



Ο Σακχαρώδης Διαβήτης ως παράγων κινδύνου στη νόσο COVID-19

ΤΩΝ
ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΚΑΖΑΚΟΥ
ΚΑΙ ΑΣΗΜΙΝΑΣ ΜΗΤΡΑΚΟΥ,
ιστρών της Θεραπευτικής
Κλινικής του ΕΚΠΑ

Γαλλική πολυκεντρική μελέτη που δημοσιεύτηκε πρόσφατα στο περιοδικό της Ευρωπαϊκής Διαιτολογικής Εταιρείας Diabetologia (Wargny M. et al, Diabetologia 2021) επισημαίνει ότι παρόλο που οι μισοί από τους νοσηλεύμενους ασθενείς με COVID-19 και συνυπάρχοντα Σακχαρώδη Διαβήτη παίρνουν εξιτήριο έναν μήνα μετά την εισαγωγή τους, ποσοστό 20% (ένας στους πέντε ασθενείς) καταλήγει στο ίδιο διάστημα. Οι συγγραφείς τον Μάιο του 2020 είχαν δημοσιεύσει τα πρώτα δεδομένα της συγκεκριμένης μελέτης, σύμφωνα με τα οποία 10,6% των ασθενών COVID-19 με διαβήτη τύπου 2 και 5,6% με διαβήτη τύπου 1 κατέληξε σε διάστημα επτά ημερών από την εισαγωγή του. Οι ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Παρασκευή Καζάκου και Ασημίνα Μητράκου συνοψίζουν τα δεδομένα αυτής της μελέτης.

Στην πρόσφατη μελέτη συμπεριελήφθησαν 2.796 ασθενείς με διαβήτη που νοσηλεύτηκαν με COVID-19 σε 68 κέντρα της Γαλλίας κατά τη διάρκεια του πρώτου κύματος της πανδημίας (από 10 Μαρτίου έως 10 Απριλίου 2020). Τα 2/3 ήταν άνδρες με μέση ηλικία 69,7 έτη και Δείκτη Μάζας Σώματος 28,4 kg/m². Επίσης, 44,2% και 38,6% των συμμετεχόντων είχαν μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές, αντίστοιχα. Σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης, μετά από 28 μέρες νοσηλείας, 20,6% των ασθενών κατέληξε, ενώ 50,2% πήρε εξιτήριο με διάμεση διάρκεια νοσηλείας εννιά ημερών. Επίσης, 12,2% των ασθενών παρέμεινε για νοσηλεία και 16,9% διακομίστηκε σε κέντρα αποκατάστασης. Ευνοϊκοί παράγοντες για την έκβαση της νοσηλείας, σύμφωνα με τη μελέτη, ήταν η νεότερη ηλικία, η θεραπευτική αγωγή με μετφορμίνη και η μακρά διάρκεια συμπτωμάτων COVID-19 πριν την εισαγωγή, καθώς συσχετίστηκαν θετικά με την πιθανότητα εξιτηρίου από το νοσοκομείο. Αντίθετα, το ιστορικό μικροαγγειακών επιπλοκών, κυρίως η έκπτωση νεφρικής λειτουργίας και η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, το ιστορικό θεραπείας με αντιπηκτική αγωγή, το ιστορικό δυσλιπιδαιμίας, η δύσπνοια κατά την εισαγωγή και οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (λευκά αιμοσφαίρια, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και σπασμική αμινοτρανσφεράση) συσχετίστηκαν με μειωμένη πιθανότητα εξιτηρίου. Επιπλέον, σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης, οι ασθενείς με ιστορικό

αγωγής με ινσουλίνη (πιθανόν λόγω προχωρημένου διαβήτη) είχαν 44% υψηλότερο κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν ινσουλίνη πριν τη νοσηλεία. Εκτός τούτου, ο βαθμός υπεργλυκαιμίας κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ήταν ισχυρός παράγοντας κινδύνου θανάτου και μειωμένης πιθανότητας εξόδου από το νοσοκομείο, σε αντίθεση με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη που φάνηκε απροσδόκητα να μην επηρεάζει. Η συγκεκριμένη μελέτη προσδιορίζοντας από τη μία πλευρά τους ευνοϊκούς παράγοντες που σχετίζονται με την ομαλή έκβαση και την έξοδο των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 και διαβήτη και από την άλλη πλευρά τους επιβαρυντικούς παράγοντες που σχετίζονται με τον θάνατο, συμβάλλει στη βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση ανάλογα με το προφίλ του κάθε ασθενούς.

Περίπου τα μισά άτομα άνω των 85 ετών αναπτύσσουν αντισώματα μετά την πρώτη δόση του εμβολιασμού

Προκαταρκτικά αποτελέσματα: Ποσοστό άνω του 90% των εμβολιασθέντων με ηλικία 25-67 έτη παράγει εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του ιού SARS-CoV-2 πριν τη δεύτερη δόση του εμβολίου των εταιρειών Pfizer/BioNTech. Το σύνολο σχεδόν των εμβολιασθέντων σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα παράγει πολύ υψηλούς τίτλους προστατευτικών εξουδετερωτικών αντισωμάτων μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου. Σε ηλικίες μεγαλύτερες των 85 ετών το ποσοστό των εμβολιασθέντων που παράγουν εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του ιού SARS-CoV-2 πριν τη δεύτερη δόση του εμβολίου ανέρχεται σε 45%. Η ανοσία που παρέχουν τα εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 και η διάρκειά της αποτελεί σημαντικό ερευνητικό ερώτημα παγκοσμίως. Στη χώρα μας μέχρι στιγμής εμβολιάζονται υγειονομικοί και άτομα άνω των 70 ετών με το εμβόλιο BNT162b2 (ComirnatyTM) των εταιρειών Pfizer/BioNTech, ενώ ξεκίνησαν και εμβολιασμοί με το εμβόλιο της AstraZeneca για ηλικιακές ομάδες 60-64 έτη. Η Θεραπευτική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ διεξάγει μελέτη (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04743388>) της κιντικής των αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 σε εθελοντές που θα λάβουν τα εμβόλια αυτά. Η μελέτη θα εξελιχθεί σε βάθος 18 μηνών προκειμένου να καθορισθεί τόσο ο βαθμός, όσο και η διάρκεια της παρεχόμενης ανοσίας. Στη μελέτη μελετούνται συνδυαστικά η παραγωγή τόσο εξουδετερωτικών αντισωμάτων (πρόκειται για αντισώματα τα οποία «εξουδετερώνουν» τον ιό), όσο επιπλέον και αντισωμάτων έναντι της περιοχής RBD της πρωτεΐνης



ακίδας, μέσω της οποίας ο ιός επιμολύνει τα ανθρώπινα κύτταρα και προκαλεί τη νόσο COVID-19. Ο πληθυσμός της μελέτης περιλαμβάνει αρχικά εθελοντές υγειονομικούς και άτομα άνω των 80 ετών, ενώ στη συνέχεια θα μελετηθούν άτομα 70-79 ετών, καθώς και ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και συμπαγείς όγκους σε διάφορα στάδια της θεραπείας τους. Στο πλαίσιο της μελέτης πέρα από την παραγωγή αντισωμάτων θα καταγραφούν επίσης οι κυτταρικοί υποπληθυσμοί λεμφοκυττάρων, ώστε να μελετηθεί η διατήρηση των κυττάρων μνήμης (κυτταρική ανοσία) έναντι του ιού σε βάθος χρόνου, καθώς και κυτταροκίνες φλεγμονής. Οι μετρήσεις των αντισωμάτων γίνονται με εμπορικά διαθέσιμες τεχνολογίες που έχουν εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ. Η έρευνα αυτή υποστηρίζεται μερικώς από τη ΣΥΝ-ΕΝΩΣΙΣ και την AEGEAS. Η μελέτη ξεκίνησε με τους υγειονομικούς (25-67 ετών) και τα μέλη της κοινότητας άνω των 80 ετών που εμβολιάζονται στο ΓΝΑ «Αλεξάνδρα». Οι κύριοι ερευνητές της μελέτης Θάνος Δημόπουλος (πρύτανης του ΕΚΠΑ) και Ευάγγελος Τέρπος (καθηγητής Αιματολογίας του ΕΚΠΑ) συνοψίζουν τα προκαταρκτικά αποτελέσματα ανά ηλικιακή ομάδα. Στη μελέτη μέχρι τώρα έχουν ενταχθεί 361 υγιείς δότες (με ηλικιακή διαστρωμάτωση) ως εξής: 249 υγειονομικοί ηλικίας 25-67 ετών και 112 άτομα άνω των 80 ετών. Από αυτούς βρέθηκαν ~9% θετικοί σε εξουδετερωτικά αντισώματα (δηλαδή είχαν προηγούμενα εκτεθεί στον ιό) ήδη κατά την ημέρα του πρώτου εμβολιασμού. Από τους υγειονομικούς, οι οποίοι ήταν αρνητικοί σε αντισώματα με την ένταξή τους στη μελέτη, πάνω από 90% ανέπτυξαν εξουδετερωτικά αντισώματα την ημέρα 22, δηλαδή πριν τη δεύτερη δόση του

εμβολίου. Δύο εβδομάδες μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου όλοι οι εθελοντές υγειονομικοί (έχουν μέχρι τώρα μετρηθεί 239 άτομα) βρέθηκαν να είναι θετικοί με πολύ υψηλούς τίτλους εξουδετερωτικών αντισωμάτων που υπερβαίνουν κατά πολύ (πλην ενός) το όριο του ποσοστού 50% που σύμφωνα με τις δημοσιευμένες μελέτες του εμβολίου BNT162b2, δεικνύει υψηλή προστασία έναντι του ιού SARS-CoV-2. Συγκεκριμένα, η συντριπτική πλειοψηφία των εμβολιασθέντων αυτής της ηλικιακής ομάδας είχαν τίτλους εξουδετερωτικών αντισωμάτων άνω του 90%. Παρόμοια ευρήματα δείχνουν και οι συνδυαστικές μελέτες για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι της RBD περιοχής της πρωτεΐνης ακίδας του ιού. Όσον αφορά στους εμβολιασθέντες στην ηλικιακή ομάδα άνω των 85 ετών, τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της υπό εξέλιξη μελέτης σε 50 άτομα, δείχνουν ότι το ποσοστό των εμβολιασθέντων που παράγουν εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του ιού SARS-CoV-2 πριν τη δεύτερη δόση του εμβολίου (δηλαδή την ημέρα 22), ανέρχεται σε 45%. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά όσον αφορά στην ανάπτυξη ανοσίας, ακόμη και στην ηλικιακή ομάδα άνω των 85 ετών. Παράλληλα όμως υποδεικνύουν ότι:

-Τα άτομα όλων των ηλικιών, αλλά κυρίως η ηλικιακή ομάδα άνω των 85 ετών θα πρέπει να συνεχίσει τα μέτρα προστασίας έναντι του κορωνοϊού, σύμφωνα με τις οδηγίες του υπουργείου Υγείας και του ΕΟΔΥ μέχρι να λάβουν, σύμφωνα με τα προγραμματισμένα ραντεβού και τη δεύτερη του εμβολίου. Δηλαδή, ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων ηλικίας άνω των 85 ετών δεν προστατεύονται ικανοποιητικά μόνο με την πρώτη δόση του εμβολίου.

-Η δεύτερη δόση του εμβολίου είναι απαραίτητη για όλες τις ηλικιακές ομάδες, αλλά κυρίως για τους πιο ηλικιωμένους συμπαλίτες μας. Οι μετρήσεις των αντισωμάτων γίνονται στα εργαστήρια του Τμήματος Βιολογίας του ΕΚΠΑ (υπεύθυνος καθηγητής Ιωάννης Τρουγκάκος) και του Τμήματος Βιοχημείας του Νοσοκομείου Παιδών «Αγία Σοφία» (υπεύθυνος διευθυντής Ιωάννης Παπασωτηρίου). Οι μετρήσεις των υποπληθυσμών των T- και B-λεμφοκυττάρων θα γίνουν στο εργαστήριο Κυτταρομετρίας Ροής του Τμήματος Βιολογίας του ΕΚΠΑ (υπεύθυνη καθηγήτρια Ουρανία Τσιτσιλώνη) και στο εργαστήριο της Θεραπευτικής Κλινικής του ΕΚΠΑ (υπεύθυνος καθηγητής Ευάγγελος Τέρπος). Η μέτρηση των κυτταροκινών θα γίνει στο Εθνικό Ίδρυμα Μελέτης Καρκίνου, Τμήμα Ανθρωπίνων Πετρωίων (National Cancer Institute, Human Retrovirus Section) των ΗΠΑ (υπεύθυνος καθηγητής Γιώργος Παυλάκης).