

## **Αντιδιαβητική αγωγή στη νόσο COVID-19**

Οι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) πρέπει να εντατικοποιήσουν την αγωγή τους για να προφυλαχθούν από νόσηση από COVID-19, ενώ όσοι νοσήσουν πρέπει να επιλέξουν την κατάλληλη αγωγή που θα είναι ασφαλής, θα τους προφυλάσσει από την βαρύτητα της νόσου και θα επιφέρει καλή ρύθμιση.

Στο διεθνούς κύρους επιστημονικό περιοδικό Endocrine Reviews θα δημοσιευθεί την 1<sup>η</sup> Ιουνίου 2020 ανάλυση των μηχανισμών επίδρασης των σύγχρονων αντιδιαβητικών αγωγών στη νόσηση από COVID-19 (Drucker D. Endocr Rev 2020). Η Ακαδημαϊκή Υπότροφος **Παρασκευή Καζάκου** και η Καθηγήτρια της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ασημίνα Μητράκου**, συνοψίζουν τα νεότερα δεδομένα.

Είναι ήδη γνωστό ότι η **μετφορμίνη** ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση και μειώνει τους δείκτες φλεγμονής σε ασθενείς με ΣΔ2. Έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε ασθενείς με ηπατίτιδα ή λοίμωξη HIV. Όσον αφορά, όμως, τη λοίμωξη από COVID-19 τα δεδομένα σχετικά με την ανοσοτροποποιητική της δράση είναι ανεπαρκή. Σε κάποιες μελέτες, φαίνεται ότι η ανοσολογική απάντηση στο εμβόλιο της γρίπης είναι μετρίως επηρεασμένη σε ασθενείς που λαμβάνουν μετφορμίνη, με αβέβαιη όμως κλινική σημασία. Η μετφορμίνη οφείλει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασταθείς νοσηλευόμενους ασθενείς και να διακόπτεται σε ασθενείς με σήψη ή διαταραχή ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας (Drucker D. Endocr Rev 2020, Bornstein SR et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020).

Οι **σουλφονουρίες** αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και καλό είναι να αποφεύγονται σε νοσηλευόμενους ασθενείς με βαριά νόσο.

Όσον αφορά τους **αναστολείς του συμμεταφορέα τύπου 2 νατρίου-γλυκόζης (SGLT2)** είναι γνωστό ότι είναι καλά ανεκτοί στην καθημερινότητα ασθενών με ΣΔ και ασκούν καρδιοπροστατευτική δράση, κυρίως στα πλαίσια καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, στη λοίμωξη με COVID-19 παρατηρείται συχνά ανορεξία, αφυδάτωση και ταχεία επιδείνωση της κλινικής κατάστασης. Συνεπώς, οι συμπτωματικοί ασθενείς με ΣΔ2 και νόσο COVID-19 πιθανόν βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο υποογκαιμίας και ευγλυκαιμικής κετοξέωσης. Σύμφωνα με τα κλινικά δεδομένα χρειάζεται επανεκτίμηση ή/και διακοπή των συγκεκριμένων φαρμάκων σε εξωνοσοκομειακούς νοσούντες ασθενείς και άμεση διακοπή κατά την εισαγωγή βαρέως πασχόντων ασθενών με λοίμωξη COVID-19 στο νοσοκομείο (Bornstein SR et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020, Hamblin PS et al. J Clin Endocrinol Metab 2019.)

Οι **αναστολείς του ενζύμου διπεπτυλ-πεπτιδάση 4 (DPP4)** χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία του ΣΔ2. Αν και το ένζυμο DPP4 λειτουργεί ως συνυποδοχέας για κάποιους κορονοϊούς, είναι λίγα τα δεδομένα σχετικά με το εάν κάποιο μόριο του αναστολέα DPP4 μπορεί και αλληλεπιδρά τροποποιώντας τη σύνδεση των

υπομονάδων του κορονοϊού του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV) με το ένζυμο DPP4. Επίσης, το ένζυμο DPP4 πιθανόν παίζει ρυθμιστικό ρόλο στα επίπεδα και τη δράση πολλαπλών ανοσοτροποποιητικών χημειοκινών και κυτοκινών (Strollo R et al. Diabetes Metab Res Rev 2020). Σε μελέτες σε ποντίκια που δεν εκφράζουν της δραστηριότητα DPP4 δεν παρατηρήθηκε απορρύθμιση των δεικτών φλεγμονής (Varin EM et al. Cell Metab 2019). Τα έως τώρα δεδομένα από κλινικές μελέτες δεν επαρκούν για να δείξουν εάν υπάρχει επίδραση από τη μειωμένη δραστηριότητα DPP4 σε ασθενείς με ΣΔ2 που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς DPP4 και νοσούν από COVID-19 (Strollo R et al. Diabetes Metab Res Rev 2020, Gentile S et al. Diabetes Res Clin Pract 2020). Επίσης, σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 που εκδηλώνουν υποογκαιμία ή σήψη και μείωση της νεφρικής λειτουργίας χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του αναστολέα DPP4.

**Οι αγωνιστές του υποδοχέα του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (GLP-1)** έχουν ευρεία αντιφλεγμονώδη δράση σε πειραματόζωα και μειώνουν τους δείκτες συστηματικής φλεγμονής σε ασθενείς με ΣΔ2 καθώς και σε παχύσαρκους. Μελέτες δείχνουν ότι η αύξηση των επιπέδων GLP-1 σε πειραματόζωα και σε ασθενείς προάγεται από λιποπολυσακχαρίτες. Τα ενδογενή κυκλοφορούντα επίπεδα GLP-1 αυξάνουν σε ασθενείς με βαριά νόσο και σήψη, ενώ σχετίζονται θετικά με τη βαρύτητα της νόσου και τη θνησιμότητα. Πλήθος προκλινικών μελετών δείχνουν ότι οι αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 μπορούν και μετριάζουν τη λοίμωξη αναπνευστικού, μειώνοντας την παραγωγή κυτοκινών, και προφυλάσσουν την αναπνευστική λειτουργία σε ποντίκια και αρουραίους με πνευμονική βλάβη (Toki S et al. J Allergy Clin Immunol 2018). Μελέτες σε ποντίκια, επίσης, έχουν δείξει ότι οι αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 μειώνουν το μέγεθος της πνευμονικής βλάβης μετά από λοίμωξη με συγκυτιακό αναπνευστικό ιό, μέσω ελάττωσης της ανοσολογικής απάντησης των κυτοκινών τύπου 2 στους πνεύμονες (Bloodworth MH et al. J Allergy Clin Immunol 2018).

Μεγάλες κλινικές μελέτες που εξετάζουν την καρδιαγγειακή ασφάλεια των GLP-1 αγωνιστών δεν έχουν δείξει αύξηση των ποσοστών φλεγμονής. Η λιραγλουτίδη έχει αποδειχτεί ασφαλής και αποτελεσματική στον άμεσο περιεγχειρητικό έλεγχο της γλυκόζης αίματος σε ασθενείς που υπόκεινται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση (Hulst AH et al. Diabetes Obes Metab 2020). Παρομοίως, η εξενατίδη φαίνεται ασφαλής και αποτελεσματική μόνη της ή σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη για τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας σε όχι βαριά νοσηλευόμενους ασθενείς με συνυπάρχοντα ΣΔ2. Η υπογλυκαιμική δράση των GLP-1 αγωνιστών έχει μελετηθεί, επίσης, κατά τη διάρκεια νοσηλείας σε ΜΕΘ όπως και σε βαριά ασθενείς με μηχανική υποστήριξη αναπνοής, και έχει φανεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική. Ωστόσο, αν και βραχυπρόθεσμες μελέτες δείχνουν ότι οι GLP-1 αγωνιστές είναι ασφαλείς, η έως τώρα κλινική εμπειρία σε βαριά νοσηλευόμενους ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 δεν επαρκεί για να δικαιολογήσει τη θεραπευτική επιλογή τους (Drucker D. Endocr

Rev 2020, Bornstein SR et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020). Επιπλέον, σε ασθενείς με επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία συνιστάται διακοπή της αγωγής με εξενατίδη.

Η **ινσουλίνη** χρησιμοποιείται ευρέως εδώ και δεκαετίες για το γλυκαιμικό έλεγχο σε βαριά νοσηλευόμενους ασθενείς και τελευταία η χρήση των συστημάτων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των ποσοστών υπογλυκαιμίας σχετιζόμενης με ινσουλίνη κατά τη νοσηλεία. Περιέργως, σε μελέτες σε ανοσοκύτταρα ποντικών επιμολυσμένων με γρίπη, όπου προκλήθηκε επιλεκτική απώλεια της δράσης της ινσουλίνης, παρατηρήθηκε εξασθένηση της αντιφλεγμονώδους απάντησης των T κυττάρων (Tsai S et al. Cell Metab 2018). Επιπροσθέτως, στους ανθρώπους η ινσουλίνη ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση και έχει βρεθεί ότι μειώνει τους βιοδείκτες φλεγμονής σε βαριά νοσηλευόμενους ασθενείς με βακτηριακές ή ιογενείς λοιμώξεις.

**Συμπερασματικά** : Οι αναστολείς DPP4 και οι αγωνιστές GLP1 πιθανόν ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση και έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στον έλεγχο της γλυκόζης σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Ωστόσο, δεν υπάρχει αρκετή εμπειρία για να υποστηρίξει τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων αντί της ινσουλίνης σε βαριά νοσηλευόμενους ασθενείς με λοίμωξη COVID-19. Από την άλλη πλευρά, αν και δεν υπάρχουν αρκετά κλινικά δεδομένα σχετικά με τα πιθανά οφέλη ή τους κινδύνους χορήγησης ινσουλίνης σε λοίμωξη από κορονοϊό, η μεγάλη και μακρόχρονη εμπειρία χορήγησής της σε συνδυασμό με την αυξανόμενη χρήση της τεχνολογίας συνεχούς καταγραφής γλυκόζης, την καθιστούν υπογλυκαιμική θεραπεία εκλογής σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 (Bornstein SR et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020, Ceriello A et al. Diabetes Res Clin Pract 2020).

Ο καταιγισμός πληθώρας νέων κλινικών δεδομένων κατά τη διάρκεια της επιδημίας COVID-19 απαιτεί το συνεχή και ενδεδειγμένο έλεγχο για την κατανόηση του κινδύνου και οφέλους, καθώς και της ορθής και ασφαλούς χρήσης των αντιδιαβητικών σκευασμάτων σε ασθενείς με ΣΔ και λοίμωξη COVID-19.