

<https://doi.org/10.59674/pbk9>

WPŁYW WIRUSA SARS-CoV-2 NA HOMEOSTAZĘ GLUKOZY I CUKRZYCĘ

THE INFLUENCE OF SARS-CoV-2 VIRUS ON GLUCOSE HOMEOSTASIS AND DIABETES

Kamil KOSAL¹, Nikola PEMPERA¹, Filip BASZKOWSKI¹,
Adrianna ADAMEK¹, Maciej OWECKI²

¹Studenckie Koło Naukowe Zdrowia Publicznego,
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²Zakład Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie: Ze względu na skalę wystąpienia, różnorodność przebiegu choroby oraz atakowanych przez wirusa SARS-CoV-2 układów narządów, pandemia COVID-19 okazała się ogromnym wyzwaniem również w kontekście cukrzycy. Należy pamiętać, że infekcja wirusem wpływa na ogół stanu zdrowotnego pacjenta wraz z wszelkimi jego chorobami towarzyszącymi i przewlekłymi. Jedną z takich chorób jest szeroko rozpowszechniona w społeczeństwie cukrzyca. W pracy omówiono związek między wirusem SARS-CoV-2 oraz chorobą COVID-19 a cukrzycą, ze szczególnym naciskiem na autoimmunologiczną cukrzycę typu 1.

Przegląd koncentruje się na zaprezentowaniu możliwych patomechanizmów zaburzenia homeostazy glukozy, z uwzględnieniem oddziaływania cząstek wirusa na trzustkę oraz inne narządy regulujące gospodarkę cukrową. Celem pracy jest ponadto ukazanie wielowymiarowego powiązania terapeutycznego między chorobą COVID-19 a cukrzycą. Omówiono zarówno wpływ leczenia glukokortykosteroidami na poziom glikemii, jak również aspekty zmian w insulinoterapii stosowanej w cukrzycy typu 1.

Słowa kluczowe: cukrzyca, COVID-19, trzustka, glikokortykosteroidy, insulina

Summary: Due to the prevalence, the diversity of disease course, and the range of systems attacked by viral particles, COVID-19 pandemic turned out to be a challenging experience for both medical staff and patients all over the world. It is essential to remember that the infection affects health state and wellbeing of patients including their comorbidities and chronic conditions. The example of such wide-spread co-existing conditions is diabetes mellitus. In this paper, we evaluate the influence of SARS-CoV-2 infection and diabetes mellitus, especially considering the autoimmune diabetes mellitus type 1.

The review describes possible pathomechanisms of glucose homeostasis disturbances in relation to the destruction of pancreas and other organs by viral particles. Moreover, the aim of the paper is to show a complex connection between therapeutic management of both COVID-19 and diabetes. We describe suggested consequences of glucocorticoids treatment and modifications in insulin therapy applied in diabetes mellitus type 1.

Keywords: diabetes mellitus, COVID-19, pancreas, glucocorticoids, insulin

WPROWADZENIE

SARS-CoV-2 (ang. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), patogen sprawczy COVID-19 (ang. *Coronavirus Disease 19*), po raz pierwszy pojawił się w Wuhan w Chinach, w grudniu 2019 r., a do marca 2020 r. został uznany za pandemię [1]. Odkryto, że COVID-19 może również prowadzić do rozwoju niektórych chorób autoimmunologicznych, w tym cukrzycy typu 1 (ang. *Type 1 Diabetes Mellitus*, T1DM) [1-4]. Doniesienia wskazują na niezwykle duży odsetek pacjentów, u których w czasie pandemii wystąpiła cukrzycowa kwasica ketonowa (ang. *diabetic ketoacidosis*, DKA) [1-5]. Sugerują one również potencjalny wzrost częstości występowania nowo rozpoznanej T1DM w czasie pandemii [1, 2]. Transmisja SARS-CoV-2 następuje zazwyczaj drogą kropelkową przez drogi oddechowe. Średni okres inkubacji wynosi 6,4 dnia, a objawy obejmują zwykle gorączkę, kaszel, duszność, bóle mięśniowe i zmęczenie [1]. Większość pacjentów choruje łagodnie, ale u mniejszości dochodzi do ciężkiej hipoksji, wymagającej hospitalizacji i mechanicznej wentylacji [1, 3]. Udało się jednak opracować skuteczną szczepionkę, która pomogła ograniczyć pandemię [1, 3]. Szczepienie jest podstawowym środkiem zapobiegającym rozprzestrzenianiu się SARS-CoV-2 i ostatecznie powstrzymującym pandemię.

Obecnie na cukrzycę choruje około 422 milionów ludzi na całym świecie, a 1,5 miliona zgonów rocznie jest bezpośrednio związanych z cukrzycą [4, 5]. Zarówno liczba zachorowań, jak i rozpowszechnienie cukrzycy stale rośnie w ciągu ostatnich kilku dekad [4, 5]. Odkryto, że COVID-19 może również prowadzić do patogenezy niektórych chorób autoimmunologicznych, w tym T1DM [1-4]. Związek między opisywanym schorzeniem a układem immunologicznym został zasugerowany, po uwzględnieniu faktu, że ludzkie antygeny leukocytarne (ang. *human leukocyte antigen*, HLA) są związane z cukrzycą insulinozależną, ale nie z cukrzycą insulino niezależną [4]. Podczas progresji choroby komórki odpornościowe, które naciekają trzustkę i są skierowane przeciwko komórkom produkującym insulinę, tworzą środowisko zapalne, które wyzwała i przyspiesza rozwój T1DM poprzez zwiększenie ekspozycji antygenów wysepek Langerhansa prezentowanych przez cząsteczki HLA klasy I na układ odpornościowy [6-9].

CHARAKTERYSTYKA CUKRZYCY

Cukrzyca stanowi heterogenną grupę schorzeń, które posiadają pewne cechy wspólne z hiperglikemią. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z długotrwałym uszkodzeniem narządów, ich dysfunkcją, a następnie niewydolnością, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych, znanymi jako powikłania mikro- i makronaczyniowe [10]. Uszkodzenia te wynikają, częściowo

wo, z glikacji białek tkankowych znanych jako końcowe produkty glikacji (ang. *advanced glycation end products*, AGEs), zwiększonej aktywności szlaku polioloowego i prawdopodobnie innych, jeszcze nierozpoznanych mechanizmów [10].

KLASYFIKACJA

Prawidłowe rozpoznanie cukrzycy może prowadzić do skutecznego leczenia, oznaczającego kontrolowane stężenie hemoglobiny glikowanej A1c (HbA1c), co zmniejsza ryzyko powikłań mikronaczyniowych zarówno w cukrzycy typu 1 jak i typu 2 [10, 11]. Najczęściej T1DM jest chorobą przewlekłą charakteryzującą się niezdolnością organizmu do wytwarzania insuliny w wyniku autoimmunologicznego zniszczenia komórek β trzustki [10, 11]. Cukrzycę typu 1 można podzielić na 3 typy w zależności od początku hiperglikemii, tj. cukrzycę typu 1 o ostrym początku, powoli postępującą i bardzo szybko się rozwijającą [10, 11].

W tym typie cukrzycy występuje niedobór insuliny. W przypadku niedoboru insuliny może dojść do kwasicy ketonowej, śpiączki i śmierci [10]. Badania biochemiczne wykazują hiperglikemię i niski poziom C-peptydu (marker wydzielania insuliny). Choroba występuje najczęściej w okresie dzieciństwa i dojrzewania, ale może pojawić się w wieku dorosłym [10, 11].

Cukrzyca typu 1A to narządowo-swoiste zaburzenie autoimmunologiczne z predyspozycją genetyczną determinowaną przez główne locus histokompatybilności na chromosomie 6 [11]. Jest związane z innymi schorzeniami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Addisona i zapalenie tarczycy Hashimoto [11]. Niektóre czynniki środowiskowe wywołują infekcje wirusowe, w tym żywieniowe – białko mleka krowiego [11]. Przeciwciała pojawiają się w krążeniu krwi we wczesnym etapie procesu autoimmunologicznego, zanim dojdzie do znacznego zniszczenia komórek β i są uważane za markery (a nie rzeczywisty czynnik etiologiczny) odpowiedzi immunologicznej [11]. Istnieje kilka przeciwciał, ale najbardziej zbadane są przeciwciała przeciwko komórkom wysepek, przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD), przeciwciała IA-2, IA-2 β i przeciwciała przeciwko insulinie [11]. Ich obecność może pomóc w klasyfikacji nowo rozpoznanych przypadków cukrzycy, jednak brak standaryzacji laboratoryjnej ogranicza ich zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej [11].

WIRUS SARS-CoV-2 A TRZUSTKA

W przebiegu pandemii COVID-19, u chorych hospitalizowanych ze zdiagnozowaną chorobą COVID-19, zaobserwowano wysoką częstotliwość współwystępowania nowo rozpoznanej hiperglikemii oraz gorsze rokowania wśród pacjentów ze współistniejącą cukrzycą [12, 13]. Ponadto, pojawiają się również doniesienia

o pacjentach rozwijających cukrzycę typu 1 po przebytych zakażeniu wirusem SARS-CoV-2 [14-16]. Badacze nie są zgodni co do możliwości powiązania zakażenia z wystąpieniem cukrzycy [16]. Mimo to, powyższe obserwacje skłoniły naukowców do przyjrzenia się oddziaływaniom nowego koronawirusa na strukturę i funkcję trzustki. Poniższy rozdział przedstawia możliwe mechanizmy odpowiedzialne za modyfikację funkcjonowania trzustki przez wirusa SARS-CoV-2.

MECHANIZMY WEJŚCIA WIRUSA SARS-CoV-2 DO KOMÓREK TRZUSTKI

Określenie mechanizmu wnikania wirusa do komórek jest pierwszym, kluczowym etapem w zrozumieniu jego oddziaływania na ich fizjologię [17]. Badania nad obecnością na powierzchni komórek trzustki białka receptorowego ACE2 (ang. *angiotensin converting enzyme-2*), odpowiedzialnego za wnikanie wirusa SARS-CoV-2 do komórek gospodarza, pozostają niejednoznaczne [18-23]. Prace przeprowadzone przez Fignani i wsp. (2020) na preparatach ludzkiej trzustki wykazały obecność białka ACE2 w komponentie naczyniowej części egzokrynowej trzustki oraz, w mniejszym stopniu, w przewodach trzustkowych oraz wyspach trzustkowych [18]. Sygnał ACE2 uzyskany w badaniu immunohistochemicznym komórek wysp trzustkowych określono jako rozproszony lecz słaby, preferencyjnie rozmieszczony w cytoplazmie insulino-dodatnich komórek β . Sygnał uzyskany z komórek α był słaby/niewykrywalny [18]. Obecność białka ACE2 w komórkach wysp trzustkowych, w tym komórkach β , potwierdzają również inne badania [19-21]. Przeciwnie do tych wyników, inne dane wskazują na obecność ACE2 przeważająco w części egzokrynowej, z minimalną (lub niemierzalną) ekspresją ACE2 w komórkach endokrynych trzustki, przewidując niewielki udział tego białka w patologii związanej z homeostazą glukozy [22, 23]. Wykazano zwiększoną ekspresję mRNA białka ACE2 w komórkach linii EndoC- β H1 (linia komórkowa ludzkich komórek β trzustki) oraz w komórkach wysp trzustkowych po ekspozycji na mieszaninę cytokin prozapalnych zawierających interleukinę 1 β (ang. *interleukin 1 β* , IL-1 β), interferon γ (ang. *interferon γ* , IFN γ) oraz czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumor necrosis factor α* , TNF α) w warunkach *in vitro*. Podobna reakcja nie została zaobserwowana w wyniku ekspozycji na stresor metaboliczny w formie palmitynianu [18].

W celu umożliwienia wirusowi SARS-CoV-2 wniknięcia do komórki, na jej powierzchni musi być dodatkowo obecny czynnik TMPRSS2 (transbłonowa proteaza, seryna 2, ang. *transmembrane protease, serine 2*) [19, 21-24]. Podobnie jak w przypadku ACE2, badania pozostają niejednoznaczne [19, 21-24]. Część prac wykazuje obecność TMPRSS2 na powierzchni komórek β wysp trzustkowych oraz współwystępowanie tego czynnika z ACE2 [19, 21, 24]. Taki profil ekspresji nadawałby komórkom potencjalną permissywność dla wirusa SARS-CoV-2, o czym mogą świad-

czyć badania wykazujące obecność wirusowego RNA, białka S lub N w komórkach zainfekowanych wysp trzustki [21, 24]. Część badań zwraca uwagę na obecność czynnika TMPRSS2 na komórkach części egzokrynowej trzustki, jednocześnie opisując jego ekspresję w komórkach wysp jako marginalną [22, 23].

W miarę poznawania biologii wirusa SARS-CoV-2 naukowcy identyfikują kolejne białka, które mogą funkcjonować jako alternatywne czynniki wejścia do komórek gospodarza [25]. Jednym z tych czynników jest białko neuropilina 1 (ang. *neuropilin 1*, NRP1) [26, 27]. Ekspresja tego białka została wykryta w komórkach β wysp trzustkowych na wysokim poziomie. Dodatkowo, jest ona większa u pacjentów z COVID-19. Sugeruje to, że może ono stanowić drogę wejścia wirusa do komórek o niskiej ekspresji ACE2 [24, 28]. Co więcej, zastosowanie selektywnego agonisty NRP1 ogranicza efektywność infekcji wysp trzustkowych przez wirusa SARS-CoV-2 [26-28]. Inne białka mogące służyć za alternatywną drogę wejścia wirusa w przypadku komórek wysp trzustkowych to: DPP4 (dipeptydylopeptydaza 4, ang. *dipeptidyl peptidase 4*), FURIN (furyna, ang. *furin*), CTSL (katepsyna L, ang. *cathepsin L*) [24, 29].

ZMIANY MORFOLOGII KOMÓREK β WYSP TRZUSTKOWYCH ZAINFEKOWANYCH WIRUSEM SARS-CoV-2

Literatura opisuje pewne zmiany morfologiczne zachodzące w komórkach β wysp trzustkowych po infekcji wirusem SARS-CoV-2 [21, 24, 30]. Do powyższych zmian należą między innymi rozszerzenie i wakuolizacja kompleksu siateczki endoplazmatycznej i aparatu Golgiego, z widocznymi cząstkami wirusa we wspomnianych wakuolach oraz opuchnięte grzebienie mitochondrialne. Pęcherzyki wydzielnicze zainfekowanych komórek endokrynych są powiększone, lokalizacyjnie utrzymują się w rejonie okołojądrowym. Ilość pęcherzyków przypadających na jedną komórkę oraz ich gęstość jest mniejsza w komórkach zainfekowanych, tworząc efekt degranulacji [21, 30]. Zaobserwowano również obkurczenie komórek β , kontynuowane nawet po ostrej fazie zakażenia [30].

Dodatkowo, badania wskazują na to, że zarówno komórki β wysp trzustkowych, jak i okoliczne tkanki egzokrynowe trzustki u pacjentów przechodzących COVID-19 wykazują zwiększoną infiltrację komórkami układu immunologicznego CD45+ w porównaniu do grupy kontrolnej [24]. Jest to stan, który, w pośrednim lub bezpośrednim mechanizmie, może powodować zaburzenia homeostazy glukozy [24].

Badacze stawiają hipotezę, że zainfekowanie komórek wysp trzustkowych wprowadza je na drogę śmierci komórkowej poprzez apoptozę lub nekroptozę [24, 28]. W celu określenia roli nekroptozy w mechanizmie śmierci zainfekowanych komórek trzustki zastosowano barwienie immunohistochemiczne ufosforyzowanego białka MLKL (ang. *mixed lineage kinase domain like pseudokinase*) – centralnego czynnika w ścieżce nekroptotycznej śmierci komórkowej [24]. Komórki

pozytywne w kierunku wspomnianego barwienia zostały znalezione u wszystkich badanych pacjentów z infekcją SARS-CoV-2, jednak wysoką intensywność barwienia zaobserwowano tylko w nielicznych komórkach [24]. Drugą z możliwych ścieżek śmierci komórek wysp trzustkowych w przebiegu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 jest apoptoza [28]. Wykazano podwyższenie aktywności kinaz wprowadzających komórki na drogę programowanej śmierci komórkowej (apoptozy), prawdopodobnie indukując ją poprzez ścieżkę JNK-MAPK (ang. *c-Jun N-terminal kinase/mitogen-activated protein kinase signaling pathway*) [28]. Powyższe mechanizmy, indywidualnie oraz poprzez współdziałanie, mogą prowadzić do upośledzenia czynności endokrynej trzustki u chorych na COVID-19.

ZMIANY PROFILU TRANSKRYPCJI W ZAINFEKOWANYCH KOMÓRKACH WYSP TRZUSTKOWYCH

Linia komórek endokrynowych trzustki uzyskana z ludzkich pluripotencjalnych komórek macierzystych (ang. *human pluripotent stem cells*, hPSC), po zainfekowaniu wirusem SARS-CoV-2, wykazywała podwyższoną ekspresję szlaków powiązanych z infekcjami wirusowymi (chemokiny i cytokiny tj. CCL2, CCL3, CCL4, CCL8, CXCL2, CXCL1, CXCL5, IL1RN, IL1B), ale też odpowiedzialnych za oporność na insulinę. Co więcej, szlaki odpowiedzialne za prawidłową funkcję komórek α i β – sygnalizacja wapniowa i glukagonowa – przebiegały na obniżonym poziomie. Przyczyną takiego profilu ekspresji mogły być procesy apoptotyczne [19, 31]. Inną zaproponowaną przyczyną zmiany profilu transkrypcyjnego komórek wysp trzustkowych po zainfekowaniu jest proces transdiferencjacji (ang. *transdifferentiation*) [31]. Analiza dot-blot wykazała obniżenie poziomu transkrypcji insuliny w komórkach β . Ponadto, w tych samych komórkach, zaobserwowano wzrost poziomu ekspresji markerów charakterystycznych dla komórek α i komórek nabłonkowych pęcherzyków [31]. Obserwacje te sugerują utratę tożsamości komórkowej w wyniku infekcji wirusem SARS-CoV-2. Prawdopodobnym szlakiem odpowiedzialnym za proces transdiferencjacji jest fosforylacja czynnika transkrypcyjnego eIF2 α , jako odpowiedź na postępujący stres komórkowy [31]. Wśród genów o podwyższonym poziomie ekspresji w komórkach wysp trzustkowych po infekcji wirusem znajdują się również tzw. geny stymulowane interferonem – ISGs (ang. *interferon-stimulated genes*) np. IFITMs, OAS2, IFI27, ISG15 [21]. Obniżoną transkrypcję wykazywały z kolei geny tj.: SYT4, PASK, PEX6, PLCXD3, odpowiedzialne za fizjologię komórek β i cukrzycę [21].

STAN ZAPALNY

Analiza badań surowicy pacjentów z COVID-19 oraz osób zdrowych ukazuje podwyższony poziom cytokin prozapalnych w surowicy osób z infekcją SARS-CoV-2. Należą do nich: interleukiny (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13),

G-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, ang. *granulocyte colony-stimulating factor*), MIP-1 β (ang. *macrophage inflammatory protein 1 β*) oraz TNF [29]. Autorzy sugerują możliwą przyczynę zapalną związanej z COVID-19 oporności na insulinę [29].

Podsumowując, przedstawione badania nad możliwością wejścia wirusa SARS-CoV-2 do komórek wysp trzustkowych, jego wpływ na morfologię i fizjologię tych komórek oraz toczący się w organizmie stan zapalny sugerują możliwe mechanizmy upośledzenia metabolizmu glukozy u pacjentów z COVID-19. Wadami przytoczonych badań jest ich słaba powtarzalność oraz często małe próby badawcze. Bardziej sprecyzowane określenie mechanizmów doprowadzających do rozwoju cukrzycy u chorych po przebytej infekcji SARS-CoV-2 wymaga dalszych prac.

WIRUS SARS-CoV-2 A USZKODZENIE INNYCH NARZĄDÓW WIKŁAJĄCE PRZEBIEG CUKRZYCY

Reakcja zapalna wywołana przez wirus SARS-CoV-2 ma charakter uogólniony [32]. W badaniach sekcyjnych pacjentów wywołanych COVID-19 zauważono, że oprócz rozległego uszkodzenia komórek pęcherzykowych płuc, zmiany zapalne występują także w: myocardium, trzustce, mózgu, wątrobie czy kłębuszkach nerkowych [32]. Postulowany mechanizm uszkodzeń wielonarządowych w przebiegu COVID-19 jest oparty o zwiększony poziom mediatorów prozapalnych: cytokin, lipopolisacharydów, czy innych toksycznych metabolitów [33]. Dodatkowo uważa się, że SARS-CoV-2 poprzez interferon γ moduluje aktywność komórek NK omijając nieswoistą odpowiedź przeciwwapalną [34]. Ważną rolę zdaje się odgrywać także zwiększone uwalnianie reaktywnych form tlenu za pośrednictwem interleukiny-6, oraz aktywacja układu RAA poprzez receptor ACE2 [35]. Cały ten mechanizm przyczynia się do hiperglikemii i uszkodzenia śródbłonna naczyń, oraz wszystkich konsekwencji z tym związanych [34]. Głównym zagrożeniem u chorych z ciężkim przebiegiem COVID-19, poza zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) jest stan prozakrzepowy i towarzyszący mu wzrost incydentów sercowo-naczyniowych, a także ryzyko rozwinięcia rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC), czy ostrej niewydolności nerek (ONN) [36-38]. Powikłania wywoływane w ciężkim przebiegu COVID-19 częściowo pokrywają się z powikłaniami nasilanymi w przebiegu T1DM, mimo iż patogenezą leżąca u podstawy tych chorób zasadniczo się różni [38]. Niewielkie uszkodzenia mikro i makroangiopatyczne w przebiegu T1DM mogą stanowić podłoże do gwałtownego nasilenia się zmian podczas wyrzutu mediatorów zapalnych podczas infekcji SARS-CoV-2 [33]. Uważa się, iż jest to powód zauważalnie zwiększonej śmiertelności w porównaniu do populacji nieobciążonej T1DM i zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji SARS-CoV-2 [39].

Uważa się, że jednym z głównych punktów wejścia do organizmu wirusa SARS-CoV-2 jest receptor ACE2 w układzie Renina-Angiotensyna-Aldosteron [40]. Poza układem oddechowym wykazuje on ekspresję w wielu tkankach: jelitach, nerkach, wsierdziu, naczyńiach krwionośnych oraz w wyspach trzustki [40].

COVID-19 A TERAPIA GLIKOKORTYKOSTEROIDAMI

Glikokortykosteroidy charakteryzują się działaniem przeciwzapalnym, a zatem zmniejszają zdolność oskrzeli do reagowania skurczem na czynniki drażniące [41, 42]. GKS nasilają działanie katecholamin, zmniejszają wydzielanie gonadotropin, podwyższają ciśnienie tętnicze oraz pobudzają ośrodek głodu. Ponadto, wpływają na przemiany metaboliczne, w tym nasiloną lipolizę, stymulację przemian białek i aminokwasów oraz zwiększają wytwarzanie glukozy [41-43]. Wskazania do zastosowania GKS obejmują szerokie spektrum jednostek i zespołów chorobowych, w tym: choroby skóry, choroby tarczycy, choroby oczu, reakcje alergiczne, schorzenia reumatyczne [44].

GLIKOKORTYKOSTEROIDY W LECZENIU COVID-19

W 2020 roku rozpoczęto także wykorzystywanie GKS w leczeniu ciężkiej postaci COVID-19 [45]. Zaleca się stosowanie deksametazonu, w dawce 6 mg/dobę, dożylnie lub doustnie przez 7-10 dni, u pacjentów, którzy wymagają tlenoterapii lub sztucznej wentylacji (z saturacją krwi <93%, przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym) [44, 45]. W przypadku łagodniejszego przebiegu infekcji wirusem SARS-CoV 2 stosowanie GKS jest niezasadne a wręcz może nasilić przebieg choroby [45].

Leczenie glikokortykosteroidami infekcji spowodowanej koronawirusem może dodatnio korelować z występowaniem zachorowań na cukrzycę [45]. Częstość występowania cukrzycy indukowanej GKS waha się w zakresie 15-70% (w zależności od zastosowanej dawki, populacji oraz czasu trwania leczenia) u osób bez wcześniej zdiagnozowanej cukrzycy [46, 47].

MECHANIZMY ROZWOJU HIPERGLIKEMII INDUKOWANEJ STOSOWANIEM GKS

GKS powodują wzrost wytwarzania glukozy w wątrobie spowodowany wzrostem napływu aminokwasów(substratów glukoneogenezy) z tkanek obwodowych oraz nasileniem glukoneogenezy poprzez aktywację kluczowych enzymów regulujących ten proces [42]. Poza tym, powstające w procesie lipolizy wolne kwasy tłuszczowe podlegają dalszym przemianom w procesie ketogenezy [42, 45]. Mogą hamować działanie insuliny i indukować bądź nasilać insulinooporność [48].

Insulinooporność jest także często nasilana przez cytokiny towarzyszące chorobie COVID-19 [49]. Aktualnie trwają liczne badania poświęcone patogeniezie i udziałowi burzy cytokinowej w chorobie COVID-19 o ciężkim przebiegu. Przebieg COVID-19 może być różny, od bardzo łagodnego do zagrażającego życiu zapalenia płuc, burzy cytokinowej i zaburzeń wielonarządowych. [50]

Patomechanizm polega na tym, że białko S wypustek wirusa SARS-CoV-2 aktywuje komórki nabłonkowe pęcherzyków płucnych, makrofagi, monocyty krwi krążącej (za pośrednictwem Toll-podobnych receptorów błonowych) do wytwarzania ogromnych ilości prozapalnych cytokin i chemokin. W następstwie cząsteczki te mobilizują komórki układu immunologicznego, a w szczególności monocyty i limfocyty T, czego następstwem jest zapalenie płuc.

Wirus selektywnie indukuje wysoki poziom IL-6, o czym świadczy istotnie statystycznie zależność pomiędzy poziomem IL-6 a nasileniem przebiegu choroby. Istnienie takiej samej zależności potwierdzono w przypadku IL-8, IL-10 i IL-17. Wysoki poziom tych cytokin, zwłaszcza IL-6, źle prognozuje, ponieważ czas przeżycia u chorych z wysokim poziomem tej interleukiny ulega istotnemu skróceniu [51].

WNIOSKI

Dr Victoria Salem i wsp. ocenili korzyści płynące ze stosowania deksametazonu, skupiając się na wynikach leczenia pacjentów z cukrzycą [52]. Porównano wyniki 800 pacjentów, u których nie zastosowano deksametazonu z ponad 1300 pacjentami, u których wdrożono rutynowy deksametazon. Wyniki badania pokazały, że deksametazon istotnie zmniejszył ryzyko przyjęcia na Oddziały Intensywnej Terapii i zgonu o 56%. Natomiast u pacjentów z cukrzycą podanie deksametazonu wiązało się z koniecznością podawania dodatkowych leków w celu utrzymania poziomu cukru we krwi oraz, w niewielkiej mniejszości, z poważnymi powikłaniami cukrzycowymi. Jednak – co ciekawe – niezależna korzyść ze stosowania deksametazonu w zmniejszaniu liczby zgonów z powodu COVID nie zmniejszyła się u pacjentów z cukrzycą. Autorzy podkreślają wartość GKS w leczeniu COVID-19 oraz zaznaczają konieczność monitorowania powikłań, które potencjalnie mogą wystąpić.

COVID-19 A POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE I INSULINOTERAPIA U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU PIERWSZEGO

Leczenie i postępowanie u pacjentów chorych na T1DM uległo drastycznej zmianie z powodu pandemii COVID-19. Wynika to zarówno ze zmiany funkcjonowania opieki zdrowotnej, jak i walidacji leczenia specyficznego podczas zakażenia SARS-CoV2 [53].

Pacjenci hospitalizowani z powodu COVID-19 z współistniejącą T1DM wykazują istotne pogorszenie w kontroli glikemii, w porównaniu do pacjentów bez COVID-19 [54]. Wskazuje to na potrzebę walidacji insulinoterapii [54-56]. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologicznego sprzed pandemii rekomendują docelowe stężenie glukozy w zakresie 140 – 180 mg/dl u pacjentów z łagodną, średnio nasiloną chorobą. U pacjentów z ciężkim nasileniem choroby zapalnej dopuszcza się stężenie do 200 mg/dl [57]. Sá-Ferreira i inni sugerują, iż COVID-19 zwiększa ryzyko wystąpienia zarówno zespołu hiperglikemiczno-hiperosmolarnego (HHS), jak i cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA) u pacjentów z T1DM w niejasnym dotąd mechanizmie, najprawdopodobniej o podłożu zapalnym [58]. Stąd też jako kluczowe opisywane jest dołączenie dodatkowych bolusów insuliny u chorych z średnim i ciężkim nasileniem choroby przy glikemii >240 mg/dl. Avogaro i wsp. wskazują na dodatkowe korzyści z tego postępowania przez potencjalne działaniem przeciwwzapalne insuliny, w mechanizmie supresji transkrypcji receptora TLR na krążących monocytach i zmniejszeniu ekspresji IL-1 β [59]. Z drugiej strony dane z przeglądu systematycznego i metaanalizy Yang'a wskazują na potencjalny efekt prozapalny insuliny w mechanizmie infekcji SARS-CoV2, poprzez stymulację ścieżki jądrowego czynnika wzrostu kapa B [60,61]. Nasilenie tzw. burzy cytokinowej w ciężkim przebiegu COVID-19 przez insulinę występuje także przez hamowanie kinazy 3-fosfoinozotydylu [62]. Najważniejszym mechanizmem zdaje się być jednak zmniejszone stężenie transportera glukozy 1 (GLUT1) i zwiększona stymulacja Na⁺/H⁺ (NHE), do czego przyczynia się zwiększone stężenie angiotensyny II przez stymulację receptora ACE II oraz hiperinsulinemia [63-65]. NHE reguluje wewnątrzkomórkowe pH, sygnalizację komórkową i zapewnia dokomórkowy przepływ Na⁺ i wpływ jonów H⁺ z komórki. Jego nadmierna stymulacja w warunkach infekcji koronawirusowej, powoduje obniżenie pH w komórce, oraz retencję Na⁺ i Ca²⁺, co skutkuje generowaniem szkodliwych reaktywnych form tlenu i (ROS) [66]. Ten efekt nasilany jest dodatkowo u chorych z cukrzycą przy wysokim poziomie insuliny [61]. Stres komórkowy i wysokie endogenne stężenie ROS prowadzi do degradacji białka GLUT1 i rozwinięcia insulinooporności [67]. Mechanizmy postulowane w pracach zdają się potwierdzać meta-analizy wskazujące na większe ryzyko tzw. burzy cytokinowej u chorych z cukrzycą [65]. Cure i wsp. przy rozważaniach dotyczących mechanizmu wysuwają propozycję zastosowania inhibitorów acetylocholinesterazy (ACEI) u chorych z T1DM, w celu przerwania kaskady zdarzeń prowadzących do insulinooporności i zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, jednak brakuje danych co do korzyści tego postępowania [65]. Insulinoterapia u pacjentów z T1DM, może również nieść potencjalne zagrożenie w zakresie nasilenia stanu prozakrzepowego w COVID-19 przez wzrost poziomu inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1) [68].

Ważną rolę w monitorowaniu pacjentów chorujących na T1DM odegrała telemedycyna [53]. Ograniczenie wizyt w poradniach diabetologicznych było kluczowe dla ograniczenia ryzyka transmisji wirusa SARS-CoV2 podczas zwiększonej prewalencji. [53, 69] Liczne prace donoszą o pozytywnych rezultatach używania systemów zdalnego monitorowania glukozy w prowadzeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 w warunkach ambulatoryjnych za pośrednictwem telemedycyny: ograniczenie występowania epizodów hipoglikemicznych i lepszą kontrola poziomu glukozy [69-71]. Przeprowadzone zostały również prace wywodzące się z kilku ośrodków europejskich, które donoszą o braku pogorszenia lub nawet polepszeniu kontroli glikemii u chorych z T1DM [55, 56, 72, 73].

Najnowsze doniesienia zdają się jednoznacznie wskazywać, iż zarówno sama T1DM, jak i niedostateczna kontrola glikemii w jej przebiegu jest jednym z czynników ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 [61, 62, 65]. Kontrola glikemii przez insulinoterapię powinna być adekwatnie dobrana do pacjenta i jego stanu ogólnego podczas hospitalizacji, aby uniknąć powikłań takich jak DKA i HHS. Dodatkowe bolusy insuliny ponad oczekiwane wartości glikemii oraz stosowanie ACEI nie udowodniły dotychczas korzystnego wpływu na przebieg zakażenia SARS-CoV2 u osób dorosłych.

PODSUMOWANIE

Przedstawiona praca przeglądowa stanowi podsumowanie najistotniejszych danych dotyczących oddziaływania wirusa SARS-CoV-2 na homeostazę glukozy i związane z tym implikacje kliniczne. Jak wykazano, doświadczenia i obserwacje klinicystów dotyczące przebiegu COVID-19 i rokowań w odniesieniu do pacjentów chorujących na cukrzycę, odnalazły swoje patofizjologiczne podstawy w licznych, szeroko prowadzonych badaniach naukowych. Wejście wirusa do komórek trzustki za pomocą receptorów tj. ACE2, TMPRSS2, NRP1, prowadzi do zmian na poziomie morfologii (m.in. efekt degranulacji), transkrypcji (inicjacja śmierci komórkowej i proces transdiferencjacji) oraz indukcji stanu zapalnego [18-31]. Zaistniała w czasie niedawnej pandemii sytuacja wymagała od lekarzy i chorych reakcji oraz skrupulatnego przyjrzenia się procesom terapeutycznym zarówno choroby COVID-19, jak i cukrzycy, co również zostało zaznaczone w niniejszym przeglądzie. Wykazano, że stosowane w leczeniu ciężkiej postaci COVID-19 glikokortykosteroidy, mogą być przyczyną zachorowania na cukrzycę przez osoby bez wcześniejszej diagnozy [45-47]. Istotne jest również to, że leczenie pacjentów z rozpoznaną już T1DM także uległo zmianie: pacjenci wykazywali m.in. pogorszenie kontroli glikemii oraz konieczność dostosowania schematu insulinoterapii [54-56]. Praca ukazuje skondensowane ujęcie problemu przydatne lekarzom praktykom w zakresie interdyscyplinarnym.

LITERATURA

- [1] AVRAMEAS S, SELMI C. Natural autoantibodies in the physiology and pathophysiology of the immune system. *Journal of Autoimmunity* 2013; **41**: 46-9. doi:10.1016/j.jaut.2013.01.006
- [2] ZHOU P, YANG XL, WANG XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; **579**(7798): 270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
- [3] HANG LM, NAKAMURA RM. Current concepts and advances in clinical laboratory testing for autoimmune diseases. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 1997; **34**: 275-311. doi:10.3109/10408369708998095
- [4] OPIE EL. On the Relation of chronic interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to diabetes mellitus. *Journal of Experimental Medicine* 1901; **5**: 397-428. doi:10.1084/jem.5.4.397
- [5] NERUP J, ANDERSEN OO, BENDIXEN G, EGEBERG J, POULSEN JE. Anti-pancreatic cellular hypersensitivity in diabetes mellitus. *Diabetes* 1971; **20**: 424-7. doi:10.2337/diab.20.6.424
- [6] COPPIETERS KT, I IN. Demonstration of islet-autoreactive CD8 T cells in insulinitic lesions from recent onset and long-term type 1 diabetes patients. *Journal of Experimental Medicine* 2012; **209**, 51-60. doi:10.1084/jem.20111187
- [7] WILLCOX A., RICHARDSON SJ, BONE AJ, FOULIS AK., MORGAN NG. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clinical and Experimental Immunology* 2009; **155**: 173-181. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03860.x
- [8] CAMPBELL-THOMPSON M, I IN. Insulinitis and β -cell mass in the natural history of type 1 diabetes. *Diabetes* 2015; **65**: 719-731. doi:10.2337/db15-0779
- [9] GEPTS W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 1965; **14**: 619-663. doi:10.2337/diab.14.10.619
- [10] EISENBARTH GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *New England Journal of Medicine* 1986; **314**: 1360-1368. doi:10.1056/NEJM198605223142106
- [11] INSE RA, I IN. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRE, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; **38**: 1964-1974. doi:10.2337/dc15-1419
- [12] SINGH AK, SINGH R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2020; **167**: 108382. doi:10.1016/j.diabres.2020.108382
- [13] FADINI GP, MORIERI ML, LONGATO E, AVOGARO A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *Journal of Endocrinological Investigation* 2020; **43**(6): 867-869. doi:10.1007/s40618-020-01236-2
- [14] MARCHAND L, PECQUET M, LUYTON C. Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19. *Acta Diabetologica* 2020; **57**(10): 1265-1266. doi:10.1007/s00592-020-01570-0
- [15] SCHIAFFINI R, CAMPANA A, DEODATI A, PESCHIAROLI E, LANZILLOTTA MF, FIERABRACCI A. SARS-CoV-2 infection as possible downstream disease precipitator in autoantibody-positive insulin-dependent diabetes mellitus: a case report. *Italian Journal of Pediatrics* 2022; **48**(1): 33. doi:10.1186/s13052-022-01226-5
- [16] SALMI H, HEINONEN S, HÄSTBACKA J, LÄÄPERI M, RAUTIAINEN P, MIETTINEN PJ, I IN. New-onset type 1 diabetes in Finnish children during the COVID-19 pandemic. *Archives of Disease in Childhood* 2022; **107**(2): 180-185. doi:10.1136/archdischild-2020-321220
- [17] DIMITROV DS. Virus entry: molecular mechanisms and biomedical applications. *Nature Reviews. Microbiology* 2004; **2**(2): 109-122. doi:10.1038/nrmicro817
- [18] FIGNANI D, LICATA G, BRUSCO N, NIGI L, GRIECO GE, MARSELLI L, I IN. SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin I-Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic β -Cells and in the Human Pancreas Microvasculature. *Frontiers in Endocrinology* 2020; **11**: 596898. doi:10.3389/fendo.2020.596898
- [19] YANG L, HAN Y, NILSSON-PAYANT BE, GUPTA V, WANG P, DUAN X, I IN. A Human Pluripotent Stem Cell-based Platform to Study SARS-CoV-2 Tropism and Model Virus Infection in Human Cells and Organoids. *Cell Stem Cell* 2020; **27**(1):125-136.e7. doi:10.1016/j.stem.2020.06.015

- [20] AN X, LIN W, LIU H, ZHONG W, ZHANG X, ZHU Y, I IN. SARS-CoV-2 Host Receptor ACE2 Protein Expression Atlas in Human Gastrointestinal Tract. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2021; **9**: 659809. doi:10.3389/fcell.2021.659809
- [21] MÜLLER JA, GROB R, CONZELMANN C, KRÜGER J, MERLE U, STEINHART J, I IN. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nature Metabolism* 2021; **3**(2): 149-65. doi:10.1038/s42255-021-00347-1
- [22] COATE KC, CHA J, SHRESTHA S, WANG W, GONÇALVES LM, ALMAÇA J, I IN. SARS-CoV-2 Cell Entry Factors ACE2 and TMPRSS2 Are Expressed in the Microvasculature and Ducts of Human Pancreas but Are Not Enriched in β Cells. *Cell Metabolism* 2020; **32**(6): 1028-1040.e4. doi:10.1016/j.cmet.2020.11.006
- [23] KUSMARTSEVA I, WU W, SYED F, VAN DER HEIDE V, JORGENSEN M, JOSEPH P, I IN. Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with COVID-19. *Cell Metabolism* 2020; **32**(6): 1041-1051.e6. doi:10.1016/j.cmet.2020.11.005
- [24] STEENBLOCK C, RICHTER S, BERGER I, BAROVIC M, SCHMID J, SCHUBERT U, I IN. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nature Communications* 2021; **12**(1): 3534. doi:10.1038/s41467-021-23886-3
- [25] ZHU S, LIU Y, ZHOU Z, ZHANG Z, XIAO X, LIU Z, I IN. Genome-wide CRISPR activation screen identifies candidate receptors for SARS-CoV-2 entry. *Science China. Life Sciences* 2022; **65**(4): 701-717. doi:10.1007/s11427-021-1990-5
- [26] CANTUTI-CASTELVETRI L, OJHA R, PEDRO LD, DJANNATIAN M, FRANZ J, KUIVANEN S, I IN. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science* 2020; **370**(6518): 856-860. doi:10.1126/science.abd2985
- [27] DALY JL, SIMONETTI B, KLEIN K, CHEN KE, WILLIAMSON MK, ANTÓN-PLÁGARO C, I IN. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science* 2020; **370**(6518): 861-865. doi:10.1126/science.abd3072
- [28] WU CT, LIDSKY PV, XIAO Y, LEE IT, CHENG R, NAKAYAMA T, I IN. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metabolism* 2021; **33**(8): 1565-1576.e5. doi:10.1016/j.cmet.2021.05.013
- [29] MONTEFUSCO L, BEN NASR M, D'ADDIO F, LORETELLI C, ROSSI A, PASTORE I, I IN. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nature Metabolism* 2021; **3**(6): 774-85. doi:10.1038/s42255-021-00407-6
- [30] MILLETTE K, CUALA J, WANG P, MARKS C, WOO V, HAYUN M, I IN. SARS-CoV2 infects pancreatic beta cells in vivo and induces cellular and subcellular disruptions that reflect beta cell dysfunction. Preprint. *Research Square* 2021; rs.3.rs-592374. doi:10.21203/rs.3.rs-592374/v1
- [31] TANG X, UHL S, ZHANG T, XUE D, LI B, VANDANA JJ, I IN. SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation. *Cell Metabolism* 2021; **33**(8): 1577-1591.e7. doi:10.1016/j.cmet.2021.05.015
- [32] EKETUNDE AO, MELLACHERUVU SP, OREOLUWA P. A Review of Postmortem Findings in Patients With COVID-19. *Cureus* 2020; **12**(7): e9438. doi:10.7759/cureus.9438
- [33] LIM S, BAE JH, KWON HS, NAUCK MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews. Endocrinology* 2021; **17**(1): 11-30. doi:10.1038/s41574-020-00435-4
- [34] TEUWEN LA, GELDHOF V, PASUT A, CARMELIET P. COVID-19: the vasculature unleashed [korekta opublikowana w Nat Rev Immunol. 2020 Jun 4]. *Nature Reviews. Immunology* 2020; **20**(7): 389-391. doi:10.1038/s41577-020-0343-0
- [35] VADUGANATHAN M, VARDENY O, MICHEL T, MCMURRAY JJV, PFEFFER MA, SOLOMON SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; **382**(17): 1653-1659. doi:10.1056/NEJMsr2005760
- [36] 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. *Journal of the American Medical Association* 2020; **323**(13): 1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648

- [37] MOORES LK, TRITSCHLER T, BROSNAN S, I IN. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020; **158**(3): 1143-1163. doi:10.1016/j.chest.2020.05.559
- [38] CONNORS JM, LEVY JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; **135**(23): 2033-2040. doi:10.1182/blood.2020006000
- [39] HOLMAN N, KNIGHTON P, KAR P, I IN. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2020; **8**(10): 823-833. doi:10.1016/S2213-8587(20)30271-0
- [40] WALLS AC, PARK YJ, TORTORICI MA, WALL A, MCGUIRE AT, VEESLER D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein [korekta opublikowana w Cell. 2020 Dec 10;183(6):1735]. *Cell* 2020; **181**(2): 281-292.e6. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058
- [41] MUTSCHLER E, Farmakologia i toksykologia – podręcznik. Wydanie IV polskie. Redakcja naukowa: Marek Drożdżdzik, Iwan Kocić, Dariusz Pawlak, MedPharm-Polska 2016. s. 392-456.
- [42] NAGALSKIA, KIERSZTAN A. Fizjologia i molekularny mechanizm działania glikokortykosteroidów. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (online) 2010; **64**: 133-145.
- [43] Indeks leków Medycyny Praktycznej <https://indeks.mp.pl/> (dostęp: 20.10.2022)
- [44] HODGENS A, SHARMAN T. Corticosteroids. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 26, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554612/?report=classic> (dostęp 29.04.2023)
- [45] Przegląd doniesień naukowych dla kortykosteroidów stosowanych w COVID-19, Wersja 1.2 z 10.06.2021 r., Opracowanie analityczne AOTMiT <https://www.aotm.gov.pl/media/2021/06/Kortykosteroidy-w-COVID-19-Rapid-Review-wersja-1.2-10-czerwca-2021-r..pdf>
- [46] LIU XX, ZHU XM, MIAO Q, YE HY, ZHANG ZY, LI YM. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2014; **65**(4): 324-332. doi:10.1159/000365892
- [47] KWON S, HERMAYER KL, HERMAYER K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *American Journal of the Medical Sciences* 2013; **345**(4): 274-277. doi:10.1097/MAJ.0b013e31828a6a01
- [48] 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. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2020; **12**: 80. doi:10.1186/s13098-020-00583-7
- [49] ESPOSITO K, NAPPO F, MARFELLA R, I IN. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; **106**(16): 2067-2072. doi:10.1161/01.cir.0000034509.14906.ae
- [50] RAUCH PJ, CHUDNOVSKIY A, ROBBINS CS, I IN. Innate response activator B cells protect against microbial sepsis. *Science* 2012; **335**(6068): 597-601. doi:10.1126/science.1215173
- [51] DEL VALLE DM, KIM-SCHULZE S, HUANG HH, I IN. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature Medicine* 2020; **26**(10): 1636-1643. doi:10.1038/s41591-020-
- [52] ENG PC, DISTASO W, DURRESHAHWAR H, I IN. The benefit of dexamethasone in patients with COVID-19 infection is preserved in patients with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2022; **24**(7): 1385-1389. doi:10.1111/dom.14692
- [53] DANNE T, LIMBERT C. COVID-19, type 1 diabetes, and technology: why paediatric patients are leading the way. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2020; **8**(6): 465-467. doi:10.1016/S2213-8587(20)30155-8
- [54] VANGOITSENHOVEN R, MARTENS PJ, VAN NES F, I IN. No Evidence of Increased Hospitalization Rate for COVID-19 in Community-Dwelling Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; **43**(10): e118-e119. doi:10.2337/dc20-1246
- [55] CAPALDO B, ANNUZZI G, CREANZA A, I IN. Blood Glucose Control During Lockdown for COVID-19: CGM Metrics in Italian Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; **43**(8): e88-e89. doi:10.2337/dc20-1127

- [56] ASSALONI R, PELLINO VC, PUCI MV, I IN. Coronavirus disease (Covid-19): How does the exercise practice in active people with type 1 diabetes change? A preliminary survey. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2020; **166**: 108297. doi:10.1016/j.diabres.2020.108297
- [57] HANDELSMAN Y, BLOOMGARDEN ZT, GRUNBERGER G, I IN. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology – clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015. *Endocrine Practice* 2015; **21 Suppl 1**(Suppl 1): 1-87. doi:10.4158/EP15672.GL
- [58] DE SÁ-FERREIRA CO, DA COSTA CHM, GUIMARÃES JCW, I IN. Diabetic ketoacidosis and COVID-19: what have we learned so far? *American Journal of Physiology-Endocrinology* 2022; **322**(1): E44-E53. doi:10.1152/ajpendo.00244.2021
- [59] AVOGAROA, BONORAB, FADINI GP. Managing diabetes in diabetic patients with COVID: where do we start from?. *Acta Diabetologica* 2021; **58**(11): 1441-1450. doi:10.1007/s00592-021-01739-1
- [60] YANG Y, CAI Z, ZHANG J. Insulin Treatment May Increase Adverse Outcomes in Patients With COVID-19 and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)* 2021; **12**: 696087. doi:10.3389/fendo.2021.696087
- [61] GANGADHARAN C, AHLUWALIA R, SIGAMANI A. Diabetes and COVID-19: Role of insulin resistance as a risk factor for COVID-19 severity. *World Journal of Diabetes* 2021; **12**(9): 1550-1562. doi:10.4239/wjd.v12.i9.1550
- [62] VAN NIEKERK G, VAN DER MERWE M, ENGELBRECHT AM. Diabetes and susceptibility to infections: Implication for COVID-19. *Immunology* 2021; **164**(3): 467-475. doi:10.1111/imm.13383
- [63] MUSTROPH J, HUPF J, HANSES F, I IN. Decreased GLUT1/NHE1 RNA expression in whole blood predicts disease severity in patients with COVID-19. *ESC Heart Failure* 2021; **8**(1): 309-316. doi:10.1002/ehf2.13063
- [64] KALOYIANNI M, BOURIKAS D, KOLIAKOS G. The effect of insulin on Na⁺-H⁺ antiport activity of obese and normal subjects erythrocytes. *Cell Physiology and Biochemistry* 2001; **11**(5): 253-258. doi:10.1159/000047811
- [65] CURE MC, CURE E. Prolonged NHE Activation may be both Cause and Outcome of Cytokine Release Syndrome in COVID-19. *Current Pharmaceutical Design* 2022; **28**(22): 1815-1822. doi:10.2174/1381612828666220713121741
- [66] CURE E, CUMHUR CURE M. Strong relationship between cholesterol, low-density lipoprotein receptor, Na⁺/H⁺ exchanger, and SARS-COV-2: this association may be the cause of death in the patient with COVID-19. *Lipids in Health and Disease* 2021; **20**(1): 179. doi:10.1186/s12944-021-01607-5
- [67] REN Y, LIU Y, ZHANG Z, LIU Y, LI K, ZHANG L. SNX27-mediated endocytic recycling of GLUT1 is suppressed by SARS-CoV-2 spike, possibly explaining neuromuscular disorders in patients with COVID-19. *Journal of Infection* 2022; **85**(4): e116-e118. doi:10.1016/j.jinf.2022.06.021
- [68] YUDKIN JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent?. *Diabetes Care* 1999; **22 Suppl 3**: C25-C30
- [69] PETERS AL, GARG SK. The Silver Lining to COVID-19: Avoiding Diabetic Ketoacidosis Admissions with Telehealth. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2020; **22**(6): 449-453. doi:10.1089/dia.2020.0187
- [70] GARG SK, RODBARD D, HIRSCH IB, FORLENZA GP. Managing New-Onset Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic: Challenges and Opportunities. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2020; **22**(6): 431-439. doi:10.1089/dia.2020.0161
- [71] GAL RL, COHEN NJ, KRUGER D, I IN. Diabetes Telehealth Solutions: Improving Self-Management Through Remote Initiation of Continuous Glucose Monitoring. *Journal of the Endocrine Society* 2020; **4**(9): bvaa076. doi:10.1210/jendso/bvaa076
- [72] DOVER AR, RITCHIE SA, MCKNIGHT JA, I IN. Assessment of the effect of the COVID-19 lockdown on glycaemic control in people with type 1 diabetes using flash glucose monitoring. *Diabetic Medicine* 2021; **38**(1): e14374. doi:10.1111/dme.14374

- [73] MESA A, VIÑALS C, PUEYO I 1st, I IN. The impact of strict COVID-19 lockdown in Spain on glyceimic profiles in patients with type 1 Diabetes prone to hypoglycemia using standalone continuous glucose monitoring. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2020; **167**: 108354. doi:10.1016/j.diabres.2020.108354

Redaktor prowadzący – Michał Nowicki

Otrzymano: 21.06.2023

Przyjęto: 24.07.2023

Maciej Owecki

ul. Rokietnicka 4, 60-806 Poznań

e-mail: mowecki@ump.edu.pl

tel.: 61 658 42 75