

Obnavna bolnikov s sladkorno boleznijo v času epidemije covid-19

Management of diabetes patients during the covid-19 epidemic

Miodrag Janić,^{1,2} Mojca Lunder,^{1,2} Andrej Janež^{1,2}

¹ Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Katedra za interno medicino, Medcinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Miodrag Janić, e: miodrag.janic@kclj.si

Ključne besede:

sladkorna bolezen; covid-19; SARS-CoV-2; antidiabetiki; obravnava sladkorne bolezni med epidemijo

Key words:

diabetes; covid-19; SARS-CoV-2; antidiabetic drugs; management of diabetes during epidemic

Prispelo: 1. 6. 2020

Sprejeto: 14. 1. 2021



Izvelek

Leto 2020 bo nedvomno zaznamovano s pandemijo koronavirusne bolezni 2019 (covid-19), ki jo povzroča novi koronavirus SARS-CoV-2. Izkazalo se je, da pri bolnikih s sladkorno boleznijo covid-19 poteka v hujši obliki; v večjem deležu je potrebno mehansko predihavanje, ugotavlja pa se tudi večja smrtnost. V prispevku opisujemo možne patofiziološke mehanizme, ki bi lahko bili povezani s hujšim potekom covid-19 pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Navajamo tudi priporočila za uporabo oz. opustitev antidiabetičnih zdravil med okužbo in objavljamo navodila za prilagoditev vodenja te kronične bolezni med epidemijo. Opisujemo lastne izkušnje glede organiziranosti obravnave v diabetološki ambulanti Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Pri bolezni covid-19 je še veliko neznank, zato so na tem področju potrebne nadaljnje raziskave. Ne glede na to pa bodo ta priporočila za obrnavo bolnikov s sladkorno boleznijo med epidemijo prispevala k izboljšanju in optimizaciji obravnave bolnikov s sladkorno boleznijo tudi v obdobju, ko bo epidemija minila.

Abstract

The year 2020 will undoubtedly be marked by the coronavirus disease 2019 (covid-19) pandemic, caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. It has been shown that in diabetes patients, covid-19 occurs in a more severe form, with these patients being more prone to the need for mechanical ventilation and having higher mortality rates than non-diabetic patients. In the present article, we describe possible pathophysiological mechanisms that could explain a more severe course of covid-19 in diabetes patients. We also describe the recommendations for use and discontinuation of anti-diabetic drugs during infection, and continue by explaining how to adjust the management of this chronic disease during an epidemic. In conclusion, our own experience in organizing outpatient diabetes clinic during the covid-19 epidemic at the University Medical Centre Ljubljana is described. Covid-19 still carries many unknowns, so it will not surprise us, if we soon realize that the findings described so far, are outdated. Nonetheless, the present recommendations for the treatment of diabetes patients during the epidemic will remain in force and will hopefully help to improve and optimize the treatment of our patients, even after the pandemic.

Citirajte kot/Cite as: Janić M, Lunder M, Janež A. Obravnava bolnikov s sladkorno boleznijo v času epidemije covid-19. Zdrav Vestn. 2021;90(5-6):322-35.

DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3093>



Avtorske pravice (c) 2021 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

V letu 2020 smo priča pandemiji koronavirusne bolezni 2019 (*angl.* coronavirus disease 2019, covid-19), ki jo povzroča novi koronavirus SARS-CoV-2 (1). V času priprave tega prispevka je po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (*angl.* World Health Organization, SZO) za koronavirusno boleznijo na svetu zbolelo že več kot 60 milijonov oseb, umrlo pa že preko 1.400.000 bolnikov (2). Gre za zelo nalezljivo bolezen, ki se primarno prenaša preko dihalnih izločkov, čeprav drugih poti okužbe ni mogoče izključiti (3). Večinoma poteka z blago okužbo zgornjih dihal, pri manjšini bolnikov pa se razvijejo zmerna ali huda oblika s prizadetostjo spodnjih dihal (pljučnica, akutni respiratorni distressni sindrom – ARDS) oz. kritična oblika bolezni s šokom in večorgansko odpovedjo. Bolniki, ki imajo pridružene bolezni, kot so bolezni srčno-žilnega sistema, arterijska hipertenzija, debelost ali sladkorna bolezen, oz. so starejši, bolj pogosto prebolevajo covid-19 s hujšim potekom (1,4,5).

2 Sladkorna bolezen in slabši izidi covid-19

Sladkorna bolezen je povezana s povečano obolevnostjo in umrljivostjo zaradi pljučnice in gripe, saj je povišana raven krvnega sladkorja (> 11 mmol/l) ob sprejemu v bolnišnico pri teh boleznih napovednik neugodnega izida (3). Že med epidemijo bolezni, povzročenih z drugimi koronavirusi, se je sladkorna bolezen pokazala kot napovednik slabega izida. Med epidemijo hudega akutnega respiratornega sindroma (*angl.* Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) je bila sladkorna bolezen neodvisni napovedni dejavnik povečane smrtnosti.

Pri epidemiji respiratornega sindroma Bližnjega vzhoda (*angl.* Middle East Respiratory Syndrome, MERS) je bila sladkorna bolezen prav tako pomemben napovedni dejavnik težjega poteka in povečane smrtnosti. Pri mladih, obolelih zaradi pandemske gripe A (H1N1), je bila sladkorna bolezen napovedni dejavnik za zdravljenje v enoti intenzivne terapije (1,4,6).

Glede na rezultate dosedanjih raziskav ni povsem jasno, ali sladkorna bolezen povečuje tveganje za hujši potek covid-19, saj so pri bolnikih s sladkorno boleznijo pogosto pridružene še srčno-žilne bolezni, debelost in arterijska hipertenzija, ki so vsi napovedniki neugodnega izida (3). Kljub temu pa se vrstijo dokazi, da imajo bolniki s sladkorno boleznijo ob okužbi s SARS-CoV-2 večje tveganje za hujši potek bolezni, zaplete, potrebo po mehanskem predihavanju in smrtnost, podobno, kot se je pokazalo pri dosedanjih epidemijah koronavirusnih bolezni (5,7). Epidemiološke raziskave kažejo, da prisotnost sladkorne bolezni za 50 % poveča tveganje za smrtni izid covid-19. V raziskavi na Kitajskem, v katero je bilo vključenih 72.314 bolnikov s covidom-19, so ugotovili, da imajo bolniki s sladkorno boleznijo trikrat večjo smrtnost, kot je bila splošna umrljivost okuženih (7,3 % vs. 2,3 %), medtem ko je bila splošna umrljivost v Italiji večja, in sicer 7,2 %; od vseh umrlih jih je imelo sladkorno bolezen 35,5 %. Pri teh raziskavah sicer niso bili opravljeni popravki glede na starost, sočasne bolezni ter pridružena stanja (5,7,8). Izsledki nedavne francoske raziskave, v katero je bilo vključenih 1.317 bolnikov, kažejo, da je pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so hospitalizirani zaradi covid-19, napovednik težjega poteka indeks telesne

mase in ne dolgoročno urejena sladkor-na bolezen. Znotraj obdobja tedna dni od sprejema v bolnišnico je bil indeks telesne mase namreč neodvisno povezan z verjetnostjo intubiranja oz. smrtnostjo teh bolnikov (9). Podatkov o stopnji smrtnosti bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 je bistveno manj kot tistih za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2. V prej omenjeni raziskavi so pokazali, da imajo bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1 manjše tveganje za neugodne izide v primerjavi z vsemi bolniki s sladkorno boleznijo, saj je šlo večinoma za mlajše bolnike z manj pridruženimi boleznimi. Število vključenih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 pa je bilo majhno (10). Po drugi strani pa je populacijska raziskava v Združenem kraljestvu pokazala, da imajo bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1, po korekciji glede na pridružene bolezni, večje tveganje za smrt v bolnišnici zaradi covid-19 v primerjavi z bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2; razmerje obojnih je znašalo 2,86 v primerjavi z 1,80 (11). Kolikšen delež k povečanemu tveganju za neugoden potek covid-19 prispeva sladkorna bolezen in kolikšen delež debelost, zaenkrat ni mogoče zaključiti. V raziskavi iz Bostona, ki je vključevala 178 bolnikov s sladkorno boleznijo, se je namreč pokazalo, da je sladkorna bolezen dejavnik tveganja za sprejem v enoto intenzivne terapije, mehansko predihavanje in smrt zaradi covid-19, ne glede na stopnjo debelosti (12). Poudariti je treba tudi, da je možen razlog za večjo pogostost sladkorne bolezni pri bolnikih s težjim potekom covid-19 dejstvo, da je sladkorne bolezni tipa 2 več pri starejši populaciji. V tej skupini je sladkorna bolezen tudi povezana s srčno-žilnimi boleznimi, kar ravno tako lahko prispeva k težjemu poteku (6,13). V Sloveniji v času priprave tega prispevka beležimo porast umrljivosti

bolnikov zaradi covid-19. Do konca novembra 2020 je umrlo že več kot 1.200 oseb, pri čemer pa podatkov glede umrljivosti bolnikov s covidom-19 in sladkorno boleznijo še nimamo (14).

3 Patofiziološka povezava med sladkorno boleznijo in potekom covid-19

Bolniki s sladkorno boleznijo imajo okvarjen imunski odgovor in s tem povečano tveganje za okužbe. Prizadeti sta prirojena in pridobljena imunost (15). Pri sladkorni bolezni naj bi se povečalo tveganje za vezavo virusa na celične receptorje in njegov vstop v celice, zmanjšalo izločanje virusa ter zmanjšalo delovanje T-celic oz. porušilo njihovo razmerje. Zavrt je namreč odgovor z interferonom- γ , kar spodbuja čezmerno vnetje. Dodatno so pri bolnikih s sladkorno boleznijo že prej prisotne presnovne značilnosti, ki botrujejo k tlečemu kroničnemu vnetju. Obe imunski motnji tako povečata nagnjenost k čezmernemu vnetnemu odzivu in citokin-ski nevihti (16). Zato je jasno, da le sočasne bolezni ne pojasnijo tveganja za težji potek covid-19 pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

Izkazalo se je tudi, da je potreba po insulinu bistveno večja pri bolnikih s sladkorno boleznijo s težjim potekom covid-19. Potreba po insulinu je tesno povezana s koncentracijo vnetnih citokinov. Predlagali so več mehanizmov, preko katerih vnetje, povzročeno z virusom SARS-CoV-2, poveča insulinsko rezistenco, in sicer: vnetne celice lahko zavrejo delovanje skeletnih mišic in jeter, ki tako ne morejo privzeti glukoze; dodatno sta pri bolnikih s težjim potekom covid-19 prisotna mišična oslabeledost in povečana aktivnost jetrnih encimov, kar govori v prid multiorganski odpovedi

med citokinsko nevihto. Tako se je izkazalo, da je potreba po insulinu nesorazmerno višja v primerjavi s podobnimi kritičnimi stanji pri drugih boleznih (1,4,6,13,17).

Okužba s SARS-CoV-2 je povezana s povečanim aktiviranjem imunskega sistema in koagulacije, sladkorna bolezen pa že sama pomeni provnetno in protrombotično stanje. Med 174 bolniki s covidom-19 v Wuhanu na Kitajskem so imeli bolniki s sladkorno boleznijo intenzivnejši vnetni odgovor (višje vrednosti C-reaktivnega proteina – CRP), višjo sedimentacijo eritrocitov in vrednosti interlevkina 6 ter nevtrofilijo in limfopenijo), večjo pojavnost koagulopatij (višje vrednosti D-dimera), bolj izrazite presnovne spremembe (hiperglikemija, povišane vrednosti aminotransferaz) ter hujše oblike pljučnice po radioloških merilih (1,5,13). Zato je bila tudi smrtnost večja. Vendar je treba upoštevati tudi dejstvo, da so bili bolniki s sladkorno boleznijo v tej raziskavi starejši; v večjem deležu so imeli tudi srčno-žilne bolezni (1,13).

Pri okužbi in razvoju covid-19 se vstop virusa v tarčno celico posreduje preko endokrine poti, ki ima vlogo pri uravnavanju krvnega tlaka, presnovi in vnetju. Angiotenzin konvertirajoči encim 2 (ACE2) predstavlja celični receptor, ki omogoča vstop virusa v celico. ACE2 se nahaja v zgornjih dihalnih poteh, v pljučih, ledvičnih tubulih, na endotelu, v srcu, črevesju in celicah trebušne slinavke. Omogoča pretvorbo angiotenzina I in II v angiotenzin-(1-9) in angiotenzin-(1-7). Slednji deluje varovalno. Je vazodilatator, ima protivnetne lastnosti in ščiti srce. Pri okužbi z virusom SARS-CoV-2 igra pomembno vlogo v pljučih, kjer deluje protivnetno in antioksidativno, kar varuje pljuča pred nastankom ARDS-a. Slednje so dokazali

pri bolnikih, ki so oboleli za ptičjo gripo (H5N1). Angiotenzin konvertirajoči encim 1 (ACE1) je encim, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II, ta pa deluje vazokonstriksijsko in provnetno. Virus SARS-CoV-2 z vezavo na ACE2 zmanjša delež ACE2 na celicah, z vstopom v celice jih okvari in pospeši vnetni odgovor. Pri bolnikih z dihalno odpovedjo so opazili povečano razmerje ACE1/ACE2 v pljučih. Z zmanjšanjem deleža ACE2, katerega produkti delujejo varovalno, naraste koncentracija angiotenzina II, kar vodi v poškodbo pljuč. Mnenja glede učinka sladkorne bolezni na izražanje ACE2 so deljena. Po nekaterih podatkih se izražanje ACE2 na pnevmocitih pri bolnikih s sladkorno boleznijo poveča, s čimer se poveča možnost vstopa virusa v celico. Po drugi strani pa nekateri podatki kažejo, da je ACE2 pri teh bolnikih glikoziliran, kar onemogoča nastanek presnovnih produktov, katerih tvorbo ta encim povzroča, povečuje pa možnost razvoja ARDS-a (4,5,13,18,19). ACE2 se nahaja tudi na endotelu, vezava SARS-CoV-2 nanj v žilnih povirjih pa povzroča uničenje in odmrtnje endotelnih celic. Slednje vodi v ishemijo organov, edem tkiv in protrombotično stanje, saj se ob okvari endotela dodatno sproščajo protrombotične molekule. Sočasno prisotna sladkorna bolezen že sama po sebi povzroča endotelno disfunkcijo. Zato pride do seštevka dejavnikov obeh bolezenskih stanj, ki vodijo v hujšo sistemsko okvaro organov in trombotične zaplete (16,17).

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo na težji potek dodatno vpliva moteno delovanje alveolov. Izkazalo se je, da imajo ti bolniki že od prej okvarjeno delovanje pljuč. Stopnja okvare je v skladu s stopnjo neurejenosti glikemije. Opisane okvare pljuč v kombinaciji z okužbo z virusom SARS-CoV-2 tako omogočajo

večjo stopnjo pljučnih zapletov pri poteku covid-19 (16).

Izražanje ACE2 na β -celicah trebušne slinavke ob covidu-19 vodi v njihovo neposredno okvaro, kar so potrdile neklinične raziskave. Iz tega lahko sklepamo, da je okužba z virusom SARS-CoV-2 lahko razlog za nastanek sladkorne bolezni *de novo* ali pa poslabšanje urejenosti pred tem obstoječe sladkorne bolezni. Podatkov o nastanku sladkorne bolezni *de novo* pri bolnikih s covidom-19 je sicer malo. Opisana je serija 29 od 184 bolnikov, ki niso imeli znane sladkorne bolezni; nekateri med njimi so imeli ob sprejemu tudi normalen HbA1c, so pa med zdravljenjem covid-19 razvili sladkorno bolezen (20). Tako je bolnike, ki nimajo sladkorne bolezni, vendar pa imajo značilnosti presnovnega sindroma, po prebolelem covidu-19 treba testirati na morebitni pojav sladkorne bolezni. Upoštevati je treba, da znatni delež bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 tudi še ni prepoznan in je možno, da se sladkorna bolezen odkrije oziroma potrdi šele ob okužbi (1,4,6,13,17).

Okvara β -celic je lahko tudi razlog za pogostejši pojav diabetične ketoacidoze. Gre za stanje, ki je običajno značilno za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1, vendar se je v eni od metaanaliz izkazalo, da je šlo za bistveno večji delež (77 %) pojava ketoacidoz pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. To je verjetno posledica neposrednega uničenja preostalih delujočih celic trebušne slinavke ob okužbi z virusom SARS-CoV-2 pri teh bolnikih. Pri tem je bilo le 10 % ketoacidoz ob novo odkriti sladkorni bolezni. Poročil o pojavu diabetične ketoacidoze pri bolnikih s covidom-19 je malo, vsa pa govorijo v prid slabšim izidom, če se le-ta pojavi ob začetku bolezni oz. v času zdravljenja (21).

Čeprav ima ACE2 podobne lastnosti

kot ACE1, ga zaviralci ACE ne zavirajo. Zaviralci ACE in zaviralci receptorjev za angiotenzin II povečajo izražanje ACE2. Zato so domnevali, da je uporaba teh zdravil, ki se zaradi zaščitnih učinkov na srce in ledvice pri bolnikih s sladkorno boleznijo pogosto predpisujejo, povezana z lažjim vstopom virusa v celice in okužbo s SARS-CoV-2, ki bi tako potekala v težji obliki. Po drugi strani pa naj bi povečano izražanje ACE2 tvorilo večji delež angiotenzina-(1-7), kar bo truje protivnetnemu odgovoru. Nizke koncentracije angiotenzina II zaradi zavore ACE naj bi dodatno okrepile ta varovalni učinek. Jasne povezave s povečano umrljivostjo ali težjim potekom covid-19 pri uporabnikih teh zdravil ni. Svetovne avtoritete na tem področju tako priporočajo nadaljevanje zdravljenja s tema skupinama zdravil. Podobno velja za uporabo statinov. Slednji so se izkazali za učinkovite pri zmanjšanju vnetnega odgovora pri gripi in bakterijskih okužbah. Uporaba statinov pri covidu-19 pa ostaja kontroverzna. Rezultati raziskav s Kitajske kažejo, da uporaba statinov zmanjša celokupno umrljivost in izboljša ozdravitev pri bolnikih s covidom-19, medtem ko so rezultati raziskave iz Francije ravno nasprotni in govorijo za povečano smrtnost bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so hospitalizirani zaradi covid-19. Ne glede na vse to pa trenutna priporočila opuščanje statinov odsvetujejo, saj randomizirane kontrolirane raziskave z uporabo statinov pri bolnikih s sladkorno boleznijo in covidom-19 še ni (4,17,22,23).

Dodatni mehanizem, ki bi morda lahko pojasnil povezavo med covidom-19 in sladkorno boleznijo, poteka preko dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4). Gre za encim, ki je pogosta terapevtska tarča pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. V celičnih raziskavah se je izkazalo, da je

DPP-4 funkcionalni receptor za koronavirus, ki povzroča MERS. Ali podoben mehanizem igra vlogo tudi pri patogenezi covid-19, pa še ni jasno. Zato tudi še ni jasno, ali igrajo zaviralci DPP-4 pomembno vlogo pri okužbi z virusom SARS-CoV-2 (4,24).

4 Antidiabetična zdravila pri covidu-19

Pri covidu-19, ki poteka z blagimi simptomi in znaki, je možno nadaljevati že uvedeno antidiabetično zdravljenje. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in okužbo s SARS-CoV-2 s hujšim potekom je treba večino peroralnih antidiabetičnih zdravil prehodno ukiniti. Za zagotavljanje dobre urejenosti glikemije je v tem primeru lahko treba prehodno uvesti insulin najpogosteje v obliki podkožnih injekcij. Če so potrebe po insulinu zelo visoke, zaradi prej opisane hude insulinske rezistence, se svetuje intravensko dajanje insulina. Zdravljenje z zaviralci DPP-4 pri okužbi s covidom-19 pa je mogoče nadaljevati ne glede na resnost okužbe, saj ta zdravila, vsaj po nekaterih raziskavah sodeč, lahko zaščitno vplivajo na potek okužbe (1,3).

4.1 Metformin

Pri covidu-19 se pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali 2 priporoča prehodna opustitev zdravljenja z metforminom, še posebno pri stanjih tkivne hipoksije zaradi nevarnosti pojava laktatne acidoze (1,25). Prav tako je zdravljenje z metforminom treba začasno prekiniti pri hemodinamski nestabilnosti ali hudem poteku bolezni (26). Potrebno je spremljanje ledvičnega delovanja, saj se ob akutni okužbi poveča tveganje za akutno poslabšanje kronične ledvične bolezni ali akutno ledvično okvaro (1,25).

Metformin sicer dokazano protivnetno deluje pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (27). Poleg tega deluje tudi imunomodulacijsko preko zaviranja proteinske kinaze, kar se je pokazalo kot zaščita pri modelih pljučnice na miših. Metformin ščiti tudi pri kroničnih boleznih spodnjih dihal, saj ob zdravljenju z metforminom beležijo nižjo umrljivost (13).

4.2 Sulfonilsečnine

Zaradi visokega tveganja za pojav hipoglikemije ob zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 s sulfonilsečninami se ob covidu-19, ko redni obroki hrane niso možni ali pa je bolnik hemodinamsko nestabilen, priporoča prehodno ukiniti sulfonilsečnine. Tveganje za pojav hipoglikemije se še dodatno poveča ob sočasnem zdravljenju s hidrosiklorokinom, ki so ga sprva uporabljali pri zdravljenju covid-19 (26).

4.3 Zaviralci natrij-glukoza koprenašalnega sistema 2 (SGLT-2)

Pri prebolevanju covid-19 svetujejo prehodno opustitev zdravljenja z zaviralci SGLT-2 pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 zaradi nevarnosti dehidracije ter pojava diabetične ketoacidoze, ki je lahko bodisi evglikemična bodisi hiperglikemična (1,26). Poleg tega je v času okužbe težje zagotavljati primerno perinealno higieno (27). Podobno kot pri zdravljenju z metforminom svetujejo spremljanje ledvičnega delovanja zaradi nevarnosti akutne ledvične okvare (1,26).

4.4 Agonisti receptorjev za GLP-1

Ob zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 z agonisti receptorjev za GLP-1

svetujejo dobro hidriranje in redno uživanje obrokov hrane (1). Pri blagem poteku covid-19 svetujejo nadaljevanje zdravljenja z agonisti receptorjev za GLP-1. Pri hudi okužbi in hemodinamski nestabilnosti pa se priporoča prehodno ukiniti zdravljenje, med drugim tudi zaradi motene absorpcije zdravila iz podkožja (26). Pomembno je tudi pomisliti, da vse več bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 prejema dolgodelujoče (enotedenske) agoniste receptorjev za GLP-1. Njihov učinek je lahko ob sprejemu v bolnišnico še prisoten, vendar po 7 dneh od zadnje aplikacije praviloma izzveni, kar se lahko kaže v postopnem porastu glikemije. Takrat je, glede na bolnikovo stanje, treba bodisi nadaljevati z novo injekcijo istega zdravila ali pa antidiabetično zdravljenje prilagoditi. Agonisti receptorjev za GLP-1 delujejo protivnetno pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, v nekaterih nekliničnih modelih naj bi tudi delovali zaščitno ob poškodbi pljuč (27).

4.5 Zaviralci DPP-4

Ob covidu-19 pri sladkorni bolezni tipa 2 svetujejo nadaljevanje zdravljenja z zaviralci DPP-4 (1). Gre za zdravila, ki imajo nizko tveganje za pojavnost hipoglikemij, zato so še posebno varni (26). Zdravljenje z zaviralci DPP-4 se lahko nadaljuje tudi pri kritično bolnih in ob uvedbi insulina, saj na ta način lahko dosežemo boljšo urejenost glikemije (26).

4.6 Insulin

Pri zdravljenju covid-19 je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 in tipa 2 potrebno nadaljevanje zdravljenja z insulinom. Priporočene so pogostejše kontrole krvnega sladkorja (na 2–4 ure) in

prilagajanje odmerkov insulina. Ciljne vrednosti glikemije so odvisne od starosti posameznika, spremljajočih bolezni in tipa sladkorne bolezni (1). Insulin je varen in je zdravilo izbire pri kritično bolnih (3,26).

5 Zdravljenje sladkorne bolezni med epidemijo covid-19

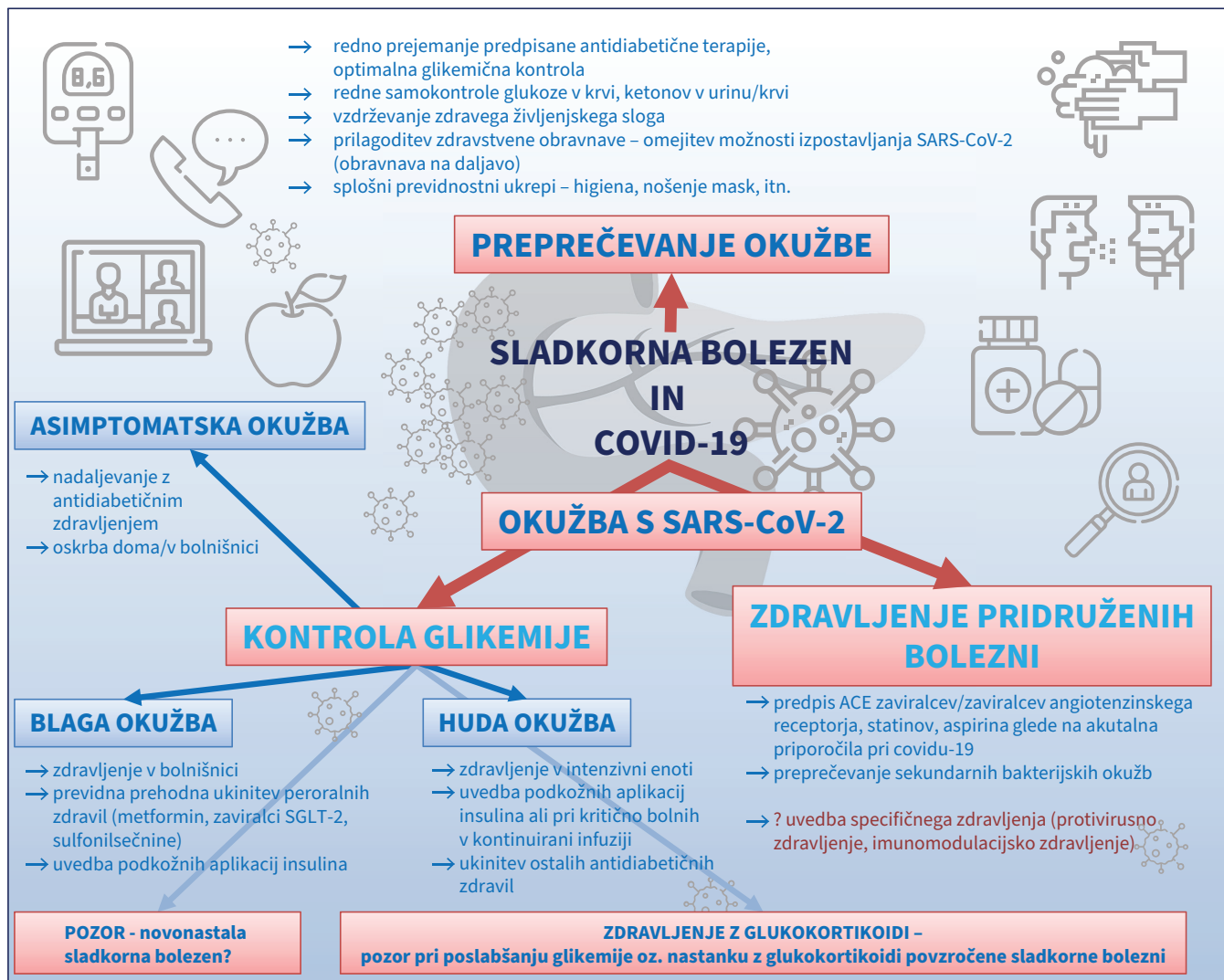
Med epidemijo covid-19 je ključnega pomena dobra urejenost sladkorne bolezni (Slika 1), kar omogoča dobro delovanje imunskega sistema in zmanjšuje tveganje za okužbo oz. njen težji potek (3). Pri poslabšanju urejenosti glikemije je potreben posvet z diabetologom oz. terapevtom preko sistema telemedicine oz. stika na daljavo. Ključnega pomena je redno samonadziranje, še bolj pa je kontinuirano merjenje glukoze v medceličnici, ki nudi najbolj natančen vpogled v vrednosti glikemije. Bolniku, svojcem in terapevtu omogoča dober vpogled v vrednosti glikemije, na podlagi katerih je možno spreminjati antidiabetično zdravljenje (26).

Pri okužbi z blagimi simptomi, ko se je bolnik sposoben samostojno prehranjevati, je možno nadaljevati dosedanje antidiabetično zdravljenje. Če je le možno, je treba pogosteje kontrolirati krvni sladkor ter prilagajati odmerke zdravil. Ob hudem poteku okužbe pa so potrebne spremembe antidiabetičnega zdravljenja. Odločitev o zdravljenju temelji na številnih dejavnikih, predvsem hemodinamski stabilnosti, glikemičnem profilu, prehranskem statusu, delovanju ledvic, tveganju za hipoglikemijo, medsebojnim učinkovanjem zdravil in razpoložljivosti antidiabetičnih zdravil (3,26). Ob hospitalizaciji se za bolnike s sladkorno boleznijo, ki niso kritično bolni, svetuje prehod na zdravljenje z

insulinom v deljenih podkožnih odmerkih. Pri bolnikih, ki so kritično bolni, se svetuje zdravljenje z insulinom v kontinuirani intravenski infuziji, podkožne aplikacije insulina pa se odsvetujejo oz. niso primerne (že opisano) (1).

Pri zdravljenju covid-19 s težjim oz. kritičnim potekom (ARDS, multiorganska odpoved ipd.) bolniki vse pogosteje prejemajo glukokortikoide v visokem odmerku (28,29), kar lahko privede do povišanja vrednosti glikemije ob že obstoječi sladkorni bolezni, ali do pojava

novonastale sladkorne bolezni, povzročene z zdravljenjem z glukokortikoidi (pri 20–54 % bolnikov). Ob sladkorni bolezni pri covidu-19, ki se pojavi ali poslabša ob takem zdravljenju, je najpogosteje potrebno zdravljenje z insulinom, običajno s podkožnimi aplikacijami insulina, ob visokih vrednostih glikemije oz. pri kritično bolnih posameznikih v enoti intenzivne terapije pa z insulinom v intravenski kontinuirani infuziji. V primeru manjšega porasta vrednosti glikemije ob zdravljenju z glukokortikoidi



Slika 1: Prikaz preprečevanja okužbe z virusom SARS-CoV-2 pri bolnikih s sladkorno boleznijo in ukrepov za nadzor glikemije glede na različne stopnje prizadetosti bolnika ter zdravljenja pridruženih bolezni ob okužbi z virusom SARS-CoV-2.

je možna tudi uvedba peroralnih antidiabetičnih zdravil, kot so sulfonilsečnine ali glinidi. Predpogoj za to pa je, seveda, da je bolnik sposoben uživati hrano skozi usta (30).

Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1. Pri njih se svetuje nadaljevanje zdravljenja z intenzivirano insulinsko terapijo ter redne kontrole krvnega sladkorja in ketonov v urinu ali krvi (26). Ti bolniki še posebej potrebujejo dober nadzor nad temi parametri, saj s tem preprečujejo pojav poslabšanja presnovne urejenosti in diabetične ketoacidoze. Da bolnike ozavestimo o pomembnosti tega zapleta in njegovem odkrivanju, se poudarja pomen meritev ketonov v urinu ali v krvi. Pri pozitivnih vrednostih se priporoča posvet z zdravnikom (1).

Cilji zdravljenja sladkorne bolezni tipa 1 ali tipa 2 med covidom-19 so: koncentracija glukoze v plazmi med 4 in 8 mmol/l ter HbA1c pod 7 % (1). Pri kritično bolnih ter pri posameznikih s številnimi pridruženimi boleznimi se dopuščajo višje vrednosti glikemije (nad 10 mmol/l) (26). Ciljne vrednosti ob kontinuiranem spremljanju glukoze v medceličnini so pri večini bolnikov več kot 70 % časa v ciljnem območju (*angl.* time in range, TIR): med 3,9 in 10,0 mmol/l oz. več kot 50 % pri starejših, krhkih in bolnikih z več boleznimi; čas v območju hipoglikemije (pod 3,9 mmol/l) naj bi bil pod 4 % oz. manj kot 1 % pri starejših in posebej krhkih bolnikih (1).

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo so pogosto prisotna tudi druga stanja, kot sta arterijska hipertenzija in hiperlipidemija. Pomembno je, da se zdravljenje pridruženih bolezni med okužbo s covidom-19 nadaljuje in da se zdravila ne opuščajo. Večina bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 je tudi čezmerno prehranjenih ali debelih, kar je problematično,

če je potrebno intubiranje in mehansko predihavanje, saj je pri njih oteženo. Zato imajo čezmerno prehranjeni bolniki s sladkorno boleznijo večje tveganje za zaplete med mehanskim predihavanjem ter za slabši izid zdravljenja covid-19 (1).

V času epidemije se odsvetujejo klasični pregledi oz. zdravstvena obravnava bolnikov s sladkorno boleznijo tako v ambulanti kot v bolnišnici, če niso resnično potrebni. Na tak način omejimo širjenje bolezni znotraj populacije in med bolniki s sladkorno boleznijo, ki so še posebej ogroženi. Priporoča se obravnava na daljavo, bodisi po telefonskem klicu, elektronski pošti ali s telemedicinsko obravnavo (26). Medosebnim stikom se je namreč treba izogibati, če je to le mogoče, saj se s tem zmanjša izpostavljenost kritičnih skupin virusu SARS-CoV-2. Zaželeno je, da bolniki s sladkorno boleznijo še posebej strogo spoštujejo pravila socialne osamitve (1). Svetuje se tudi odložitev nenujnih oz. presejalnih pregledov (slikanje očesnega ozadja, pregledi nog). Vsekakor pa je treba ob poslabšanju vida oz. diabetične retinopatije ter ob pojavu razjede na nogi ali grozeči razjedi bolnika takoj obravnavati v čim bolj varnem okolju (26).

V času epidemije covid-19 sta pri bolnikih s sladkorno boleznijo ključnega pomena nefarmakološko zdravljenje (zdrava prehrana oz. ustrezen prehranski režim in redno gibanje) in dobro sodelovanje pri zdravljenju sladkorne bolezni (26,31).

Sledijo navodila bolnikom s sladkorno boleznijo v času epidemije covid-19:

- Enako kot za vso populacijo oz. osebe brez sladkorne bolezni so pomembni splošni preventivni ukrepi, ki zajemajo ustrezno higieno rok, higieno kašlja oz. dihal, izogibanje obolelim, nošenje obraznih mask ter izogibanje

- potovanjem v področja, kjer je velika nevarnost širjenja okužbe (3,31).
- Pomembno je vzdrževanje primerne- ga načina prehranjevanja in stabilne- ga kaloričnega vnosa (hrana naj bo zdrave sestave in naj temelji na belja- kovinah, vlakninah, omejiti pa je tre- ba vnos nasičenih maščob) (13). Na vzdrževanje režima zdrave prehra- ne lahko med epidemijo covid-19 vpliva zmanjšana dostopnost hranil, poleg tega pa zaradi motene dobave svežega sadja in zelenjave bolniki lah- ko posegajo po kalorično bogatejših in manj zdravih živilih (25). Ob po- manjkanju vitaminov in mineralov jih je treba nadomeščati (3).
 - Pomembna je redna telesna dejavnost (13). Če zaradi osamitve ni možen iz- hod od doma oz. vključevanje v sku- pinske športne dejavnosti, se svetuje telesna dejavnost doma ali na vrtu (kolesarjenje na sobnem kolesu, tek na tekaški stezi, aerobne vaje na mes- tu, dvigovanje uteži ipd.) (25).
 - Pomembno je nadaljevati redno an- tidiabetično zdravljenje (jemanje tablet ali zdravljenje s podkožnimi injekcijami) (13). Svetujeta se naro- čanje in dostava zdravil preko spleta. Pomembno je tudi, da imajo bolniki s sladkorno boleznijo doma zadostne zaloge antidiabetičnih zdravil in pri- pomočkov, ki jih potrebujejo pri zdravljenju sladkorne bolezni (26).
 - Svetuje se posvetovanje s terapevtom preko oddaljenega dostopa ali tele- medicine (13).
 - Potrebno je redno samopregledova- nje in skrb za noge. S tem se bolniki izognejo zapletom, povezanim s t.i. diabetično nogo. V primeru, da na nogi opazijo novo spremembo, je po- treben takojšen posvet z zdravnikom, ki poda ustrezna navodila oz. bolnika povabi na pregled (3).
 - V primeru, da se nenadno pojavijo simptomi in znaki, kot so bruhanje, huda dispneja, bolečina v prsnem ko- šu, šibkost udov ipd., mora bolnik ne- mudoma poiskati zdravniško pomoč (13). Ker so stresna stanja lahko po- vezana z večjo stopnjo hiperglikemi- je, se bolnikom s sladkorno boleznijo v času epidemije odsvetuje poslušanje in branje dnevnih novic, ki bi lahko povzročile večjo izpostavljenost stre- su ter s tem stresni hiperglikemiji in tesnobe (26).
 - Nenazadje velja opozoriti, da je tudi v času epidemije covid-19 pri bolni- kih s sladkorno boleznijo pomembno cepljenje proti gripi in pnevmokoku. Predvsem slednje lahko prepreči se- kundarne okužbe dihal pri virusnih boleznih (3).

6 Prizadetost nog pri covidu-19

Okužba s SARS-CoV-2 lahko priza- dene tudi nogo oz. stopalo, kar je lahko zelo neugodno pri bolnikih s sladkorno boleznijo in diabetično nogo. Prisotne so lahko kožne spremembe, npr. pe- tehije, rdečine, spremembe, podobne ozeblinam, ali ishemične spremembe. Nastanejo lahko tudi gangrene na no- gah ali rokah, kar so opazili predvsem pri kritično bolnih. Spremembe so po- imenovali z izrazom "covidni prsti" (*angl.* covid toes) (32). V kliničnem pri- meru ženske iz Španije so se spremem- be na nogah pojavile nekaj dni pred simptomi in znaki covid-19. Rdečina oz. ozeblinam podobne spremembe so se pojavile na prstih obeh nog, imela je bolečine v nogah, ki so se poslabšale po- noči, zaradi njih je težko hodila, bile pa so nevropatске narave. Težave so postopoma ponehale, ko so simptomi in znaki covid-19 izzveneli (32).

Hipotetično lahko pri covidu-19 aktiviranje citokinskega vnetnega odziva v telesu privede do poslabšanja oz. hitrejšega napredovanja diabetične nevropatije, lahko tudi Charcotove osteoartropatije. Po drugi strani pa počitek ob okužbi ugodno vpliva na celjenje ulkusov stopala, saj je zaradi počitka stopalo razbremenjeno (33).

V času epidemije je tudi pri bolnikih, ki nimajo covida-19, redna oskrba diabetične noge (odstranjevanje hiperkeratoz, striženje nohtov ipd.) otežena, ker je dostop do diabetološke ambulante, redne oskrbe nog in pedikure omejen. Slednje lahko vodi v poslabšanja, kot so večanje hiperkeratoz, nastanek razjed, vraščanje nohtov in pritiski dolgih nohtov na okolno kožo, kar lahko sproži nastanek razjed.

7 Organizacija diabetoloških ambulant v času epidemije v UKC Ljubljana

V času epidemije covida-19 je potekalo prilagojeno delovanje diabetološke ambulante v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana. Ob porastu števila okužb v populaciji smo sredi marca 2020 glede na navodila Ministrstva za zdravje (MZ) in Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) obravnavali le bolnike, napotene s stopnjama nujnosti "nujno" in "zelo hitro". Obravnava je potekala v urgentni oz. triažni diabetološki ambulanti. Ob tem je nemoteno potekala obravnava bolnic s sladkorno boleznijo v nosečnosti ter bolnikov z razjedo diabetične noge. Poleg tega so v individualni obliki potekale nujne edukacije in uvedba insulina. Bolnice s sladkorno boleznijo v nosečnosti, ki se t.i. fizične obravnave v diabetološki ambulanti iz osebnih razlogov niso želele udeležiti, smo na njihovo željo obravnavali po telefonu oz.

elektronski pošti. Pri obravnavi bolnikov smo v času epidemije termine pregledov razporedili tako, da so bolniki pri obravnavi v prostorih ambulante imeli čim manj stikov z ostalimi bolniki. Pred vstopom v ambulantne prostore smo po navodilih NIJZ bolnike povprašali o zdravstvenem stanju. V primeru, da so navajali simptome ali znake okužbe dihal, smo pregled odložili za 14 dni oz. do izboljšanja kliničnega stanja. Ob vstopu v ambulanto so si razkužili roke, prejele so zaščitno masko, ki so jo imeli nameščeno ves čas obravnave. Vzdrževali smo primerno razdaljo med bolniki oz. bolniki in zdravstvenim osebjem (vsaj 2 metra). Zdravstveni delavci so imeli ves čas obravnave nameščeno kirurško masko. Po vsakem pregledu je zdravstveni delavec razkužil mizo, stol in kljuko na vratih ter prezračil prostor. Redno si je tudi razkuževal roke.

Ko je bil dnevni porast okuženih med epidemijo covida-19 velik, po navodilih MZ in NIJZ pregledov pod stopnjama nujnosti "hitro" in "redno" nismo opravljali. V primeru, da so imeli bolniki težave, so se z zdravstvenimi delavci povezali po telefonu ali elektronski pošti in opravili ustrezen posvet. V primeru, da težav ni bilo mogoče rešiti z obravnavo na daljavo, smo bolnika povabili na pregled oz. ambulantno obravnavo. V času epidemije covida-19 smo bili na telefonskih številkah diabetološke ambulante dosegljivi v celotnem delovnem času in ne le v času uradnih ur. Poleg tega smo za lažje obveščanje bolnikov o spremenjenem režimu dela v diabetološki ambulanti tudi pripravili informacije na spletni strani ambulante, ki smo jih sproti ažurirali. Po priporočilih MZ in NIJZ v času epidemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tudi nismo opravljali presejalnih pregledov (slikanje očesnega ozadja, presejalni pregledi nog). Z izvajanjem

pregledov s stopnjama nujnosti "hitro" in "redno" ter presejalnimi pregledi smo po navodilih MZ in NIJZ ponovno pričeli konec aprila 2020, ko je število novih okužb s covidom-19 pričelo upadati. Pri tem smo upoštevali priporočila NIJZ o varnostnih ukrepih. Bolniki so pred prihodom v ambulanto izpolnili vprašalnik o zdravstvenem stanju; obravnavo v ambulanti pa smo po navodilih NIJZ opravili le, če je zdravstveno stanje to dopuščalo, sicer je bolnik prejel nov termin obravnave. Trenutno se vzpostavlja tudi nov način telemedicinske obravnave preko sodelovanja s telemedicinsko ekipo UKC Ljubljana. Slednji bo poleg ažurnega vpogleda v vrednosti glikemije z možnostjo opozoril s pomočjo individualno prednastavljenih alarmov omogočal hitro ukrepanje zdravstvenega delavca ter tudi enostavno komunikacijo bolnika in zdravnika oz. telemedicinskega tima po videoklicu preko telemedicinske aplikacije.

8 Zaključek

Bolniki s sladkorno boleznijo imajo, glede na podatke iz raziskav, povečano tveganje za težji potek covid-19 in povečano smrtnost. Zato je zanje ključnega pomena samoosamitev ter čim boljši

nadzor nad glikemijo. Ob hujši okužbi se priporoča prehodna ukinitvev nekaterih antidiabetičnih zdravil, kot so metformin in zaviralci SGLT-2; pozornost je potrebna tudi pri zdravljenju s sulfonilsečninami in agonisti receptorjev za GLP-1. Če je okužba kritična, je treba vsaj prehodno uvesti insulinsko zdravljenje. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, katerim se priporočajo pogostejše kontrole krvnega sladkorja ter tudi meritve ketonov v urinu ali krvi. Nadaljevati je treba z zdravljenjem spremljajočih bolezni, kot so arterijska hipertenzija in hiperlipidemija. Prilagoditi je treba obravnavo oz. kontrolne preglede v diabetološki ambulanti, da se čim bolj izognemo nepotrebni stikom bolnikov. Glede na podatke iz dosedanjih raziskav natančni mehanizmi oz. povezava med sladkorno boleznijo in covidom-19 še vedno ostajajo nepojasneni. Potrebne so nove raziskave, ki bodo omogočile osvetlitev teh mehanizmov in odprle možnosti za nove načine ukrepanja in zdravljenja te zelo ranljive skupine bolnikov. Do takrat oz. do razvoja cepiva ali učinkovitega zdravila pa ostajajo na mestu splošno sprejeta priporočila o higienskih ukrepih z dodatnim poudarkom na izjemnem pomenu urejenosti glikemije.

Literatura

1. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):546-50. DOI: [10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2) PMID: 32334646
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2021 Mar 20]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
3. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):211-2. DOI: [10.1016/j.dsx.2020.03.002](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.002) PMID: 32172175
4. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PS, Yogendranathan N, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia.* 2020;63(8):1440-52. DOI: [10.1007/s00125-020-05164-x](https://doi.org/10.1007/s00125-020-05164-x) PMID: 32405783
5. Shenoy A, Ismaili M, Bajaj M. Diabetes and covid-19: a global health challenge. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001450. DOI: [10.1136/bmjdr-2020-001450](https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001450) PMID: 32345580

6. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318(5):E736-41. DOI: [10.1152/ajpendo.00124.2020](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020) PMID: [32228322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228322/)
7. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(7):e3319. DOI: [10.1002/dmrr.3319](https://doi.org/10.1002/dmrr.3319) PMID: [32233013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233013/)
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42. DOI: [10.1001/jama.2020.2648](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648) PMID: [32091533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/)
9. 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):1500-15. DOI: [10.1007/s00125-020-05180-x](https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x) PMID: [32472191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32472191/)
10. Wargny M, Gourdy P, Ludwig L, Seret-Bégué D, Bourron O, Darmon P, et al.; CORONADO investigators. Type 1 Diabetes in People Hospitalized for COVID-19: New Insights From the CORONADO Study. *Diabetes Care.* 2020;43(11):e174-7. DOI: [10.2337/dc20-1217](https://doi.org/10.2337/dc20-1217) PMID: [32847826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32847826/)
11. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):813-22. DOI: [10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2) PMID: [32798472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32798472/)
12. Seiglie J, Platt J, Cromer SJ, Bunda B, Foulkes AS, Bassett IV, et al. Diabetes as a Risk Factor for Poor Early Outcomes in Patients Hospitalized With COVID-19. *Diabetes Care.* 2020;43(12):2938-44. DOI: [10.2337/dc20-1506](https://doi.org/10.2337/dc20-1506) PMID: [32847827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32847827/)
13. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):303-10. DOI: [10.1016/j.dsx.2020.04.004](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004) PMID: [32298981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298981/)
14. COVID-19 sledilnik. Ljubljana: Luka Renko; 2021 [cited 2021 Jan 20]. Available from: <https://covid-19.sledilnik.org/sl/stats>.
15. Akash MS, Rehman K, Fiayyaz F, Sabir S, Khurshid M. Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies. *Arch Microbiol.* 2020;202(5):953-65. DOI: [10.1007/s00203-020-01818-x](https://doi.org/10.1007/s00203-020-01818-x) PMID: [32016521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32016521/)
16. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol Metab.* 2020;39:101044. DOI: [10.1016/j.molmet.2020.101044](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101044) PMID: [32585364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32585364/)
17. 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. DOI: [10.1038/s41574-020-00435-4](https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4) PMID: [33188364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33188364/)
18. Bindom SM, Lazartigues E. The sweeter side of ACE2: physiological evidence for a role in diabetes. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;302(2):193-202. DOI: [10.1016/j.mce.2008.09.020](https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.09.020) PMID: [18948167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18948167/)
19. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: the conundrum. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108132. DOI: [10.1016/j.diabres.2020.108132](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108132) PMID: [32234504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234504/)
20. Smith SM, Boppana A, Traupman JA, Unson E, Maddock DA, Chao K, et al. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020;93(1):409-15. DOI: [10.1002/jmv.26227](https://doi.org/10.1002/jmv.26227) PMID: [32589756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32589756/)
21. Pal R, Banerjee M, Yadav U, Bhattacharjee S. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):1563-9. DOI: [10.1016/j.dsx.2020.08.015](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.08.015) PMID: [32853901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853901/)
22. Cariou B, Goronflot T, Rimbart A, Boullu S, Le May C, Moulin P, et al. Routine use of statins and increased mortality related to COVID-19 in inpatients with type 2 diabetes: results from the CORONADO study. *Diabetes Metab.* 2020;47(2):101202. DOI: [10.1016/j.diabet.2020.10.001](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.10.001) PMID: [33091555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33091555/)
23. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, Shen L, Zhao YC, Yuan Y, et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020;32(2):176-187.e4. DOI: [10.1016/j.cmet.2020.06.015](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015) PMID: [32592657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32592657/)
24. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108125. DOI: [10.1016/j.diabres.2020.108125](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108125) PMID: [32224164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224164/)
25. Ceriello A, Stoian AP, Rizzo M. COVID-19 and diabetes management: what should be considered? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;163:108151. DOI: [10.1016/j.diabres.2020.108151](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108151) PMID: [32305399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305399/)
26. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PS, Yogendranathan N, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia.* 2020;63(8):1440-52. DOI: [10.1007/s00125-020-05164-x](https://doi.org/10.1007/s00125-020-05164-x) PMID: [32405783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405783/)
27. Drucker DJ. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev.* 2020;41(3):bnaa011. DOI: [10.1210/edrv/bnaa011](https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa011) PMID: [32294179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294179/)
28. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;384(8):693,704. DOI: [10.1056/NEJMoa20214361](https://doi.org/10.1056/NEJMoa20214361) PMID: [32678530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678530/)

29. Mehta N, Mazer-Amirshahi M, Alkindi N, Pourmand A. Pharmacotherapy in COVID-19; A narrative review for emergency providers. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1488-93. DOI: [10.1016/j.ajem.2020.04.035](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.035) PMID: [32336586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32336586/)
30. Alessi J, de Oliveira GB, Schaan BD, Telo GH. Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12(1):80. DOI: [10.1186/s13098-020-00583-7](https://doi.org/10.1186/s13098-020-00583-7) PMID: [32922517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32922517/)
31. Ma RC, Holt RI. COVID-19 and diabetes. *Diabet Med.* 2020;37(5):723-5. DOI: [10.1111/dme.14300](https://doi.org/10.1111/dme.14300) PMID: [32242990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242990/)
32. Rogers LC, Lavery LA, Joseph WS, Armstrong DG. All Feet On Deck-The Role of Podiatry During the COVID-19 Pandemic: preventing hospitalizations in an overburdened healthcare system, reducing amputation and death in people with diabetes. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2020;1-11. DOI: [10.7547/20-051](https://doi.org/10.7547/20-051) PMID: [32208983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32208983/)
33. Papanas N, Papachristou S. COVID-19 and Diabetic Foot: Will the Lamp Burn Bright? *Int J Low Extrem Wounds.* 2020;19(2):111. DOI: [10.1177/1534734620921382](https://doi.org/10.1177/1534734620921382) PMID: [32320324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320324/)