLP-1 agonistlerinin anoreksi, kilo kaybı, bulantı, kusma gibi yan etkilerin ortaya çıkışı ile risk artacağından ağır diyabetik COVID-19 vakalarında bu ilaçların kullanılmaması önerilmektedir (56).

Pandemi süresince sosyal izolasyon sonucu immobili-

zasyona bağlı olarak gestasyonel diyabeti olan hastalarda takip açısından kan Őekerinin yakından takibi ve gebelerin olumsuz obstetrik bulguların (polihidramniyoz) takip edilmesi önerilmektedir (56).

3.5.1. Aşılama

COVID-19 pandemisinin ortaya çıkışı ile özellikle diyabetik hastalarda aşılama önem kazandı. Aşılama ile, önüne geebileceek hayatı tehdit eden enfeksiyonların gelişmesi nlenenir, hem de hastane yatış oranı azaltılabilir.

ADA, Dünya Sağlık rgt (WHO), Amerikan İmmunizasyon Danışma Kurulu (The Centers for Disease Control and Prevention's Advisory Committee on Immunization Practices <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/>) gibi uluslararası otoriteler tüm diyabetli hastalarda influenza, hepatit B ve pnömokok aşıları yapılmasını önermektedirler.

3.5.1.1. İnfluenza aşısı

Diyabetik bireylerde influenza ile ilişkili komplikasyonların riskini azaltmak için her yıl (tercihen Ekim-Kasım ayının başında) influenza aşısı yapılmalıdır (57).

3.5.1.2. Pnömokok Aşısı

Pnmokokal pnömoniden korunmak için ülkemizdeki iki çeşit pnömokok aşısı (13 valanlı konjuge pnömokok aşısı: PCV13 ve 23 valanlı pnömokok polisakkarid aşısı: PPSV23) bulunmaktadır. PCV13 aşısı özellikle koklear implantı olan, asplenik ve son evre kronik böbrek yetmezliği olan immünsuprese hastalarda önerilmektedir. Çocukluk ağında PCV13 yapılmaktadır. 6-18 yaş grubundaki diyabetik çocuklara önce PCV13, sonrasında da PPSV23 yapılması önerilir. 19-64 yaş aralığında dual aşılama ile daha güçlü koruma sağlanabileceği için önce PCV13, en az 1 yıl sonra PPSV23 yapılması önerilir. Sadece tek aşı uygulama imkanı varsa PPSV23 aşısı uygulanabilir. 65 yaş ve üzerindeki hastalarda önce PCV13, 1 yıl sonra PPSV23 yapılır (58).

3.6. Türkiye'de COVID-19 ve Diyabet

Pandemi sürecinde ülkemizde de COVID 19 ve diyabet ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan iki geniş çaplı çalışma ne çıkmaktadır. Satman ve arkadaşlarının İstanbul'da izlenen COVID-19 vakalarını değerlendirdikleri çalışmalarında 93571 olgunun %22,6'sının diyabetik olduğunu ve diyabetli bireylerde 30 günlük mortalitenin 1,6 kat artmış olduğunu bildirmişlerdir (59).

Sağlık Bakanlığı veri tabanı kullanılarak yapılmış ulusal retrospektif kohort çalışmasında 18426 hastanın verileri analiz edilmiştir. Buna göre T2DM olan olgularda 30 günlük mortalite diyabeti olmayan hastalara kıyasla daha fazla bulunmuştur (sırasıyla %13,6 ve %8,7). Başvuruda akciğer tutulumu olması, düşük lenfosit oranı ve ileri yaş yoğun bakım yatışının bağımsız prediktörleri olarak saptanmıştır (60).

4. Sonuç ve neriler

Obezite, diyabet, koroner arter hastalığı, hipertansiyon

gibi hastalıkların prevalansının artışı, kronik hastalıkların seyrinde bulaşıcı hastalıklar üzerindeki etkilerine dair çalışmaların yürütülmesi hususunda bir farkındalık yarattı. Diyabette yer alan mekanizmalardan; kan Şekeri regülasyonundaki bozukluklar ve insülin rezistansı, doğal ve adaptif bağışıklıktaki disregülasyon ve inflamatuar sitokin fırtınasının Őiddetlenmesi, diyabetik COVID-19 tanılı hastalarda önemli bir mortalite belirleyicisi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Diyabetik COVID-19'lu hastalarda, normal popülasyona kıyasla yüksek mortalite oranı gözlendiğinden, diyabetin kontrol altında tutulması ve kan glukoz düzeyindeki dalgalanmalarının önüne geçilmesi temel hedeflerden biri olmalıdır. Endokrinologlar, beslenme uzmanlarının nerileri doğrultusunda, pandemi süresinde besin tkretimini düzenlenmesi ve sosyal izolasyon içinde bulunduğumuz bu süreçte ilaç kullanım dozları hakkında yeterli bilgilendirmeyi yaparak, kan glukoz takiplerini daha sıkı izlemeyi hedeflemelidir.

KAYNAKLAR

- 1)Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579: 270–3.
- 2)Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *J Diabetes Complications*. 2020;107: 637.
- 3)Saedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*. 2019; 157:107843.
- 4)Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: Unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36: 3321.
- 5)Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *Journal of the American Medical Association*. 2003; 21: 2801-9.
- 6>Allard R, Leclerc P, Tremblay C, et al. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 2020; 33:1491-3.
- 7)Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2009; 20:1935-44.
- 8)Peleg AY, Weerathna T, McCarthy JS, et al. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metabolism Research Review*. 2007; 23:3-13.
- 9)Wang W, Chen H, Li Q, et al. Fasting plasma glucose is an independent predictor for severity of H1N1 pneumonia. *BMC Infectious Diseases*. 2011;11:104.
- 10)Wilking H, Buda S, von der Lippe E, et al. Mortality of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Germany. *Euro Surveillance*. 2010; 15: 19741.
- 11)Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respiration Medicine*. 2020; 8:475–81.
- 12) Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020; 75:1730-41.
- 13)Guan W, Liang W, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur*

Respir J. 2020; 55: 2000547.

- 14) Coronavirus COVID-19 - ADA 2020. Available from: URL: <https://www.diabetes.org/covid-19-faq> (access date: 20.06.2020)
- 15) Jafar N, Edriss H, Nugent K, et al. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci.* 2016;351:201-11.
- 16) Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; e3319.
- 17) Wang X, Fang X, Cai Z, et al. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis. *Research (Wash DC).* 2020; 2020:2402961.
- 18) Allison J, Crouch EC. Increased susceptibility of diabetic mice to influenza virus infection: compromise of collectin-mediated host defense of the lung by glucose? *Journal of Virology.* 1998;72:6884-7
- 19) MacCuish AC, Urbaniak SJ, Campbell CJ, et al. Phyto-hemagglutinin transformation and circulating lymphocyte subpopulations in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes.* 1974;23:708-12.
- 20) Pozzilli P, Pagani S, Arduini P, et al. In vivo determination of cell mediated immune response in diabetic patients using a multiple intradermal antigen dispenser. *Diabetes Res.* 1987;6 :5-8.
- 21) Zou Z, Yan Y, Shu Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun.* 2014; 5: 3594
- 22) Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept.* 2012;2012:256294.
- 23) Cure E, Cumhur Cure M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may be harmful in patients with diabetes during COVID-19 pandemic . *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14: 349-50.
- 24) Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev.* 2020;21:13034.
- 25) Wan J, Sun W, Li X, et al. Inflammation inhibitors were remarkably up-regulated in plasma of severe acute respiratory syndrome patients at progressive phase. *Proteomics.* 2006; 2: 2886-94.
- 26) Fernandez C, Rysa J, Almgren P, et al. Levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med.* 2018;284:377-87.
- 27) Epperla N, McKiernan F. Iatrogenic Cushing syndrome and adrenal insufficiency during concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. *SpringerPlus.* 2015; 4: 455.
- 28) Sevrioukova IF, Poulos TL. Structure and mechanism of the complex between cytochrome P4503A4 and ritonavir. *Proc Natl Acad Sci.* 2010; 107: 18422-7.
- 29) Nakamura K, Kawasaki E, Imagawa A, et al. Type 1 diabetes and interferon therapy: a nationwide survey in Japan. *Diabetes Care.* 2011; 34: 2084-9.
- 30) Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56:105949.
- 31) Richard C, Wadowski M, Goruk S, et al. Individuals with obesity and type 2 diabetes have additional immune dysfunction compared with obese individuals who are metabolically healthy. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017; 5: 379.
- 32) Kajiwaru C, Kusaka Y, Kimura S, et al. Metformin mediates protection against *Legionella pneumoniae* through activation of AMPK and mitochondrial reactive oxygen species. *J Immunol.* 2018; 200: 623-31.
- 33) Carboni E, Carta AR, Carboni E, et al. Can pioglitazone be potentially useful therapeutically. in treating patients with COVID-19? *Med Hypotheses.* 2020;140:109776.
- 34) Gorricho J, Garjon J, Alonso A, et al. Use of oral antidiabetic agents and risk of community-acquired pneumonia: a nested case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83:2034-44.
- 35) Zhang W, Xu YZ, Liu B, et al. 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.
- 36) Lambeir AM, Durinx C, Scharpe S, et al. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2003;40:209-94.
- 37) Lei Y, Hu L, Yang G, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibition for the treatment of cardiovascular disease- recent insights focusing on angiogenesis and neovascularization. *Circ J.* 2017;81:770-6.
- 38) Durinx C, Lambeir AM, Bosmens E, et al. Molecular characterization of dipeptidyl peptidase activity in serum: soluble CD26/dipeptidyl peptidase IV is responsible for the release of X-Pro dipeptides. *Eur J Biochem.* 2000; 267:5608-13
- 39) Wronkowitz N, Görgens SW, Romacho T, et al. Soluble DPP4 induces inflammation and proliferation of human smooth muscle cells via protease-activated receptor 2. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1842:1613-21.
- 40) Ling J, Cheng P, Ge L, et al. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes: a Bayesian network metaanalysis of 58 randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2019; 56: 249-72.
- 41) Ling J, Cheng P, Ge L, et al. DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: a methodology overview of systematic reviews. *Acta Diabetol.* 2019;56:7-27
- 42) Sposito AC, Berwanger O, De Carvalho LSF, et al. GLP-1RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and over-view of cardiovascular outcome data. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:157
- 43) Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et al. The good companions: insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;154:101-15
- 44) Yousaf Z, Munir W, Hammamy RAM, et al. Use of SGLT-2 inhibitor in COVID-19: A cautionary tale. *MedComm.* 2021;2(1):114-16.
- 45) Klonoff DC. Intensive insulin therapy in critically ill hospitalized patients: making it safe and effective. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5:755-67.
- 46) Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020; 32:176-87.
- 47) Fosbol EL, Jawad H, Ostergaard L, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA.* 2020;324:168-77.
- 48) Zheng L, Hunter K, Gaughan J, et al. Preadmission use of calcium channel blockers and outcomes after hospitalization with pneumonia: a retrospective propensity-matched cohort study. *Am J Therapeut.* 2017;24:30-8.
- 49) Meo SA, Alhowikan AM, Al-Khlaiwi T, et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: Prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24:2012-19.
- 50) Yang JK, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006;23:623-8
- 51) Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses.* 2019;11:59.
- 52) Drucker, D. J. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. This review covers the pathophysiology and treatment of type 2 diabetes mellitus in

the context of coronavirus infection. *Endocr Rev.* 2020; 41:457–70.
53)Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? *Diabetes Care.* 2020; 43: 1408–15.
54)Kar P, Jones KL, Horowitz M, et al. Management of critically ill patients with type 2 diabetes: The need for personalised therapy. *World J Diabetes.* 2015;6:693-706.
55)Wang W, Lu J, Gu W, et al. Care for diabetes with COVID-19: Advice from China. *J Diabetes.* 2020;12:417-9.
56)Selvin E, Juraschek SP. Diabetes Epidemiology in the COVID-19 Pandemic. *Diabetes Care(ADA).* 2020;43:1690–4.
57)Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal

vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23:95–108
58)Matanock A, Lee G, Gierke R, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019; 68:1069–75.
59)Satman İ, Demirci I, Haymana C, et al. Unexpectedly lower mortality rates in COVID-19 patients with and without type 2 diabetes in Istanbul. *Diabetes Res Clin Practice.* 2021;174:108753.
60)Sönmez A, Demirci I, Haymana C, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in patients with type 2 diabetes in Turkey: A nationwide study. *TurCoviDia J Diabet.* 2021; 13: 585-95.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2021 ; 54(3) : 471-478
Derleme çalışması olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir.