

# COVID-19 i šećerna bolest

---

**Petlevski, Roberta; Hodak, Iva**

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2022, 78, 319 - 335**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:660936>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



# COVID-19 i šećerna bolest

ROBERTA PETLEVSKI, IVA HODAK

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju, Domagojeva 2/III,  
10 000 Zagreb

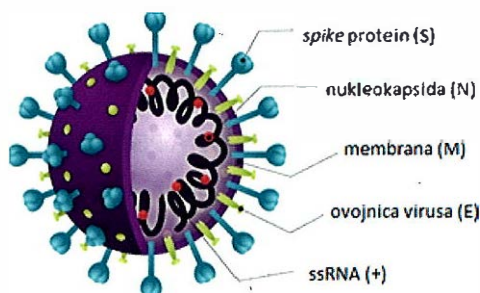
## Uvod

Krajem prosinca 2019. u Wuhanu, glavnom gradu kineske provincije Hubei, izbila je epidemija respiratornih infekcija nepoznate etiologije koja se vrlo brzo počela širiti globalno. Svjetska zdravstvena organizacija je u veljači 2020. službeno imenovala epidemijsku bolest COVID-19 (engl. *coronavirus disease-19*), uzrokovanu novim koronavirusom SARS-CoV-2 (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), a u ožujku 2020. proglasila je globalnu pandemiju, samo tri mjeseca od njezina pojavljivanja (1). Koronavirusi su skupina virusa koji uzrokuju respiratorne i crijevne infekcije u životinja i ljudi. Koronavirusi koji uzrokuju infekcije u ljudi prvi put su otkriveni 1960-ih, a naziv su dobili po krunastoj strukturi koju tvore strukturni *spike* proteini na površini virusa koji su važni za njihovu infektivnost. Većina koronavirusa izaziva blage respiratorne simptome slične prehladi, međutim SARS-CoV (koronavirus s teškim akutnim respiratornim sindromom) i MERS-CoV (koronavirus bliskoistočnog respiratornog sindroma) koji su se pojavili 2002. i 2012. te novi SARS-CoV-2 mogu biti životno opasni za novorođenčad, starije i imunokompromitirane osobe (2,3). Takve su osobe npr. one sa šećernom bolesti. Svrha ovog rada je prikazati patofiziologiju bolesti COVID-19 i šećerne bolesti te da ljudi sa šećernom bolesti imaju težu kliničku sliku i lošiji ishod bolesti nakon infekcije sa SARS-CoV-2 virusom.

## Struktura SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 je novootkriveni virus iz roda  $\beta$ -koronavirusa čiji je genom jednoničana pozitivna RNA građena od 27–32 kb što ju čini većom od ostalih RNA virusa. Genom SARS-CoV-2 je 96 % identičan onome kod koronavirusa šišmiša (BatCoV) RaTG13 i 80 % identičan genomu SARS-CoV (4).

Kapsida, proteinski omotač oko genoma, građena je od nukleokapsidnog proteina (N), a oko nje se još nalazi ovojnica povezana s tri strukturna proteina: membranski protein (M), *spike* protein (S) i protein ovojnice (E) (slika 1.). Uz ova četiri strukturna proteina, SARS-CoV-2 sadrži još šesnaest nestrukturnih proteina (nsp1–16) koji čine proteaze, RNA-ovisne RNA polimeraze, nukleaza, helikaza i metiltransferaza (5).



**Slika 1.** ► Struktura virusa SARS-CoV2 (<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.01818/full>)

Najzastupljeniji je M protein koji pruža strukturnu potporu dok je E protein mali membranski protein koji je neophodan za sklapanje i oslobađanje viriona. Kao i kod ostalih virusa, genom SARS-CoV-2 nosi upute za sintezu proteina koji im omogućuju ulazak u stanicu domaćina, što su u slučaju svih koronavirusa *spike* proteini (engl. naziv za šiljak) koji strše iz virusne čestice dajući tako virusu krunastu strukturu prema kojoj su i dobili ime (4). *Spike* protein je homotrimerni fuzijski protein klase I koji se sastoji od dvije podjedinice, S1 i S2, čije su funkcije vezanje na receptor stanice domaćina i fuzija membrana virusa i stanice domaćina. Između S1 i S2 podjedinica nalazi se S2' mjesto cijepanja *spike* glikoproteina. Proteaze domaćina cijepaju to mjesto što je nužno za aktivaciju proteina koji su presudni za fuziju membrana virusa i stanice domaćina. Različite vrste koronavirusa koriste posebne domene u S1 podjedinici za prepoznavanje različitih receptora. SARS-CoV i SARS-CoV-2, kako bi ušli u stanicu domaćina, prepoznaju receptorski enzim konvertazu angiotenzina 2 (ACE2) na stanicama domaćina putem domene koja veže receptor (engl. *receptor binding domain*, RBD) S1 podjedinice (4,5).

### Patogeneza bolesti COVID-19

ACE2 je glavni receptor za virusni *spike* protein koji pruža ulaznu točku SARS-CoV-2 širokom spektru ljudskih stanica. Uz ACE2, ulazni receptori za virus su također i DC-SIGN (CD209), CD147 i L-SIGN (CD209L). DC-SIGN i L-SIGN su članovi C-tipa lektinske superporodice i posrednici su u virusnoj patogenezi. L-SIGN je visoko izražen u alveolarnim stanicama tipa II i endotelnim stanicama pluća, jetre i limfnih čvorova, dok je DC-SIGN prvenstveno izražen u dendritičkim stanicama i tkivnim makrofagima, uključujući i alveolarne, dermalne makrofage i mononuklearne stanice periferne krvi. CD147 je transmembranski

glikoprotein tipa II koji pripada superporodici imunoglobulina i igra značajnu ulogu u međustaničnom prepoznavanju u imunologiji i staničnoj diferencijaciji, a prisutan je u eritrocitima i endotelnim stanicama mozga. Lijekovi koji ometaju interakciju *spike* proteina i tih ulaznih točaka mogu inhibirati invaziju virusa (1,6,7).

ACE2 se, kao glavna meta SARS-CoV-2, nalazi u mnogim vrstama stanica i tkiva, uključujući pluća, krvne žile, srce, jetru, bubrege i gastrointestinalni trakt. Prisutan je i u epitelu koji oblaže pluća, nos i usta, a visoko je izražen i u pneumocitima tipa II, važnim stanicama smještenim u alveolama. Regulacija krvnog tlaka i upale glavne su funkcije lokalnog ACE2 pretvaranjem angiotenzina II (Ang II) u druge molekule koje neutraliziraju učinke Ang II. U kompeticiji je s angiotenzin konvertazom (ACE) u hidrolizi neaktivnog decapeptida angiotenzina I (Ang I). ACE2 hidrolizira Ang I u nonapeptid Ang(1–9) i smanjuje raspoloživi Ang I koji bi ACE pretvorio u Ang II. Također hidrolizira Ang II i Ang(1–9) u Ang(1–7), koji je za razliku od Ang II vazodilatator s protuupalnim učincima, a djeluje preko Mas receptora. Dakle, ACE2 je negativni regulator lokalnog renin-angiotenzinskog sustava u plućima i drugim tkivima. Vezanjem na ACE2, SARS-CoV-2 ometa enzim pri obavljanju svoje normalne funkcije i inhibira hidrolizu Ang I i Ang II. Prirodno se u plućnom tkivu ACE nalazi u visokim koncentracijama pa će u nedostatku ACE2 ACE biti aktivniji zbog dostupnijeg Ang I i nastajat će više Ang II. Povišene lokalne razine Ang II oštećuju krvne žile uzrokujući upalu i ozljedu tkiva i iz tog se razloga smatra da renin-angiotenzinski sustav ima ozbiljnu ulogu u patogenezi bolesti COVID-19. Iz toga se može zaključiti kako je glavni razorni čimbenik u bolesnika s teškim COVID-om abnormalna i visoka aktivnost lokalnog Ang II. Lijekovi koji inhibiraju ACE (ACEI lijekovi) kao ramipril, lizinopril i enalapril mogu spriječiti ozljede uzrokovane Ang II inhibiranjem njegove proizvodnje (1).

Uz ACE2 postoje i drugi enzimi koji su sposobni hidrolizirati Ang I ili Ang(1–9) do Ang(1–7) kao što su neprilizin, prolilkarboksipeptidaza i prolilendopeptidaza. Čini se da bi se učinci smanjenog ACE2 mogli nadoknaditi ako bi se aktivnost tih enzima povećala u plućima osoba s COVID-19. Od spomenutih enzima, otkrivene su veće razine ekspresije neprilizina u plućnom tkivu, posebno u membrani plućnih epitelnih stanica, a osim negativnog učinka na proizvodnju Ang II, on cijepa i inaktivira neke druge vazoaktivne peptide poput supstancije P i endotelina. Također razgrađuje i inaktivira bradikinin koji uzrokuje kontrakciju neuskularnog glatkog mišića bronha i crijeva i koji može igrati ulogu u mehanizmu boli. Tako se neprilizin može smatrati potencijalnom metom za kontrolu težine COVID-19 bolesti.

I prolilkarboksipeptidaza i prolilendopeptidaza su lizosomske i citosolne peptidaze koje su uglavnom eksprimirane u leukocitima, ali su otkrivene i u plućima, jetri i bubrezima. Zbog uloga u razgradnji i sazrijevanju različitih peptida, oba enzima se mogu smatrati zaštitnim sredstvima protiv Ang II induciranih ozljeda zbog njegove pretvorbe u Ang(1-7) (1).

## Šećerna bolest

Šećerna bolest se također smatra globalnom epidemijom jer broj oboljelih osoba u svijetu raste na razine koje su bile nezamislive prije samo nekoliko desetljeća. Svjetske procjene govore da 463 milijuna osoba u dobi između 20 i 79 godina ima šećernu bolest. U Europi od šećerne bolesti boluje 59 milijuna osoba, a prema podacima CroDiab Registra osoba sa šećernom bolešću, u Hrvatskoj je u 2019. bilo 315 298, čiji se broj povećava iz godine u godinu. Šećerna bolest je četvrti vodeći uzrok smrti s udjelom od 5,4 % u 2018. godini (8).

Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*) kronični je metabolički sindrom nastao zbog apsolutnog i/ili relativnog manjka inzulina, a karakteriziran je kroničnom hiperglikemijom koju prate poremećaji u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina. Manjak inzulina uzrokuje niz patoloških promjena: glukoza ne može ući u stanice mišića i adipocite, pojačana je glikogenoliza, a inhibirana glikogeneza i metabolizam glukoza-6-fosfata putem pentoznog ciklusa te je smanjena glikoliza. Sve to dovodi do povećanja koncentracije glukoze u krvi. Također je inhibirana lipogeneza, a pojačana lipoliza zbog koje se stvara više acetyl-CoA, inhibiran je ciklus limunske kiseline i inhibirana je sinteza proteina. Te metaboličke promjene imaju kao posljedicu stvaranje ketonskih spojeva (iz acetyl-CoA), povećanje koncentracije slobodnih masnih kiselina, triglicerida i kolesterola u krvi (lipoliza) te porast koncentracije aminokiselina u krvi (smanjena sinteza proteina) (9).

## Šećerna bolest i akutne virusne pandemije u prošlosti

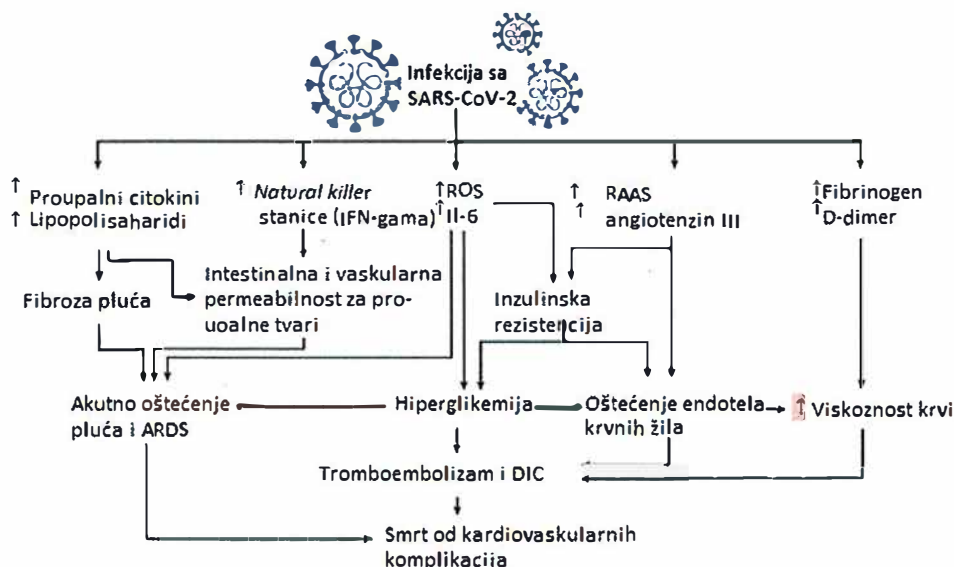
Šećerna bolest sa svojim komplikacijama može povećati rizik od morbiditeta i smrtnosti tijekom akutnih infekcija zbog potisnutog imunološkog sustava čemu su i svjedočile prošle virusne pandemije. Šećerna bolest se smatrala neovisnim čimbenikom rizika za razvoj komplikacija i smrti tijekom izbijanja teškog akutnog respiratornog sindroma 2002. godine (SARS-CoV), a slično tome, prisutnost šećerne bolesti utrostručila je rizik od hospitalizacije i učetverostručila rizik od prijema u jedinice za intenzivnu njegu tijekom izbijanja infekcije gripom A (H1N1) 2009. godine. Tijekom izbijanja bliskoistočnog respiratornog sindroma (MERS-CoV) 2012. godine, šećerna bolest je bila zastupljena u gotovo 50 %



populacije zahvaćene virusom, a stopa smrtnosti u bolesnika s MERS-om koji su imali šećernu bolest bila je 35 % (10).

### Šećerna bolest i COVID-19

Slično kao SARS-CoV i MERS-CoV, infekcija sa SARS-CoV-2 u početnoj fazi izaziva blage simptome, ali ima potencijal da se razvije u tešku bolest, uključujući i razvoj sindroma sistemskog upalnog odgovora, sindroma akutnog respiracijskog distresa, zahvaćanje više organa i razvoja šoka. Pacijenti s visokim rizikom od razvoja teškog oblika bolesti COVID-19 ili čak smrti, imaju nekoliko zajedničkih karakteristika: poodmaklu dob i muški spol, prisutnost prijašnjih zdravstvenih problema poput kardiovaskularnih bolesti, pretilosti te šećerne bolesti. Nekoliko ranih studija pokazalo je kako su osobe s kardiovaskularnim bolestima te šećernom bolešću česte među COVID-19 pacijentima primljenih u jedinice za intenzivnu njegu (11). Većina dostupnih istraživanja koja proučava povezanost bolesti COVID-19 i šećerne bolesti ne razlikuje tip šećerne bolesti i uglavnom je usredotočena na tip 2 zbog njene velike prevalencije. U sljedećim će se poglavljima objasniti što to osobe sa šećernom bolešću čini osjetljivijima i ranjivijima na infekciju virusom SARS-CoV-2 u odnosu na zdrave pojedince. Na slici 2. prikazani su predloženi patofiziološki mehanizmi koji dovode do



Slika 2. ► Potencijalni patogeni mehanizmi u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i bolesti COVID-19. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7664589/>)

povećanih kardiovaskularnih i ostalih uzroka smrtnosti nakon infekcije virusom SARS-CoV-2 u bolesnika sa šećernom bolesti.

Infekcija virusom SARS-CoV-2 može dovesti do povećanih razina medijatora upale u krvi kao što su upalni citokini, toksični metaboliti i lipopolisaharidi te također može dovesti do modulacije NK stanica i stvaranja IFN $\gamma$  koji mogu povećati intersticijsku i/ili vaskularnu propusnost za proupalne molekule. Uz to, infekcija virusom SARS-CoV-2 dovodi do povećane proizvodnje reaktivnih vrsta kisika (ROS). Ovi učinci dovode do fibroze pluća, akutnog oštećenja pluća i akutnog respiratornog distress sindroma. Proizvodnja ROS-a i virusna aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) (putem povećane ekspresije angiotenzina II) uzrokuju inzulinsku rezistenciju, hiperglikemiju i oštećenje vaskularnog endotela, što sve pridonosi razvoju kardiovaskularnih problema, tromboemboliji i diseminiranoj intravaskularnoj koagulaciji (DIK). Infekcija također uzrokuje povećanje komponenti zgrušavanja, fibrinogena i D-dimera, što dovodi do povećanja viskoznosti krvi i oštećenja vaskularnog endotela te naposljetku pridonosi razvoju kardiovaskularnih problema, tromboemboliji i diseminiranoj intravaskularnoj koagulaciji (DIK) (11). Osobe sa šećernom bolešću su osjetljiviji na infekciju virusom SARS-CoV-2 koja može povećati razinu glukoze u krvi što sugerira da je hiperglikemija ključni faktor između bolesti COVID-19 i šećerne bolesti. Otkriveno je da je infuzija inzulina potencijalno učinkovita metoda za postizanje normoglikemije i poboljšanje kliničkog ishoda bolesti COVID-19. Stoga je dobro kontrolirana glikemija važna za poboljšanje ishoda bolesnika s COVID-om i već postojećom šećernom bolešću tipa 2 (5,12). U ljudskim monocitima povišene razine glukoze izravno povećavaju replikaciju SARS-CoV-2, a glikoliza održava replikaciju virusa stvaranjem mitohondrijskih reaktivnih vrsta kisika i aktivacijom faktora-1 $\alpha$  induciranoj hipoksijom (HIF-1 $\alpha$ ). Stoga hiperglikemija podržava proliferaciju virusa (11). Patofiziološke pozadine potencijalnih mehanizama lošije prognoze bolesti COVID-19 zbog prisutne hiperglikemije detaljnije su objašnjene u sljedećim poglavljima.

### Upala i inzulinska rezistencija

Najčešći *postmortem* nalazi u plućima ljudi sa smrtonosnim COVID-om su difuzno oštećenje alveola i infiltracija upalnih stanica s istaknutim hijalinskim membranama, dok ostali kritični nalazi uključuju upalu miokarda, infiltraciju limfocita u jetri, nakupljanje makrofaga u mozgu, ozljede aksona, mikrotrombe u glomerulima i žarišni pankreatitis. Ti nalazi ukazuju na upalnu etiologiju u bolesti COVID-19. Uz to, pacijenti s teškim COVID-om imaju jako oslabljen odgovor interferona tipa 1 s niskom aktivnošću interferona  $\alpha$  u krvi što ukazuje na veliko virusno opterećenje krvi i oslabljen upalni odgovor (11).

U nekih pacijenata s težim oblikom bolesti može doći do citokinske oluje, po život opasne komplikacije u kojoj dolazi do povišenih razina cirkulirajućih citokina i hiperaktivacije stanica imunskog sustava koji mogu dovesti do sistemske upale, multiorganske disfunkcije i zatajenja organa ako se neadekvatno liječi. Kod COVID bolesnika dokazana je prisutnost interleukina-6 (IL-6) i laktat dehidrogenaze kao neovisnih prediktora ozbiljnosti bolesti čije su razine korelirale s težinom kliničke slike. Povećanjem oksidativnog stresa IL-6 može oštetiti proteine, lipide i DNA te narušiti tjelesnu strukturu i funkciju, a taj učinak bi mogao dovesti do brzog napredovanja COVID-a u bolesnika sa šećernom bolešću. U plazmi COVID bolesnika pronađene su i povišene razine bakterijskih DNA i lipopolisaharida koje su pozitivno korelirale s razinom IL-6 kao i s proteinom EN-RAGE, biomarkerom plućnog oštećenja, koji se pojavljuje u patogenezi akutnog respiratornog distress sindroma izazvanog sepsom. Ta otkrića sugeriraju da bakterijski proizvodi, moguće plućnog podrijetla, imaju ulogu u povećanju proizvodnje upalnih citokina u teškom obliku bolesti COVID-19 (11).

Pacijenti s COVID-om imaju povišene i ostale upalne biljege poput CRP-a, brzine sedimentacije eritrocita, D-dimera i feritina koji mogu pridonijeti povećanom riziku od mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija, koje potječu od već postojeće vaskularne upale u šećernoj bolesti, a značajno su povezane s povećanim rizikom smrtnosti (11). Abnormalni imunološki odgovor i citokinska oluja mogu uzrokovati akutni respiratorni distress sindrom i zatajenje više organa što dovodi do pogoršanja bolesti ili smrtnog ishoda. Infekcija virusom i upala koja nastaje mogu dovesti do povećanja rezistencije na inzulin. Prema jednom istraživanju, virusno inducirani interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) izravno cilja skeletne mišiće kako bi smanjio regulaciju inzulinskog receptora, ali time ne uzrokuje gubitak glikemijske kontrole zbog kompenzacijskog povećanja proizvodnje inzulina. Hiperinzulinemija do koje dolazi, poboljšava antivirusni imunitet izravnom stimulacijom CD8<sup>+</sup> T stanica. Međutim, kod preddijabetičkih osoba, s inzulinskom rezistencijom uzrokovanom pretilošću, dolazi do gubitka glikemijske kontrole i prekomjerne netolerancije glukoze (5,12,13).

### Imunološki sustav u šećernoj bolesti

Šećernu bolest tipa 2 karakterizira sistemska upala praćena inzulinskom rezistencijom ili smanjenim metaboličkim odgovorom na inzulin u nekoliko tkiva, uključujući masno tkivo i skeletne mišiće kao i smanjenom sintezom inzulina u  $\beta$ -stanicama gušterače. Studije o imunometabolizmu pokazale su da su metabolička stanja i imunološki procesi međusobno povezani i da metaboliti



koje stvaraju domaćin i njegova mikrobiota reguliraju imunološke odgovore tijekom zdravlja i bolesti. Sukladno tome, kod pretilih osoba prošireno masno tkivo na različitim mjestima poticanjem i produljivanjem upale, inducira kronično upalno stanje koje potiče inzulinsku rezistenciju. Tijekom napredovanja šećerne bolesti hiperglikemija potiče disfunkciju mitohondrija i inducira stvaranje reaktivnih vrsta kisika koje uzrokuju oksidativni stres u krvnim žilama i  $\beta$ -stanicama gušterače. Vremenom dolazi do akumuliranja oštećenja u mitohondrijima uključujući i oštećene proteine, lipide i nukleinske kiseline zbog djelovanja reaktivnih kisikovih vrsta i dolazi do procesa starenja. Kao rezultat toga,  $\beta$ -stanice gušterače, kojima su potrebni funkcionalni mitohondriji da bi održali sintezu inzulina, ne uspijevaju sintetizirati dovoljno visoku razinu inzulina. U nedostatku kompenzacijskih mehanizama aktiviraju se unutarstanične signalne molekule koje reagiraju na stres i dolazi do staničnog oštećenja. Povišene unutarstanične razine ROS-a i naknadni oksidativni stres igraju važnu ulogu u pro-aterosklerotskim posljedicama šećerne bolesti i razvoju vaskularnih komplikacija. Neenzimatsko kovalentno vezanje glukoze i njezinih toksičnih derivata (glioksal, metilglioksal) na biološke makromolekule poput nukleinskih kiselina, lipida i proteina dovodi do stvaranja završnih produkata glikacije proteina (engl. *advanced glycation end products*, AGE). Takvi akumulirani produkti glikacije proteina blokiraju signalni put inzulina i potiču upalu. Uz to, AGE se vežu na receptore na površini imunoloških stanica u cirkulaciji i tkivima (CD36, galektin-3, *scavenger* receptori tipa I i II) čime se aktivira ekspresija proupalnih citokina i povećava stvaranje slobodnih radikala. Ključnu ulogu u napredovanju šećerne bolesti tipa 2 ima nenormalna aktivacija imunoloških stanica i naknadno upalno okruženje, a kronična upala, koja je uglavnom posljedica aktivacije makrofaga i neutrofila, izravno je povezana s indukcijom inzulinske rezistencije. Fang i suradnici pokazali su da pacijenti sa šećernom bolešću tipa 2 imaju povišen broj cirkulirajućih leukocita koji izražavaju visoku razinu upalnih genskih produkata, ali i da kontrola glikemije može preokrenuti situaciju. Izloženost leukocita metilglioksalu mijenja njihovu morfologiju čineći ih većim i zrnatijim te se povećava njihova sposobnost stvaranja ROS-a i smanjuje ekspresija antioksidativnih gena. Brojni defekti urođene, kao i stečene imunosti, vjerojatno su glavni razlog povećane osjetljivosti dijabetičara na ozbiljne i dugotrajne infekcije (14).

Što se tiče urođene imunosti, kod osoba sa šećernom bolešću mogu biti promijenjene funkcije sustava komplementa, dendritičkih stanica, makrofaga, neutrofila i NK stanica. Sustav komplementa prvi je obrambeni mehanizam od napadajućih mikroorganizama. Djeluje različitim, ali međusobno povezanim

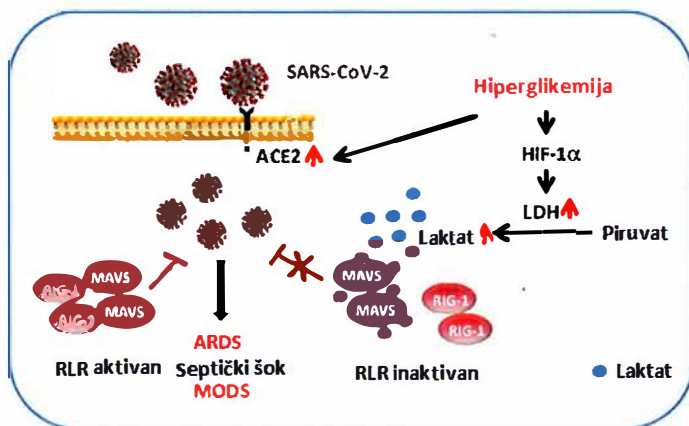
klasičnim, alternativnim i lektinskim putovima. Istraživanja su pokazala kako se u uvjetima visoke koncentracije glukoze smanjuje vezanje C-tipa lektina na glikoproteine bogate manozom, što uzrokuje značajno smanjenje aktivnosti lektinskog obrambenog puta (14). Dendritičke stanice su heterogena populacija antigen prezentirajućih stanica (engl. *antigen-presenting cells*, APCs) koje povezuju urođenu i stečenu imunost. Neke su studije pokazale da je broj dendritičkih stanica smanjen kod oba tipa šećerne bolesti što bi mogao biti jedan od razloga veće osjetljivosti dijabetičara na oportunističke infekcije (14). Makrofagi su važne imunološke stanice koje imaju presudnu ulogu u svim fazama patogeneze ateroskleroze u šećernoj bolesti. Westwell-Roper i suradnici pokazali su 2014. godine kako agregati amilina (peptidni hormon koji se izlučuje s inzulinom iz  $\beta$ -stanica gušterače), koji nastaju kod bolesnika šećerne bolesti, potiču promjenu rezidentnih makrofaga gušterače u fenotip sličan M1 tipu koji stvara proupalne citokine, uključujući TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6 a uz to M1 stanice potiču upalu u otičima i apoptozu  $\beta$ -stanica (15). Neutrofili su najbrojniji leukociti u cirkulaciji i jedna od glavnih komponenti urođene imunosti. Kod dijabetičara se aktiviraju i proizvode povišene razine reaktivnih kisikovih vrsta što povećava rizik od oštećenja organa. Kod osoba sa šećernom bolešću tipa 2 povišene su razine homocisteina u plazmi što potiče neutrofile na oslobađanje neutrofilnih ekstracelularnih zamki (engl. *neutrophil extracellular traps*, NETs, izvanstaničnih struktura koje mogu uhvatiti i razgraditi mikroorganizme) koje mogu uzrokovati vaskularna oštećenja i sporije zacjeljivanje rana (14). U stečenoj imunosti mogu biti promijenjene funkcije B i T limfocita. Kao što je već spomenuto, povišene razine glukoze u krvi dovode do neenzimske glikacije proteina što mijenja strukturu i funkciju tih proteina pa tako i imunoglobulina. Molekularna masa imunoglobulina kod dijabetičara veća je nego kod zdravih ispitanika, a to može dovesti do smanjene učinkovitosti cjepiva koja stimuliraju humoralnu imunost. Također, takva promijenjena antitijela imaju smanjenu sposobnost neutraliziranja virusa što povećava osjetljivost na infekcije (14).

### Imunomodulacija u bolesti COVID-19

Prepoznato je da se mehanizmi koji povezuju COVID-19 i šećernu bolest preklapaju s putovima koji reguliraju imunološku funkciju. Na primjer, dob je najjači čimbenik rizika za razvoj šećerne bolesti tipa 2, a učinak starenja na imunološku funkciju mogao bi biti podjednako važan za osjetljivost i težinu COVID-a. Hiperglikemija može utjecati na imunološku funkciju, a suprotno tome, neregulirani imunološki status povezan je s makrovaskularnim komplikacijama šećerne bolesti. Stoga je šećerna bolest tipa 2 povezana s imunološkom disregulacijom

koja je potencijalno ekvivalentna ubrzanom starenju i zato bi potencijalno mogla objasniti lošu prognozu u bolesnika sa šećernom bolešću i COVID-om. Zanimljivo je da respiratorni sincicijski virusi povećavaju proizvodnju IFN $\gamma$  koji aktivira NK stanice kao obrambeni mehanizam. I povećana proizvodnja IFN $\gamma$  i aktivirane NK stanice pogoršavaju sistemsku upalu u mišićnom i masnom tkivu uspostavljajući štetan učinak na unos glukoze. Nadalje, postoji veza između aktivnosti NK stanica i kontrole glukoze u bolesnika s oštećenim metabolizmom glukoze: aktivnost NK stanica bila je niža u bolesnika sa šećernom bolešću nego u onih s predijabetesom ili normalnom tolerancijom glukoze. Uz to, pokazalo se da je razina HbA1c neovisni prediktor aktivnosti NK stanica u bolesnika sa šećernom bolešću. Dakle, kod osoba s oštećenom tolerancijom glukoze ili sa šećernom bolešću smanjila se aktivnost NK stanica, što bi moglo objasniti zašto su pacijenti sa šećernom bolešću osjetljiviji na COVID-19 i imaju lošiju prognozu od onih bez šećerne bolesti. Razumijevanje imunomodulacije koja se javlja tijekom infekcije virusom SARS-CoV-2 presudno je za prepoznavanje terapijskih ciljeva i razvijanje učinkovitih lijekova (11). Laktat se općenito smatra nusproduktom metabolizma, međutim pokazalo se da laktat regulira različite biološke procese poput modulacije upalnog imunološkog odgovora, suzbijanja urođene imunosti i diferencijacije T pomagačkih stanica. Laktat dehidrogenaza (LD) ključni je enzim koji regulira proizvodnju i oslobađanje laktata, koji je znatno povišen u adipocitima pretilih miševa. Aktivnost LD značajno je regulirana hiperglikemijskim uvjetima kroz akumulaciju HIF-1 $\alpha$  faktora koji povećava njezinu aktivnost. Nadalje, inaktivacija LD može povećati proizvodnju interferona tipa I (IFN) kao odgovor na virusnu infekciju. Klinička ispitivanja otkrila su da je razina LD u krvi često viša u teškim slučajevima COVID-a. Sve to implicira da laktat može imati veliku ulogu u modulaciji upalnog imunološkog odgovora u teških bolesnika s COVID-om i već postojećom šećernom bolešću. Međutim, potencijalni mehanizmi djelovanja laktata u samom COVID-u su malo proučavani. Nedavno istraživanje pokazuje da laktat inhibira signaliziranje RIG-I receptora (receptor sličan genu I-retinoične kiseline, receptor unutar obitelji receptora poput RIG-I (RLR)) vežući se direktno na transmembransku domenu mitohondrijskog antivirusno-signalnog proteina (MAVS), što u konačnici inhibira proizvodnju IFN i virusni klirens (slika 3.). Stoga se pretpostavlja da povećana proizvodnja laktata u šećernoj bolesti može odgoditi uklanjanje virusa SARS-CoV-2 inhibiranjem urođenog imunološkog RLR signaliziranja što može dovesti do ozbiljnog ili čak fatalnog ishoda u dijabetičara s COVID-om (11).

**Slika 3.** ► Potencijalni mehanizam pomoću kojeg hiperglikemija olakšava infekciju SARS-CoV-2. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7543402/>)



### Enzim konvertaza angiotenzina 2 (ACE2)

Kao što je već poznato, enzim konvertaza angiotenzina 2 (ACE2) koja je dio renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), služi kao ulazni receptor za SARS-CoV i SARS-CoV-2. Osim u dišnom sustavu, ACE2 se eksprimira i u crijevima, bubrezima, miokardu, krvožilnom sustavu i gušterači. Lokalizacija ACE2 u otočićima gušterače sugerira da koronavirus može oštetiti otočiće, a to potencijalno može dovesti do hiperglikemije zbog postojanja dokaza koji ukazuju na povezanost između ACE2 i regulacije glukoze: utvrđeno je da su miševi s nedostatkom ACE2 osjetljiviji od divljih miševa na disfunkciju  $\beta$ -stanica gušterače izazvanu prehranom (ACE2 je protektivni regulator RAAS sustava) te treba spomenuti da je hiperglikemija trajala tri godine kod bolesnika koji su poboljšali SARS što ukazuje na moguće dugotrajno oštećenje  $\beta$ -stanica gušterače (11).

Postoji poveznica između dugotrajne nekontrolirane hiperglikemije i razina ACE2 u težini kliničke slike COVID-a. Potencijalne promjene u glikozilaciji ACE2, kao i glikozilaciji virusnog *spike* proteina, oboje moguće inducirane nekontroliranom hiperglikemijom, mogu povećati vezanje *spike* proteina na ACE2 i promijeniti stupanj imunološkog odgovora na virus i tako povećati težinu bolesti COVID-19. Također, čini se kako osobe sa šećernom bolešću imaju povišene razine ACE2 na stanicama što potencijalno omogućava virusu povećanu mogućnost da zarazi stanice. Razine ACE2 se mogu povećati kod uzimanja određenih lijekova kao što su GLP-1 agonisti, tiazolidindioni, ACE inhibitori, statini, a sve njih često koriste osobe sa šećernom bolešću (5,16). Nedavni klinički podaci naglašavaju da su aktivacija koagulacije i trombocitopenija, koja



često uzrokuje pojavu koagulopatije u pacijenata s teškim COVID-om, glavni izvanplućni rizik smrtnosti od COVID-a. Trombotske manifestacije i koagulopatija u teškom COVID-u povezane su s virusom SARS-CoV-2 koji napada endotelne stanice putem ACE2 receptora (5).

Osim što SARS-CoV-2 ulazi u plućne endotelne stanice, on može izravno napasti izvanplućni endotel koji eksprimira ACE2. Inficirane stanice ulaze u piroptozu, jaki upalni oblik programirane stanične smrti, što dovodi do oslobađanja proupalnih citokina i kemokina. Aktivirani endotel pojačano eksprimira VWF (von Willebrandov faktor) i adhezijske molekule što dovodi do regrutacije trombocita i leukocita te aktivacije komplementa. Neutrofilni oslobađaju neutrofilne ekstracelularne zamke (NETs) uzrokujući izravno aktiviranje kontaktnog puta (put u kojem se faktor XII, prekalicrein i visokomolekularni kininogen vežu na površinu i uzrokuju koagulaciju i upalu). Aktivacija komplementa potencira te mehanizme povećanjem endotelnog i monocitnog tkivnog faktora (TF), daljnjom aktivacijom trombocita i pojačavanjem upale endotela što sve zajedno dovodi do povećane proizvodnje proupalnih citokina iz endotela, uključujući IL-1, IL-8, IL-6 i MCP-1 (engl. *monocyte chemoattractant protein*). Hipoksično okruženje može inducirati HIF faktore (engl. *hypoxia inducible factors*) koji onda povećavaju ekspresiju tkivnog faktora. Ti mehanizmi u konačnici dovode do nekontroliranog stvaranja trombina i konačnom stvaranju tromba. Pokazalo se da su D-dimeri, produkti razgradnje fibrina i biljezi aktivacije koagulacije, snažni prognostički biljezi povezani s visokom smrtnošću u bolesnika s COVID-om. Kako su kod osoba sa šećernom bolešću povišene razine ACE2, koagulopatija je puno češća u bolesnika s COVID-om i već postojećim dijabetesom. Pokazano je da inzulin može smanjiti ekspresiju ACE2 što sugerira da dobro kontrolirana glikemija može smanjiti rizik od infekcije virusom SARS-CoV-2. Također, u ispitivanju su fibrinolitička sredstva kao što je tPA (tkivni aktivator plazminogena) koji dovodi do razgradnje umreženog fibrina i poboljšane oksigenacije (17).

### Hemoglobin A<sub>1c</sub>

Neenzimskom kovalentnom vezanju glukoze, odnosno procesu glikacije, podložni su svi proteini pa tako i hemoglobin. Eritrociti zdravog čovjeka sadržavaju 90 % HbA, a ostatak čine produkti alternativne sinteze globina (HbA<sub>2</sub>, HbF) te posttranslacijskih modifikacija HbA. Kromatografijom s kationskim izmjenjivačem odvojene su tri manje hemoglobinske komponente s jačim negativnim nabojem od HbA. Prema redosljedu ispiranja s kolone kationskog izmjenjivača



komponente su nazvane HbA1a, HbA1b i HbA1c. HbA1c je izravni produkt posttranslacijskog vezanja glukoze na molekule hemoglobina i postoji povezanost između HbA1c i prosječne koncentracije glukoze u krvi tijekom prethodnih 5–10 tjedana unatrag, koliki je životni vijek eritrocita s tako nestabilnim hemoglobinom jer je tako promijenjen hemoglobin podložniji razgradnji. Količina nastalog HbA1c izravno je razmjerna koncentraciji glukoze te je HbA1c zlatni standard za kliničko praćenje šećerne bolesti. Ako je vrijednost HbA1c  $\leq 7\%$ , to znači da je terapija uspješna, odnosno da je rizik za razvoj komplikacija šećerne bolesti minimalan. Razina glikiranog hemoglobina viša je u dijabetičara zbog povišene razine glukoze u cirkulaciji, a mogla bi biti važan čimbenik za COVID-19 infekciju i smrtnost zbog toga što površinski proteini virusa SARS-CoV-2 mogu napadati hem  $\beta 1$  lanca hemoglobina razdvajajući željezo s hema uzrokujući tako sve manje funkcionalnog hemoglobina koji može prenositi kisik i ugljikov dioksid što u konačnici dovodi do simptoma respiratornog distres sindroma. Ta otkrića sugeriraju da bi pacijenti s hiperglikemijom ili šećernom bolešću mogli biti osjetljiviji na napad virusa zbog povišenih razina glikiranog hemoglobina pojačavajući tako rizik od stope smrtnosti povezane s COVID-om. Mehanizam vezanja virusa na  $\beta 1$  lanac hemoglobina eritrocita, oslobađanje željeza i poremećaj metabolizma hema treba još dodatno istražiti (9).

### Funkcija i struktura pluća

SARS-CoV-2 najviše napada respiratorni trakt i pluća, a plućne stanice predstavljaju jedno od glavnih staničnih mjesta za ulazak koronavirusa. Poznato je da šećerna bolest izaziva plućnu disfunkciju poput smanjenja volumena pluća te povećanja otpora u dišnim putovima što je povezano s inzulinskom rezistencijom, kroničnom upalom, rezistencijom na leptin (adipocitokin čije djelovanje signalizira osjećaj sitosti), mikrovaskularnim oštećenjima i neuropatijom. Već postojeća plućna disfunkcija je još jedan od razloga koji može objasniti zašto su dijabetičari osjetljiviji na SARS-CoV-2. Poznato je da povišene razine glukoze u krvi mogu izravno povećati koncentraciju glukoze u sekretima dišnih puteva, a u slučaju gripe, izlaganje plućnih stanica povišenoj glukozi značajno povećava virusnu infekciju i replikaciju što sugerira da je to moguće i kod COVID-a, ali još nije u potpunosti utvrđeno. Nadalje, šećerna bolest povezana je i sa strukturnim promjenama u plućnom tkivu uzrokujući kolaps dijelova pluća i promijenjenu propusnost krvnih žila u plućima. Taj utjecaj šećerne bolesti na fiziologiju i strukturu pluća, zajedno sa sklonošću virusa SARS-CoV-2 da zarazi stanice plućnog tkiva, može pridonijeti povećanoj smrtnosti (18).

## Zaključak

Izbijanje pandemije COVID-19 izazvalo je globalnu zdravstvenu krizu našeg doba. Sve veći broj kliničkih dokaza pokazuje kako starija dob, prisutnost šećerne bolesti, hipertenzije i pretilosti povećavaju osjetljivost ljudi na SARS-CoV-2 infekciju te morbiditet i mortalitet u pacijenata s COVID-om.

Točne mehanizme koji povezuju šećernu bolest i COVID-19 potrebno je dodatno razjasniti i istražiti, ali dostupna klinička i laboratorijska zapažanja ukazuju na to da imunološka disfunkcija uzrokovana hiperglikemijom te citokinska oluja i povišene razine laktata mogu odigrati kritičnu ulogu u ozbiljnosti COVID-a u pacijenata s već postojećom šećernom bolešću. Veliki broj dokaza pokazuje da hiperglikemija ili šećerna bolest mogu oslabiti imunološki odgovor posredovan makrofagima, monocitima i dendritičkim stanicama, oslabiti funkciju T stanica i potaknuti citokinsku oluju, što u konačnici rezultira povećanom osjetljivošću na SARS-CoV-2 infekciju te s njom povezanu smrtnost. Stoga bi lijekovi za snižavanje razine glukoze u krvi te oni za prigušivanje citokinske oluje i snižavanje razina laktata bili korisni za učinkovitu terapiju kod COVID pacijenata sa šećernom bolešću. Ono što bi pomoglo u samom sprječavanju razvoja bolesti su poboljšanje metaboličkog zdravlja promjenom načina prehrane i života jer bi konzumacija svježih, cjelovite hrane bogate vlaknima mogla ublažiti neke od silnih imunoloških odgovora koji se pojačavaju u ovih pacijenata, a dokazano je da konzumacija zdrave hrane može imati brzi protuupalni učinak.

## Sažetak

COVID-19, bolest uzrokovana novim koronavirusom SARS-CoV-2, pojavila se u Kini krajem 2019. godine i ubrzo počela širiti cijelim svijetom. SARS-CoV-2 pretežno inficira dišne putove, izazivajući blage simptome do težih, poput akutnog respiratornog sindroma koji može rezultirati zatajenjem organa koje na kraju dovodi do smrti. Bolest kod većine ljudi uzrokuje blage simptome, dok je opasna za novorođenčad, starije i imunokompromitirane osobe te osobe s komorbiditetima. Takva epidemijska bolest je i šećerna bolest od koje broj oboljelih u svijetu drastično raste: svjetske procjene govore da 463 milijuna osoba u dobi između 20 i 79 godina ima šećernu bolest od koje se vremenom razvijaju kronične komplikacije i rizici od razvoja ozbiljnih bolesti te smrti. Šećerna bolest kronični je metabolički sindrom nastao zbog apsolutnog i/ili relativnog manjka inzulina, a karakteriziran je kroničnom hiperglikemijom koju prate poremećaji u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina. Šećernu bolest prati razvoj različitih akutnih komplikacija koje nastaju naglo i brzo i

zahtijevaju hitnu intervenciju, a zbog loše kontrole bolesti i dugotrajne hiperglikemije dolazi do kroničnih komplikacija šećerne bolesti koje su posljedica oštećenja različitih tkiva i organa, a glavni su uzrok morbiditeta i mortaliteta osoba koje boluju od šećerne bolesti. Osobe sa šećernom bolesti su puno osjetljivije na infekciju SARS-CoV-2 virusom te nakon obolijevanja od bolesti COVID-19 imaju težu kliničku sliku i lošiji ishod bolesti. Neki od mogućih razloga leže u tome da infekcija virusom SARS-CoV-2 može dovesti do povećanih razina medijatora upale u krvi kao što su upalni citokini, toksični metaboliti i lipopolisaharidi te može doći do modulacije već ionako disreguliranog imunološkog odgovora u pacijenata sa šećernom bolesti. Uz to, infekcija virusom može dovesti do povećane proizvodnje reaktivnih kisikovih vrsta, fibroze i akutnog oštećenja pluća te akutnog respiratornog distress sindroma. Proizvodnja ROS-a i virusna aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava uzrokuju inzulinsku rezistenciju, hiperglikemiju i oštećenje vaskularnog endotela, dolazi i do povećanja komponenti zgrušavanja, fibrinogena i D-dimera, što dovodi do povećanja viskoznosti krvi i oštećenja vaskularnog endotela te naposljetku to sve pridonosi razvoju kardiovaskularnih problema, tromboemboliji i diseminiranoj intravaskularnoj koagulaciji (DIK). Lijekovi za snižavanje razine glukoze u krvi te oni za prigušivanje citokinske oluje i snižavanje razina laktata su korisni za učinkovitu terapiju kod COVID pacijenata sa šećernom bolešću, a ono što bi pomoglo u samom sprječavanju razvoja bolesti su poboljšanje metaboličkog zdravlja promjenom načina prehrane i života.



## COVID-19 and diabetes mellitus

R. Petlevski, I. Hodak

**Abstract** COVID-19, a disease caused by the new coronavirus SARS-CoV-2, appeared in China in late 2019 and soon began to spread around the world. SARS-CoV-2 predominantly infects the airways, causing mild to severe symptoms, such as acute respiratory syndrome that can result in organ failure that eventually leads to death. The disease causes mild symptoms in most people, while it is dangerous for newborns, the elderly and immunocompromised people and people with comorbidities. Another epidemic is diabetes, which is growing dramatically worldwide: world estimates say that 463 million people between the ages of 20 and 79 live with diabetes, which over time develops chronic

complications and risks of developing serious diseases and death. Diabetes mellitus is a chronic metabolic syndrome caused by an absolute and/or relative lack of insulin, and is characterized by chronic hyperglycemia accompanied by disorders in the metabolism of carbohydrates, fats and proteins. Diabetes mellitus is accompanied by the development of various acute complications that occur suddenly and rapidly and require urgent intervention, and due to poor disease control and long-term hyperglycemia, chronic complications of diabetes occur as a result of damage to various tissues and organs, and are the main cause of morbidity and mortality in people with diabetes. People with diabetes are much more susceptible to SARS-CoV-2 virus infection and have a more severe clinical picture and poorer disease outcome after developing COVID-19. Some possible reasons are that SARS-CoV-2 infection can lead to increased levels of inflammatory mediators in the blood such as inflammatory cytokines, toxic metabolites and lipopolysaccharides and may modulate an already dysregulated immune response in diabetic patients. In addition, virus infection can lead to increased production of reactive oxygen species, fibrosis and acute lung damage, and acute respiratory distress syndrome. ROS production and viral activation of the renin-angiotensin-aldosterone system cause insulin resistance, hyperglycemia and vascular endothelial damage. There is also an increase in coagulation components, fibrinogen and D-dimer, which leads to increased blood viscosity and damage to the vascular endothelium and ultimately all this contributes to the development of cardiovascular problems, thromboembolism and disseminated intravascular coagulation (DIC). Drugs to lower blood glucose levels and those to dampen cytokine storm and lower lactate levels are useful for effective therapy in COVID patients with diabetes, and what would help prevent the development of the disease are improving metabolic health by changing diet and lifestyle.

1. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of Covid-19 characteristics. *Biol. Proc.*2020; 4:22:19.
2. Chung H, Holly B, Forbes S, Seo S, Hyojin S. COVID-19, flexible working, and implications for gender equality in the United Kingdom. *Gender & Society* 2021; 35(2): 218–232.
3. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo We, Zheng J et. al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID 2019). *J. Med. Virol.* 2019; 93:1057–1063.
4. Pillay AL, Barnes BR. Psychology and COVID-19: impacts, themes and way forward. *S. African J. Psychol.* 2020; 50(2):148–153.

5. Wang C, Zha'o H. The Impact of COVID-19 on Anxiety in Chinese University Students. *Front. Psychol.* 2020; 11:1–8.
6. Amraei R, Yin W, Napoleon MA, Suder, EL, Berrigan J, Zhao Q et. al. CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN act as receptors for SARS-CoV-2. *BioRxiv.* 2021; 45:456–463.
7. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *Lancet* 2020; 395:760–762.
8. <https://www.hziz.hr/> pristupljeno 2. ožujka 2022.
9. Blair M. Diabetes mellitus Review. *Urol. Nurs.* 2020, 36(1):27–36.
10. Singh A, Khanna P. Anesthetist and pandemic: Past and present. *Trends Anaesth. and Crit. Care* 2021; 36:5–8.
11. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021; 17(1):11–30.
12. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine. *J. Dent. Res.* 2020; 99:481–487.
13. Šestan M, Marinović S, Kavazović I, Cekinović Đ, Wueest S et. al. Virus-Induced Interferon- $\gamma$  Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. *Immunity* 2018; 49(1):164–177.
14. Daryabor G, Atahzar MR, Kabelitz D, Meri S, Kalantar K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front Immunol.* 2020; 11:1582–1591.
15. Westwell-Roper CY, Ehse JA, Verchere B. Resident macrophages mediate islet amyloid polypeptide-induced islet IL-1 $\beta$  production and  $\beta$ -cell dysfunction. *Diabetes* 2014; 63(5):1698–1711.
16. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J Med. Virol.* 2020; 92(7):770–775.
17. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ. Res.* 2020; 127(4):571–587.
18. Lecube A, Sampol G. Type 2 diabetes and the lung: A bidirectional relationship. *Endoc. Nutr.* 2012; 59(2):95–97.

Primljeno: 18. ožujka 2022.