

• ΟΙ ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟΝ ΙΟ SARS-COV-2 ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥΣ

# Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 και νοσηλεία για COVID-19



ΤΟΥ  
**ΘΑΝΟΥ**  
**ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ,**  
πρύτανη του Πανεπιστημίου  
Αθηνών

**Α**πό την έναρξη της πανδημίας COVID-19 έχει παρατηρηθεί αυξημένη επίπτωση νοσηλείας για τους ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 και ιστορικό Σακχαρώδους Διαβήτη (ΣΔ), αγγίζοντας για παράδειγμα το 33,8% σε σύνολο 5.700 νοσηλευόμενων ασθενών στη Νέα Υόρκη (Richardson S et al, JAMA 2020). Επιπλέον, κατά τη νόσηση COVID-19 ο ΣΔ έχει έως τώρα συσχετιστεί με διπλάσιο κίνδυνο εισαγωγής σε ΜΕΘ και μεγαλύτερο από τριπλάσιο κίνδυνο θανάτου (Roncon L et al, J Clin Virol 2020). Προσφάτως δημοσιεύθηκαν δύο μελέτες που διερευνούν για πρώτη φορά πώς ο τύπος διαβήτη επηρεάζει την έκβαση των ασθενών με λοίμωξη COVID-19. Η καθηγήτρια της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Ασημίνα Μητράκου και η ακαδημαϊκή υπότροφος Παρασκευή Καζάκου, συνοψίζουν τα ευρήματα αυτής της μελέτης

Η πρώτη αφορά σε πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη σε 68 νοσοκομεία στη Γαλλία και δημοσιεύτηκε πρόσφατα στο ιατρικό περιοδικό Diabetes Care (Wargny M et al). Η συγκεκριμένη μελέτη περιγράφει για πρώτη φορά τα χαρακτηριστικά και την πρόγνωση των ασθενών με βάση τον τύπο διαβήτη. Συμπεριελήφθησαν 2.608 ασθενείς με ιστορικό ΣΔ που νοσηλεύθηκαν με λοίμωξη COVID-19 από 10 Μαρτίου έως 10 Απριλίου 2020 και καταγράφηκε ο κίνδυνος διασωλήνωσης και/ή θανάτου την πρώτη εβδομάδα νοσηλείας.

Ενώ στον γενικό πληθυσμό της Γαλλίας ο ΣΔ1 αντιπροσωπεύει στο 5,6% των ατόμων με διαβήτη, τα ευρήματα της μελέτης δείχνουν ότι το ποσοστό νοσηλευόμενων με ΣΔ1 ήταν μικρό (2,1%), δηλαδή 56 ασθενείς με ΣΔ1 σε σύνολο 2.608 νοσηλευόμενων με διαβήτη και αφορούσε κυρίως άνδρες με μέση ηλικία τα 56 έτη και BMI 25,8 kg/m<sup>2</sup> (διάμεση τιμή). Εξ αυτών, 19,6% χρειάστηκε διασωλήνωση και 5,4% πέθανε, ενώ ήταν κυρίως ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Κανένας θάνατος δεν καταγράφη σε ασθενείς με ΣΔ1 <65 ετών. Συγκριτικά, 18,4% των ασθενών που νοσηλεύθηκαν με ΣΔ2, χρειάστηκε διασωλήνωση και 10,6% κατέληξε. Στους ασθενείς κάτω των 55 ετών ο κίνδυνος διασωλήνωσης/θανάτου ήταν 3 φορές μικρότερος για τους ασθενείς με ΣΔ1 σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΔ2 (πιθανόν λόγω της αυξημένης συχνότητας παχυσαρκίας σε ΣΔ2), ενώ σε άτομα ηλικίας ≥75 ετών 50% των ασθενών με ΣΔ1 διασωλήνωθηκαν/ή και πέθαναν έναντι 25,9% των ασθενών με ΣΔ2.

Η δεύτερη μελέτη διεξήχθη σε όλη την επικράτεια της Αγγλίας, δημοσιεύτηκε στο περιοδικό The Lancet (Batton E et al) και διερευνά το σχετικό και απόλυτο κίνδυνο θανάτου σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 σύμφωνα με τον τύπο διαβήτη. Ο κίνδυνος ανερέθη αυξημένος ανεξαρτήτως τύπου διαβήτη, καθώς σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης, το ένα τρίτο των συνολικά 23.698 θανάτων σχετιζόμενων με λοίμωξη COVID-19 σε νοσοκομεία της Αγγλίας από 1η Μαρτίου έως 11 Μαΐου 2020 συνέβη σε ασθενείς με ΣΔ. 31,4% των θανάτων από λοίμωξη COVID-19 καταγράφη σε ασθενείς με ΣΔ2, 1,5% σε ασθενείς με ΣΔ1 και 0,3% σε ασθενείς με άλλο τύπο διαβήτη. Σε απόλυτη κλίμακα, το ποσοστό θνησιμότητας ήταν σημαντικά υψηλότερο σε άτομα με ΣΔ2 συγκριτικά

με άτομα με ΣΔ1. Συγκεκριμένα για τα άτομα χωρίς διαβήτη το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 27/100.000 άτομα, για τα άτομα με ΣΔ1 138/100.000 και για τα άτομα με ΣΔ2 260/100.000.

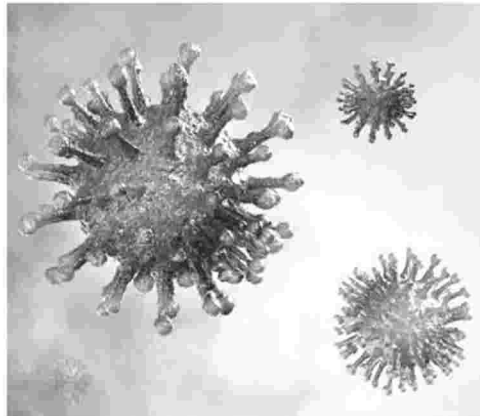
Σε σχετική κλίμακα, μετά από στατιστική ανάλυση λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, το φύλο, τις κακές συνθήκες διαβίωσης, την εθνικότητα και τη γεωγραφική περιοχή, φάνηκε ότι οι ασθενείς με COVID-19 και ΣΔ1 διέτρεχαν 3,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με ασθενείς χωρίς διαβήτη, ενώ οι ασθενείς με ΣΔ2 είχαν δύο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο αντίστοιχα. Ωστόσο, για τους νέους ασθενείς με διαβήτη (κυρίως κάτω των 40 ετών) ο απόλυτος κίνδυνος παραμένει χαμηλός. Κανένας θάνατος δεν καταγράφη σε ασθενείς με ΣΔ1 κάτω των 50 ετών.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τη μελέτη, τα άτομα με διαβήτη διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θανάτου σε λοίμωξη COVID-19, αν και ο κίνδυνος θνησιμότητας ήταν πολύ χαμηλός για τους νέους κάτω των 40 ετών είτε με διαβήτη τύπου 1 είτε τύπου 2. Ωστόσο χρειάζεται πάντα κλινική επαγρύπνηση στα άτομα με διαβήτη, ενώ περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη για τη διαλεύκανση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και των παραγόντων κινδύνου κατά τη νόσηση με COVID-19 ατόμων με ΣΔ.

## Οι γενετικές αλλαγές στον ιό SARS-CoV-2 και η σημασία τους

Ερευνητές από το Χιούστον των ΗΠΑ, σε συνεργασία με επιστήμονες από το Weill Cornell Medicine, το Πανεπιστήμιο του Σικάγο, το Εθνικό Εργαστήριο Argonne και το Πανεπιστήμιο του Τέξας στο Ώστιν, ανακοίνωσαν μια μελέτη που περιλαμβάνει περισσότερες από 5.000 γενετικές αλληλουχίες του κορωνοϊού που αποκαλύπτουν τη συνεχή συσσώρευση μεταλλάξεων στον γενετικό κώδικα του ιού, μία από τις οποίες μπορεί να τον έκανε πιο μεταδοτικό. Οι καθηγητές της Ιατρικής Σχολής της Θεραπευτικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Ευστάθιος Καστρίτης και Θάνος Δημόπουλος (πρύτανης ΕΚΠΑ), συνοψίζουν τα ευρήματα αυτής της μελέτης. Όμως, η μελέτη δεν διαπίστωσε ότι αυτές οι μεταλλάξεις έχουν κάνει τον ιό πιο θανατηφόρο ή ότι άλλαξαν τα κλινικά αποτελέσματα. Γενικά, όλοι οι ιοί συσσωρεύουν γενετικές μεταλλάξεις και οι περισσότερες από αυτές δεν είναι σημαντικές, αναφέρουν οι ερευνητές της μελέτης. Οι κορωνοϊοί όπως ο SARS-CoV-2 είναι σχετικά σταθεροί, επειδή διαθέτουν έναν μηχανισμό διόρθωσης σφαλμάτων. Ωστόσο, κάθε μετάλλαξη είναι ένα τυχαίο γεγονός και με την εκτεταμένη διάδοση του ιού στις ΗΠΑ και αλλού ο ιός είχε πολλές ευκαιρίες να υποστεί μεταλλάξεις, ενδεχομένως με απρόβλεπτες συνέπειες.

Οι ερευνητές αλληλούχησαν το γονιδίωμα του ιού (που αποτελείται περίπου από 30.000 βάσεις) από τις αρχές Μαρτίου, όταν ο ιός φαίνεται να έφτασε για πρώτη φορά η μητροπολιτική περιοχή των 7 εκατομμυρίων. Η μελέτη περιγράφει τα αποτελέσματα από 5.085 ακολουθίες ιών και ακολουθεί και τη μετάδοσή του χωροχρονικά. Έτσι, φαίνεται ότι ο ιός διαδόθηκε σε γειτονίες του Χιούστον σε δύο κύματα, αρχικά χτύπησε τις πιο πλούσιες γειτονίες και ηλικιωμένους, αλλά στη συνέχεια εξαπλώθηκε, στο δεύτερο κύμα, σε νεότερους ανθρώπους και σε γειτονίες χαμηλού εισοδήματος. Ταυτόχρονα, καθώς ο ιός διαδόθηκε από συνοικία σε συνοικία, συσσωρεύσε μεταλλάξεις, πολλές από τις οποίες επηρεάζουν την πρωτεΐνη-ακίδα που βρίσκεται στην επιφάνειά του και με την οποία συνδέεται στα κύτταρα του ξενιστή. Τα γενετικά δεδομένα δείχνουν επίσης ότι ο ιός έφτασε στο Χιούστον από πολλές ξεχωριστές εισαγωγές, πιθανώς στην αρχή με αεροπορικά ταξίδια. Συγκεκριμένα, το 71% των ιών που έφτασαν αρχικά χαρα-



κτηρίστηκαν από μια μετάλλαξη, η οποία φαίνεται να προήλθε για πρώτη φορά στην Κίνα, ότι και η οποία οι επιστήμονες υποπτεύονται ότι και περισσότερο ότι μπορεί να προσφέρει στον ιό ένα βιολογικό πλεονέκτημα στον τρόπο με τον οποίο εξαπλώνεται. Η μετάλλαξη αυτή ονομάζεται D614G, που αναφέρεται στην αντικατάσταση ενός αμινοξέος που ονομάζεται ασπαρτικό οξύ (D) με ένα που ονομάζεται γλυκίνη (G) σε μια περιοχή του γονιδιώματος που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη-ακίδα. Μέχρι το δεύτερο κύμα της επιδημίας στο Χιούστον, η μελέτη διαπίστωσε ότι αυτή η μετάλλαξη είχε φτάσει να ανευρίσκεται στο 99,9 τοις εκατό των περιπτώσεων - κυριαρχώντας ουσιαστικά σε αυτή την εστία της νόσου. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα άτομα που είχαν μολυνθεί με το στέλεχος αυτό είχαν υψηλότερο ιικό φορτίο στις ανώτερες αναπνευστικές οδούς τους, έναν παράγοντα που πιθανό να καθιστά το στέλεχος αυτό πιο αποτελεσματικό στην εξάπλωσή του.

Πρόσφατα, η ακόμη μεγαλύτερη μελέτη της εξάπλωσης του κορωνοϊού στο Ηνωμένο Βασίλειο, που βασίστηκε σε περίπου 25.000 γονιδιώματα, βρήκε επίσης στοιχεία ότι αυτή η παραλλαγή του ιού υπερισχύει των ανταγωνιστών της «κατά τρόπο συνεπή με ένα επιλεκτικό πλεονέκτημα».

Γενικά, οι επιστήμονες θα περίμεναν η φυσική επιλογή να ευνοεί τις μεταλλάξεις που βοηθούν τον ιό να εξαπλωθεί πιο αποτελεσματικά - καθώς αυτό του επιτρέπει να δημιουργεί περισσότερα αντίγραφα του εαυτού του - αλλά όχι απαραίτητα αυτά που τον καθιστούν πιο μολυσματικό. Η μελέτη διαπίστωσε 285 ξεχωριστές τοποθεσίες στο γονιδίωμα που αναπτύσσονται μεταλλάξεις που αλλάζουν ένα φυσικό δομικό στοιχείο της πρωτεΐνης-ακίδας, η οποία είναι το πιο σημαντικό μέρος του κορωνοϊού με την έννοια ότι είναι αυτό που του επιτρέπει να μολύνει και να βλάπτει τους ανθρώπους. Σφράντα εννέα από τις αλλαγές σε αυτές τις περιοχές δεν είχαν βρεθεί πριν σε άλλα γονιδιώματα που έχουν αλληλουχηθεί σε όλο τον κόσμο. Η μελέτη χαρακτηρίζει ορισμένες από τις μεταλλάξεις της πρωτεΐνης-ακίδας ως «ανησυχητικές». Αν και η μελέτη δεν παρουσιάζει ισχυρές αποδείξεις ότι συμβαίνει οποιαδήποτε επιπλέον εξέλιξη της πρωτεΐνης-ακίδας, προτείνει ότι αυτές οι επαναλαμβανόμενες μεταλλάξεις παρέχουν μια ένδειξη ότι, καθώς ο ιός αλληλεπιδρά με το σώμα και το ανοσοποιητικό μας σύστημα, μπορεί να μαθαίνει να ξεφεύγει από την επιτήρησή του. Οι πραγματικές μεταλλάξεις στον ιό εμφανίζονται τυχαία, καθώς κάνει λάθη προσπαθώντας να αντιγράψει το γονιδίωμά του μέσα στα κύτταρα μας. Αλλά κάθε νέα περίπτωση λοίμωξης δίνει την ευκαιρία για περισσότερες μεταλλάξεις, οι οποίες με τη σειρά τους αυξάνουν την πιθανότητα μία από αυτές τις μεταλλάξεις να είναι χρήσιμη για τον ιό, όπως φαίνεται να είναι π.χ. η D614G.

Η μελέτη από το Χιούστον, η οποία δεν έχει αξιολογηθεί ακόμα από ανεξάρτητους κριτές, φαίνεται να

είναι η μεγαλύτερη αναφορά γενετικών αλληλουχιών του ιού στις Ηνωμένες Πολιτείες μέχρι στιγμής. Ένας μεγαλύτερος αριθμός γενετικών αλληλουχιών δημοσιεύτηκε νωρίτερα αυτό τον μήνα από επιστήμονες στο Ηνωμένο Βασίλειο. Όπως και η μελέτη από το Χιούστον, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μια μετάλλαξη που αλλάζει τη δομή της «πρωτεΐνης-ακίδας» στην επιφάνεια του ιού μπορεί να οδηγήσει στην υπερβολική εξάπλωση αυτού του συγκεκριμένου στελέχους.

Ιολόγοι που εξετάσαν τα αποτελέσματα της μελέτης, υποστηρίζουν ότι αυτά τα ευρήματα δείχνουν μια ισχυρή πιθανότητα ότι ο ιός, καθώς έχει διασπαρεί μέσω του πληθυσμού, έχει γίνει πιο μεταδοτικός και ότι αυτό μπορεί έχει επιπτώσεις στην ικανότητά μας να τον ελέγξουμε. Όμως, τονίζουν ότι πρόκειται για μια μεμονωμένη μελέτη και τα ευρήματα θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή.

Αυτά τα ευρήματα, από τις δύο μελέτες, μπορεί να έχουν επίσης επιπτώσεις στη διαμόρφωση των εμβολίων, καθώς οι άνθρωποι αποκτούν ανοσία, είτε μέσω πρωτογενούς μόλυνσης είτε μέσω εμβολίου, ο ιός θα μπορούσε να βρίσκεται υπό επιλεκτική πίεση για να αποφύγει την ανθρώπινη ανοσολογική απόκριση. Έτσι, παρόλο που δεν το γνωρίζουμε ακόμη, είναι πιθανό ότι αυτός ο κορωνοϊός, όταν η ανοσία μας σε επίπεδο πληθυσμού γίνει αρκετά υψηλή, να βρει έναν τρόπο να την ξεπεράσει. Εάν αυτό συμβεί, θα βρισκόμασταν σε κατάσταση όμοια με τη γρίπη, δηλαδή θα πρέπει να κυνηγάμε τον ιό και, καθώς μεταλλάσσεται, θα πρέπει να τροποποιούμε τα εμβόλια. Φυσικά απαιτούνται περισσότερες και πιο μακροχρόνιες μελέτες για να φανεί αν οι νέες μεταλλάξεις που εντοπίστηκαν από τους ερευνητές του Χιούστον αλλάζουν την ικανότητα του ιού να ξεφεύγει από το ανοσοποιητικό, να μεταδίδεται πιο εύκολα ή να προκαλεί πιο σοβαρή νόσο. Είναι όμως γεγονός ότι πρέπει να παραμεινουμε σε εγρήγορση και να αυξήσουμε την ικανότητά μας να παρακολουθούμε τον ιό για μεταλλάξεις. Άλλοι ερευνητές, που δεν συμμετείχαν στην έρευνα, δεν έχουν εκπλαγεί από τα αποτελέσματα, καθώς υποστηρίζουν ότι η μελέτη επιβεβαιώνει απλώς αυτό που έχει ήδη περιγραφεί, δηλαδή ότι η συχνότητα του στελέχους D614G αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου. Όσον αφορά στις πολλές άλλες μεταλλάξεις που διαπιστώνει η μελέτη, αναφέρουν ότι απλώς τις περιγράφουν, αλλά δεν γνωρίζουμε εάν κάποια από αυτές έχει κάποια λειτουργική σημασία. Η ερμηνεία του για την εξάπλωση του στελέχους D614G στο Χιούστον και σε άλλες περιοχές, είναι ότι πιθανό αυτό είναι καλύτερα προσαρμοσμένο στην εξάπλωση μεταξύ ανθρώπων, αλλά αναγνωρίζουν ότι η επιστημονική υπόθεση δεν έχει κλείσει. Δεδομένων των αλλαγών που ήδη συμβαίνουν στον γενετικό κώδικα του ιού, ένα βασικό συμπέρασμα είναι ότι χρειάζεται να παρακολουθούμε στενά τον ιό ώστε να μπορέσουμε να προβλέψουμε τι μπορεί να κάνει στη συνέχεια. Αν και ορισμένες μεγάλες μητροπολιτικές περιοχές στις Ηνωμένες Πολιτείες, όπως το Σιάτλ και η Βοστώνη, έχουν επίσης δεδομένα αλληλουχίας από πολλές περιπτώσεις, στις ΗΠΑ ως σύνολο δεν υπάρχουν τέτοια δεδομένα από πολλές περιοχές. Ακόμα και στο Χιούστον, η μελέτη εκτιμά ότι μόνο περίπου το 10% των γνωστων περιπτώσεων κορωνοϊού έχουν αλληλουχηθεί.

\*Η ιατρική βιβλιογραφία και οι βάσεις δεδομένων των Διεθνών Οργανισμών εμπλουτίζονται συστηματικά με πολλά άρθρα σχετικά με τον νέο κορωνοϊό (SARS-CoV-2). Καθηγητές από διάφορες Σχολές και Τμήματα του ΕΚΠΑ πραγματοποιούν περιοδική αποδελτίωση των πιο σημαντικών δημοσιεύσεων και ανακοινώσεων.

