

# Cukrzyca i COVID-19

prof. dr. hab. n. med. Władysław Grzeszczak



**CHOROBY CYWILIZACYJNE  
w PRAKTYCE LEKARSKIEJ**

**KARDIOLOGIA & DIABETOLOGIA**

1 RAZ W TYGODNIU  
**OZEMPIC**<sup>®</sup>  
semaglutyd

**RYZODEG**<sup>®</sup>

70% insuliny degludec i 30% insuliny aspart

**VICTOZA**<sup>®</sup>  
liraglutyd

**TRESIBA**<sup>®</sup>  
insulina degludec



**Fiasp**<sup>®</sup>  
szybkodziałająca insulina aspart

**NovoMix**<sup>®</sup>  
(dwufazowa insulina aspart)

**NovoRapid**<sup>®</sup>  
(insulina aspart)

**Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.**

Krakowiaków 46, 02-255 Warszawa

tel.: +48 22 444 49 00, faks: +48 22 444 49 01

informacja@novonordisk.com

[www.novonordisk.pl](http://www.novonordisk.pl)

2020 © Novo Nordisk A/S



razem  
zmieniamy  
cukrzycę

# Cukrzyca i COVID-19

prof. dr. hab. n. med. Władysław Grzeszczak



pod patronatem czasopisma

**CHOROBY CYWILIZACYJNE  
w PRAKTYCE LEKARSKIEJ**

**KARDIOLOGIA & DIABETOLOGIA**

# Czas ma znaczenie



R/Z/L/052020

Cynk wspiera:



układ  
odpornościowy\*



czynność  
tarczycy\*



działanie  
insuliny\*

[www.zinkorot.pl](http://www.zinkorot.pl)



LEK  
bez recepty  
NOWOŚĆ



\* ChPL Zinkorot

**Nazwa produktu leczniczego:** Zinkorot, 25 mg Zn<sup>2+</sup>, tabletki. **Skład jakościowy i ilościowy:** 1 tabletkę zawiera 25 mg cynku (Zn<sup>2+</sup>) w postaci cynku orotonianu dwuwodnego (*Zinci orotatis dihydricus*). **Postać farmaceutyczna:** Tabletkę, biała płaska tabletkę z zaokrąglonymi krawędziami i linią podziału po jednej stronie. **Wskazania do stosowania:** Leczenie niedoboru cynku, jeśli nie da się go wyrównać zwykłym odżywianiem. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dorośli i młodzież (12-17 lat): zalecana dawka wynosi 12,5 do 25 mg cynku (= ½-1 tabletkę produktu leczniczego Zinkorot) na dobę. Dzieci w wieku 6-11 lat: zalecana dawka wynosi 12,5 mg cynku (= ½ tabletkę produktu leczniczego Zinkorot) na dobę. Dzieci poniżej 6 lat nie powinny przyjmować produktu leczniczego Zinkorot. Dla tej grupy pacjentów bardziej właściwe może być podawanie leku w innych postaciach farmaceutycznych. Sposób podawania: tabletkę należy popijać dużą ilością płynu (np. szklanką wody). **Przyjmować bezpośrednio przed ani po posiłku.** **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Przy dłuższym stosowaniu należy wykonywać diagnostyczne badania laboratoryjne w celu monitorowania stężenia miedzi. **Działania niepożądane:** Bardzo rzadko: na początku leczenia sole cynku mogą powodować bóle brzucha, nudności, niestrawność i biegunkę. Te dolegliwości występują częściej, gdy cynk jest przyjmowany na pusty żołądek, niż gdy jest przyjmowany przy posiłkach. Po odstawieniu tabletek objawy szybko ustępują. Długotrwałe stosowanie cynku w wysokich dawkach może prowadzić do niedoboru miedzi. **Przedawkowanie:** Przedawkowanie występuje jedynie po przyjęciu dawki wielokrotnie wyższej niż dawka terapeutyczna produktu leczniczego Zinkorot. Najczęstsze objawy ostrej toksyczności cynku to zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Objawy ostrego zatrucia solami cynku obejmują: metaliczny posmak na języku, bóle brzucha, nudności i wymioty. Inne zgłaszane działania niepożądane: ospałość, ból głowy, niedokrwistość i zawroty głowy. Nie jest znane swoiste antidotum. Zaleca się leczenie objawowe. **Podmiot odpowiedzialny:** Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Calwer Strasse 7, 71034 Böblingen, Niemcy. Pełna informacja o leku dostępna na życzenie. **Informacja medyczna:** Woerwag Pharma Polska Sp. z o.o. ul. Dziekońskiego 1, 00-728 Warszawa, tel. 22 863 72 81, fax 22 877 13 70. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 20762, wydane przez Ministra Zdrowia. **Kategoria dostępności:** Lek wydawany bez recepty.





1. Wstęp	4
2. Cukrzyca – problem indywidualny i społeczny	10
3. Dlaczego u chorych na cukrzycę ryzyko występowania zakażeń jest większe	12
4. Wirusy – budowa i działanie	17
5. Wirus COVID-19 – budowa, działanie, czym się różni od innych wirusów	19
6. Obrona naszego organizmu przed zakażeniem COVID-19	24
7. Obraz kliniczny COVID-19	26
8. Cukrzyca jako czynnik ryzyka rozwoju COVID-19	28
9. Rokowanie u chorych na cukrzycę cierpiących na COVID-19	31
10. Znaczenie kontroli glikemii u osób z zakażeniem COVID-19 i cukrzycą	33
11. Co z leczeniem przeciwcukrzycowym u chorych na cukrzycę cierpiących z powodu COVID-19	36
12. Wpływ stosowanego leczenia immunosupresyjnego stosowanego w przebiegu różnych chorób na przebieg i rokowanie u chorych na cukrzycę i cierpiących na COVID-19	41
13. Zapobieganie u chorych na cukrzycę zachorowaniu na COVID-19	44
14. Leczenie zakażenia wirusem SARS-CoV-2	49
15. Nowe informacje na temat SARS-CoV-2 oraz diagnostyki i leczenia COVID-19	53
16. Podsumowanie	55
17. Piśmiennictwo	58

# 1. Wstęp

**E**pidemia zakaźnej choroby COVID-19 wywoływanej przez koronawirusa SARS-CoV-2 rozpoczęła się w grudniu 2019 r. w mieście Wuhan w prowincji Hubei w środkowych Chinach. Pierwsze przypadki nowej choroby wywołującej zapalenie płuc odnotowano w połowie grudnia 2019 r. wśród mieszkańców związanych z rynkiem zwierząt i owoców morza w Wuhan. Następnie chińscy naukowcy zidentyfikowali nowego koronawirusa, który okazał się podobny pod względem sekwencji genetycznej do wirusa SARS wywołującego ciężki ostry zespół oddechowy (SARS). Wirus ten najprawdopodobniej pochodził od zwierzęcia sprzedawanego na lokalnym rynku spożywczym, tak zwanym mokrym targu. 11 marca 2020 r. epidemia została uznana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) za pandemię.

Do 17 maja 2020 roku odnotowano na świecie (w 211 państwach) 4 753 789 zachorowań na COVID-19. Spośród osób cierpiących na COVID-19 61,8% to mężczyźni i 38,2% to kobiety. Do chwili obecnej z powodu COVID-19 zmarło 313 891, a 1 833 012 osób zostało wyleczonych. W Polsce do 17 maja 2020 roku odnotowano 18 529 zachorowań na COVID-19, 925 zmarło, a 7451 osób zostało wyleczonych. Ryzyko zgonu u chorych cierpiących z powodu COVID-19 wynosiło wg ostatnich danych WHO 3,4% (ryzyko zgonu chorujących na SARS wynosiło 9,6%, na MERS – 34%, a na grypę – 0,02%). Ryzyko zgonu u mężczyzn wynosiło 4,7%, zaś u kobiet – 2,8%. Ryzyko zgonu było zależne od wieku chorych. U chorych cierpiących z powodu COVID-19 w wieku < 50 lat ryzyko wynosiło < 0,4%, zaś w wieku > 80 lat – 14,8%.

W okresie od grudnia 2019 r. do stycznia 2020 r. zachorowania pojawiały się głównie w mieście Wuhan w środkowych Chinach, ale już w połowie stycznia wirus rozprzestrzenił się w całym Chinach. W drugiej połowie lutego ogniska zakażeń z setkami chorych wybuchły w Korei Południowej, we Włoszech oraz w Iranie. Od 4 marca 2020 r. notowane są zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w Polsce. 13 marca 2020 r. WHO podała, że epicentrum pandemii koronawirusa stała się Europa. Chorzy zarejestrowani zostali na wszystkich kontynentach, z wyjątkiem Antarktydy.

# GENSULIN<sup>®</sup>

## Optymalna oferta

insulin ludzkich



**GensuPen2**  
AUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ  
DO INSULINY GENSULIN<sup>®</sup>



**BIOTON**

**Zaufanie i doświadczenie**

GEN.003.01

W skali międzynarodowej podjęte zostały działania w celu zapobieżenia rozprzestrzenianiu się wirusa. Ograniczono podróże, wprowadzono kwarantanny i godziny policyjne, odroczone lub odwołano szereg wydarzeń sportowych, naukowych, religijnych i kulturalnych.

Wirus zazwyczaj rozprzestrzenia się drogą kropelkową, przenosząc się z jednej osoby na drugą poprzez kropelki oddechowe wydzielane podczas np. kaszlu i kichania. Może jednak szerzyć się również poprzez dotykanie zanieczyszczonych powierzchni, a następnie dotykanie twarzy. Wirusa mogą rozprzestrzeniać osoby zakażone, zanim jeszcze pojawią się u nich objawy choroby. Najbardziej zakaźne są osoby, u których pojawiły się objawy choroby.

Okres inkubacji, czyli okres między ekspozycją organizmu na wirusa a początkiem objawów, wynosi zwykle około pięciu dni, ale może wynosić od dwóch do czternastu dni. Typowymi objawami chorobowymi są: gorączka, kaszel i duszność. W przebiegu choroby może dochodzić do powikłań, w tym do zapalenia płuc i zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Osobami szczególnie narażonymi na ciężki przebieg choroby są osoby starsze, osoby z chorobami układu krążenia, chorobami płuc oraz cukrzycą.

Szczepionka ani skuteczne leki przeciwwirusowe nie są dostępne, choć szereg instytucji w wielu krajach wdrożyło prace nad ich opracowaniem. Stosowana terapia polega na leczeniu objawowym i terapii wspomagającej (niewydolność oddechowa). Zalecanymi środkami zapobiegającymi rozprzestrzenianiu się wirusa są: mycie rąk, zakrywanie ust podczas kaszlu, utrzymywanie dystansu od innych ludzi, ograniczenie bezpośrednich kontaktów oraz monitorowanie i izolacja osób podejrzanych o zakażenie.

Istotne dla rozpoznania skali i możliwości kontroli nad pandemią jest prowadzenie testów na obecność koronawirusa. Z brakami w dostępności tego rodzaju testów mierzy się szereg państw.

Pojawienie się ognisk choroby z setkami chorych poza Chinami, w tym w Europie, spowodowało 24 lutego 2020 r. znaczące spadki na giełdach całego świata, rekordowe w skali kilku lat. W ciągu pierwszych dziewięciu dni marca 2020 r. akcje notowane na giełdach całego świata straciły na wartości 9 bilionów dolarów amerykańskich.

Jak pokazują już wstępne dostępne wyniki badań, choroba COVID-19 wywoływana przez koronawirusa SARS-CoV-2 jest szczególnie niebezpieczna



dla osób starszych oraz osób z chorobami współistniejącymi. Ryzyko zgonu wśród osób ze współistniejącymi chorobami układu krążenia wynosi 13,2%, z cukrzycą – 9,2%, z chorobami układu oddechowego – 8,6%, z nadciśnieniem – 8,4%, z nowotworami – 7,6%.

W przygotowanym opracowaniu skupię się na przedstawieniu problemu, jakim jest zakażenie wirusem SARS-CoV-2 u chorych na cukrzycę. Jak już powiedziano, ryzyko niepomyślnego przebiegu COVID-19 u chorych na cukrzycę jest blisko 3 razy większe niż w całej populacji (odpowiednio 9,2% i 3,4%).

**GENSULIN<sup>®</sup> N 100** j.m./ml zawieszina do wstrzykiwań **Skład:** 1 ml zawiesiny zawiera 100 j.m. insuliny ludzkiej (*Insulinum humanum*) izofanowej, otrzymanej metodą rekombinacji DNA *E. coli*. Wkład do wstrzykiwacza zawiera 3 ml zawiesiny, co odpowiada 300 j.m. insuliny izofanowej. **Wskazania:** Leczenie pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny w celu utrzymania prawidłowego metabolizmu glukozy. Cukrzyca u kobiet w ciąży. **Dawkowanie** ustala lekarz zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta na insulinę. W cukrzycy typu 2 średnia dawka początkowa wynosi 0,2 j.m./kg masy ciała. GENSULIN<sup>®</sup> N można stosować w intensywnej insulinoterapii jako insulinę zapewniającą wydzielenie podstawowe insuliny. GENSULIN<sup>®</sup> N można stosować w inicjalizacji insulinoterapii w cukrzycy typu 2. Najczęstszym algorytmem jest jedno wstrzyknięcie na dobę w godzinach wieczornych. Podanie podskórne należy wykonać w okolicę brzucha, pośladki, udo lub górną część ramienia. Należy zmieniać miejsca iniekcji, aby uniknąć zgrubień. Należy wykonywać wstrzyknięcia w różne miejsca w obszarze jednego regionu anatomicznego tak, aby to samo miejsce nie było wykorzystywane częściej niż około raz w miesiącu. Należy zwrócić uwagę, aby w trakcie podawania nie wprowadzić igły do naczyń krwionośnych. Po wstrzyknięciu nie należy masować miejsca iniekcji. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji. GENSULIN<sup>®</sup> N może być stosowany w leczeniu skojarzonym z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi np.: metforminą lub glimepirydem. **Sposób podawania:** *Przygotowanie:* Bezpośrednio przed użyciem należy obrócić między dłońmi 10 razy, a następnie 10 razy odwrócić o 180° w celu uzyskania jednorodnie mętnego lub mlecznego wyglądu zawiesiny. Jeżeli tak się nie stanie, należy powtarzać opisane czynności aż do wymieszania się składników. Wkłady zawierają małe szklany koralek, który pomaga wymieszać składniki. Nie potrząsać, ponieważ może to spowodować powstanie piany utrudniającej poprawne odmierzenie dawki. Należy często kontrolować wygląd insuliny we wkładzie. Nie stosować, jeżeli wewnątrz są widoczne grudki lub białe cząsteczki przylegające do dna lub ścianek, a szkło ma matowy wygląd. Każde opakowanie zawiera ulotkę z instrukcją dotyczącą sposobu wykonania iniekcji. *Podawanie:* Wkłady są przeznaczone do stosowania ze wstrzykiwaczem oznaczonym znakiem CE, zgodnie z instrukcją jego wytwórcy. *Przygotowanie dawki:* Należy przestrzegać zaleceń wytwórcy dotyczących umieszczenia wkładu we wstrzykiwacz, zakładania igły i wstrzykiwania insuliny, podanych w instrukcji dołączonej do opakowania wstrzykiwacza. *Wstrzykiwanie dawki:* Należy wstrzyknąć dawkę insuliny zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki diabetologicznej. **Przeciwwskazania:** Hipoglikemia. Nadwrażliwość na insulinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, chyba, że jest to częścią programu odczulania. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Zmianę typu lub marki stosowanej u pacjenta insuliny należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (producenta), typu (rozpuszczalna, izofanowa, mieszanka), pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody produkcji (rekombinacja DNA lub insulina zwierzęca) może spowodować konieczność modyfikacji dawki. W przypadku zmiany z insuliny zwierzęcej na ludzką, u niektórych pacjentów może być konieczna zmiana dawki. Jeżeli konieczna jest zmiana dawki, powinna ona nastąpić przy podaniu pierwszej dawki nowej insuliny lub w czasie pierwszych kilku tygodni lub miesięcy jej stosowania. U niektórych pacjentów, po zmianie insuliny zwierzęcej na ludzką, wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii mogą być mniej wyraźnie zaznaczone lub zupełnie różne od tych występujących podczas stosowania insuliny zwierzęcej. W przypadku uzyskania lepszej kontroli glikemii (np. przez zastosowanie intensywnej insulinoterapii) objawy ostrzegawcze hipoglikemii mogą być mniej wyraźne lub wcale się nie pojawić. Należy poinformować o tym pacjentów. Inne sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii to: długotrwała cukrzyca, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie niektórych leków, np.  $\beta$ -adrenolityków. Niewyrownana hipoglikemia lub hiperglikemia może prowadzić do utraty przytomności, śpiączki lub zgonu. Stosowanie nieodpowiednich dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza w przypadku cukrzycy insulinozależnej, może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy ketonowej – stanów potencjalnie śmiertelnych. Stosowanie ludzkiej insuliny może spowodować wytworzenie przeciwciał, jednak ich miano jest niższe niż w przypadku stosowania oczyszczonej insuliny zwierzęcej. Zapotrzebowanie na insulinę może ulec znacznej zmianie w przypadku chorób trzustki, nadnerczy, przysadki mózgowej, tarczycy, zaburzeń czynności nerek lub wątroby. Zapotrzebowanie na insulinę może być zwiększone podczas chorób z wysoką gorączką, ciężkiego zakażenia, chorób i zaburzeń czynności przewodu pokarmowego przebiegających z nudnościami, wymiotami, biegunką, powolnym opróżnianiem żołądka oraz z zaburzeniami wchłaniania, jak również w przypadku zaburzeń emocjonalnych. Modyfikacja dawki może być również konieczna w przypadku zmiany aktywności fizycznej lub sposobu odżywiania. Osoby zamierzające przekroczyć przynajmniej dwie strefy czasowe powinny skonsultować się z lekarzem w celu zmiany schematu podawania insuliny. W czasie podróży lotniczej insuliny przechowywać w bagażu podręcznym, a nie w luku bagażowym (nie może ulec zamrożeniu). Podczas długotrwałego leczenia może rozwinąć się oporność na insulinę. W razie wystąpienia insulinooporności należy zastosować większe dawki insuliny. **Jednoczesne stosowanie z pioglitazonem:** Zgłaszano przypadki niewydolności serca w czasie jednoczesnego stosowania insuliny i pioglitazonu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niewydolności serca. Należy o tym pamiętać przed zastosowaniem leczenia skojarzonego z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Należy odstawić pioglitazon w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności serca. **Działania niepożądane:** Podczas stosowania insuliny u pacjentów chorych na cukrzycę najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności, a w skrajnych przypadkach do śmierci. Częstość występowania hipoglikemii nie jest przedstawiana, ponieważ hipoglikemia jest zarówno skutkiem podania dawki insuliny jak również innych czynników, np. stosowanej diety i poziomu aktywności fizycznej. Miejsca reakcja alergiczna jest częstym (1/100 do <1/100) działaniem niepożądanym. W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić rumień, obrzęk i swędzenie. Objawy te zwykle przemijają w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W niektórych przypadkach objawy miejscowe mogą być spowodowane innymi czynnikami niż insulina, np. substancjami drażniącymi występującymi w środkach do odkażania skóry lub stosowaniem złej techniki iniekcji. Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe, będące objawami uogólnionej nadwrażliwości na insulinę występują bardzo rzadko (<1/10 000), ale są potencjalnie bardziej niebezpieczne. Do objawów tych należą: wysypka na całym ciele, duszność, świszczący oddech, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszone tętno i pocenie. W ciężkich przypadkach objawy uogólnionej alergii mogą stanowić zagrożenie życia. Nieliczne przypadki ciężkiej alergii wymagają natychmiastowego leczenia. Może być konieczna zmiana insuliny lub odczulanie. Niezbędnie często (1/1 000 do <1/100) w miejscu iniekcji występuje lipodystrofia. Po wprowadzeniu insuliny do obrotu zgłaszano także: obrzęki, szczególnie w przypadku gdy wcześniej obserwowana niewystarczająca kontrola metaboliczna ulega poprawie w wyniku intensywnej insulinoterapii; przyniesienie masy ciała; reakcje w miejscu wstrzyknięcia: przebarwienie, krwawienie, stwardnienie, guzek lub naciek, ból, wysypka, pokrzywka lub krosty; świąd, w tym świąd uogólniony; zawroty głowy. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa; Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl). Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** BIOTON S.A. ul. Starosłomska 5, 02-516 Warszawa **Pozwolenie nr** 8524 wydane na podstawie Decyzji Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp. **Cena urzędowa detaliczna** (wielkość opakowania 5 wkładów): 97,62 zł, odpłatność dla pacjenta: 4,00 zł. Bezpłatny dla seniorów 75+. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. Na podstawie CHPL z dnia 30.07.2018 r.

**GENSULIN R 100** j.m./ml roztwór do wstrzykiwań; **Skład:** 1 ml roztworu zawiera 100 j.m. insuliny ludzkiej (*Insulinum humanum*) rozpuszczalnej, otrzymanej metodą rekombinacji DNA *E. coli*. Wkład do wstrzykiwacza zawiera 3 ml roztworu, co odpowiada 300 j.m. insuliny rozpuszczalnej. **Wskazania:** Leczenie pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny w celu utrzymania prawidłowego metabolizmu glukozy. Cukrzyca u kobiet w ciąży. **Dawkowanie** ustala lekarz zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta na insulinę. W cukrzycy typu 2 średnia dawka początkowa wynosi 0,2 j.m./kg masy ciała. GENSULIN<sup>®</sup> R można stosować w intensywnej insulinoterapii jako insulinę doposiłkową, prandialną. Należy zwrócić uwagę, aby w trakcie podawania nie wprowadzić igły do naczyń krwionośnych. Po wstrzyknięciu nie należy masować miejsca iniekcji. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji. GENSULIN<sup>®</sup> R należy podawać w ciągu 15 min przed posiłkiem. GENSULIN<sup>®</sup> R może być stosowany w leczeniu skojarzonym z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi np.: metforminą lub glimepirydem. **Sposób podawania:** *Przygotowanie:* Wkład nie wymaga mieszania roztworu przed użyciem. Produkt można stosować tylko, jeżeli jest przezroczysty, bezbarwny, nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i wygląda jak woda. Każde opakowanie zawiera ulotkę z instrukcją dotyczącą sposobu wykonania iniekcji. *Podawanie:* Wkłady są przeznaczone do stosowania ze wstrzykiwaczem oznaczonym znakiem CE, zgodnie z instrukcją jego wytwórcy. *Przygotowanie dawki:* Należy przestrzegać zaleceń wytwórcy dotyczących umieszczenia wkładu we wstrzykiwacz, zakładania igły i wstrzykiwania insuliny, podanych w instrukcji dołączonej do opakowania wstrzykiwacza. *Wstrzykiwanie dawki:* Należy wstrzyknąć dawkę insuliny zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki diabetologicznej. **Przeciwwskazania:** Hipoglikemia. Nadwrażliwość na insulinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, chyba, że jest to częścią programu odczulania. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Zmianę typu lub marki stosowanej u pacjenta insuliny należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (producenta), typu (rozpuszczalna, izofanowa, mieszanka), pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody produkcji (rekombinacja DNA lub insulina zwierzęca) może spowodować konieczność modyfikacji dawki. W przypadku zmiany z insuliny zwierzęcej na ludzką, u niektórych pacjentów może być konieczna zmiana dawki. Jeżeli konieczna jest zmiana dawki powinna ona nastąpić przy podaniu pierwszej dawki nowej insuliny lub w czasie pierwszych kilku tygodni lub miesięcy jej stosowania. U niektórych pacjentów, po zmianie z insuliny zwierzęcej na ludzką, wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii mogą być mniej wyraźnie zaznaczone lub zupełnie różne od tych występujących podczas stosowania insuliny zwierzęcej. W przypadku uzyskania lepszej kontroli glikemii (np. przez zastosowanie intensywnej insulinoterapii) objawy ostrzegawcze hipoglikemii mogą być mniej wyraźne lub wcale się nie pojawić. Należy poinformować o tym pacjentów. Inne sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii to: długotrwała cukrzyca, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie niektórych leków, np.  $\beta$ -adrenolityków. Niewyrownana hipoglikemia lub hiperglikemia może prowadzić do utraty przytomności, śpiączki lub zgonu. Stosowanie nieodpowiednich dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza w przypadku cukrzycy insulinozależnej, może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy ketonowej – stanów potencjalnie śmiertelnych. Stosowanie ludzkiej insuliny może spowodować wytworzenie przeciwciał, jednak ich miano jest niższe niż w przypadku stosowania oczyszczonej insuliny zwierzęcej. Zapotrzebowanie na insulinę może ulec znacznej zmianie w przypadku chorób trzustki, nadnerczy, przysadki mózgowej, tarczycy, zaburzeń czynności nerek lub wątroby. Zapotrzebowanie na insulinę może być zwiększone podczas chorób z wysoką gorączką, ciężkiego zakażenia, chorób i zaburzeń czynności przewodu pokarmowego przebiegających z nudnościami, wymiotami, biegunką, powolnym opróżnianiem żołądka oraz z zaburzeniami wchłaniania, jak również w przypadku zaburzeń emocjonalnych. Modyfikacja dawki może być również konieczna w przypadku zmiany aktywności fizycznej lub sposobu odżywiania. Osoby zamierzające przekroczyć przynajmniej dwie strefy czasowe powinny skonsultować się z lekarzem w celu zmiany schematu podawania insuliny. W czasie podróży

lotniczej należy insulinę przechowywać w bagażu podręcznym, a nie w luku bagażowym (nie może ulec zamrożeniu). Podczas długotrwałego leczenia może rozwinąć się oporność na insulinę. W razie wystąpienia insulinooporności należy zastosować większe dawki insuliny. **Jednoczesne stosowanie z pioglitazonem:** Zgłaszano przypadki niewydolności serca w czasie jednoczesnego stosowania insuliny i pioglitazonu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niewydolności serca. Należy o tym pamiętać przed zastosowaniem leczenia skojarzonego z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Należy odstawić pioglitazon w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności serca. **Działania niepożądane:** Podczas stosowania insuliny u pacjentów chorych na cukrzycę najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności, a w skrajnych przypadkach do śmierci. Częstość występowania hipoglikemii nie jest przedstawiana, ponieważ hipoglikemia jest zarówno skutkiem podania dawki insuliny jak również innych czynników, np. stosowanej diety i poziomu aktywności fizycznej. Miejscowa reakcja alergiczna jest częstym (1/100 do <1/10) działaniem niepożądanym. W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić rumień, obrzęk i swędzenie. Objawy te zwykle przemijają w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W niektórych przypadkach objawy miejscowe mogą być spowodowane innymi czynnikami niż insulina, np. substancjami drażniącymi występującymi w środkach do odkażania skóry lub stosowaniem złej techniki iniekcji. Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe, będące objawami uogólnionej nadwrażliwości na insulinę występują bardzo rzadko (<1/10 000), ale są potencjalnie bardziej niebezpieczne. Do objawów tych należą: wysypka na całym ciele, duszność, świszczący oddech, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszone tętno i pocenie. W ciężkich przypadkach objawy uogólnionej alergii mogą stanowić zagrożenie życia. Nieliczne przypadki ciężkiej alergii wymagają natychmiastowego leczenia. Może być konieczna zmiana insuliny lub oddzielanie. Niezbyt często (1/1 000 do <1/100) w miejscu iniekcji występuje lipodystrofia. Po wprowadzeniu insuliny do obrotu zgłaszano także: obrzęki, szczególnie w przypadku gdy wcześniej obserwowana niestwierdzająca kontrola metaboliczna uległa poprawie w wyniku intensywnej insulinoterapii; przrost masy ciała; reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak: przebarwienie, krwawienie, guzek lub naciek, ból, wysypka, pokrzywka lub krosty; świąd, w tym świąd uogólniony; zawroty głowy. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa; Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: [ndi@urpl.gov.pl](mailto:ndi@urpl.gov.pl) Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** BIOTON S.A. ul. Starościeńska 5, 02-516 Warszawa. **Pozwolenie nr** 8521 wydane na podstawie Decyzji Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp. **Cena urzędowa detaliczna** (wielkość opakowania 5 wkładów): 97,62 zł, odpłatność dla pacjenta: 4,00 zł. Bezpłatny dla seniorów 75+. **Obwieszczenie Ministra Zdrowia** z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. Na podstawie ChPL z dnia 30.07.2018 r.

**GENSULIN M30 (30/70)** 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań; **Skład:** 1 ml zawiesiny zawiera 100 j.m. ludzkiej insuliny (*Insulina humanum*) dwufazowej otrzymanej metodą rekombinacji DNA E. coli. Wkład do wstrzykiwacza zawiera 3 ml zawiesiny, co odpowiada 300 j.m. insuliny dwufazowej w proporcjach 30% insuliny rozpuszczalnej i 70% insuliny izofanowej. **Wskazania:** Leczenie pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny w celu utrzymania prawidłowego metabolizmu glukozy. Cukrzyca u kobiet w ciąży. **Dawkowanie** ustala lekarz zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta na insulinę. W cukrzycę typu 2 średnia dawka początkowa wynosi 0,2 j.m./kg masy ciała. Można stosować w klasycznej insulinoterapii. Najczęściej algorytm jest 1, 2 lub 3 wstrzyknięcia na dobę. Podanie podskórne należy wykonać w okolicę brzucha, pośladki, udo lub górną część ramienia. Należy zmieniać miejsca iniekcji, aby uniknąć zgrubień. Należy wykonywać wstrzyknięcia w różne miejsca w obszarze jednego regionu anatomicznego tak, aby to samo miejsce nie było wykorzystywane częściej niż około raz w miesiącu. Należy zwrócić uwagę, aby w trakcie podawania nie wprowadzić igły do naczynia krwionośnego. Po wstrzyknięciu nie należy masować miejsca iniekcji. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji. Schemat leczenia powinien być dostosowany do indywidualnych potrzeb metabolicznych. GENSULIN M30 należy podawać w ciągu 15 min przed posiłkiem. GENSULIN M30 może być stosowany w leczeniu skojarzonym z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi np.: metforminą lub glibepridem. **Sposób podawania: Przygotowanie:** Bezpośrednio przed użyciem wkładu należy obrócić między dłońmi 10 razy, a następnie 10 razy odwrócić o 180° w celu uzyskania jednorodnego mętnego lub mlecznego wyglądu zawiesiny. Jeżeli tak się nie stanie, należy powtarzać opisane czynności aż do wymieszania się składników. Wkłady zawierają mały szklany koralik, który pomaga wymieszać składniki. Nie potrząsać, ponieważ może to spowodować powstanie piany utrudniającej poprawne odmierzenie dawki. Należy często kontrolować wygląd insuliny we wkładzie. Nie stosować, jeżeli wewnątrz są widoczne grudki lub białe cząsteczki przylegające do dna lub ścianek, a szkło ma matowy wygląd. Każde opakowanie zawiera ulotkę z instrukcją dotyczącą sposobu wykonania iniekcji. **Podawanie:** Wkłady są przeznaczone do stosowania ze wstrzykiwaczem oznaczonym znakiem CE, zgodnie z instrukcją jego wytwórcy. **Przygotowanie dawki:** Alternatywnie możliwe jest podanie odpowiednich dawek GENSULIN R i GENSULIN N w osobnych wstrzykiwaczach. Należy przestrzegać zaleceń wytwórcy dotyczących umieszczenia wkładu we wstrzykiwacz, zakładania igły i wstrzykiwania insuliny, podanych w instrukcji dołączonej do opakowania wstrzykiwacza. **Wstrzykiwanie dawki:** Należy wstrzyknąć dawkę insuliny zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki diabetologicznej. **Przeciwwskazania:** Hipoglikemia. Nadwrażliwość na insulinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, chyba, że jest to częścią programu oddziaływania. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Zmianę typu lub marki stosowanej u pacjenta insuliny należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana marki, mochy (producenta), typu (rozpuszczalna, izofanowa, mieszanek), pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody produkcji (rekombinacja DNA lub insulina zwierzęca) może spowodować konieczność modyfikacji dawki. W przypadku zmiany z insuliny zwierzęcej na ludzką, u niektórych pacjentów może być konieczna zmiana dawki. Jeżeli konieczną jest zmiana dawki, powinna ona nastąpić przy podaniu pierwszej dawki nowej insuliny lub w czasie pierwszych kilku tygodni lub miesięcy jej stosowania. U niektórych pacjentów, po zmianie z insuliny zwierzęcej na ludzką, wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii mogą być mniej wyraźne zaznaczone lub zupełnie różne od tych występujących podczas stosowania insuliny zwierzęcej. W przypadku uzyskania lepszej kontroli glikemii (np. przez zastosowanie intensywnej insulinoterapii) objawy ostrzegawcze hipoglikemii mogą być mniej wyraźne lub wcale się nie pojawiać. Należy poinformować o tym pacjentów. Inne sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii to: długotrwała cukrzyca, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie niektórych leków, np.  $\beta$ -adrenolityków. Niewyrównana hipoglikemia lub hiperglikemia może prowadzić do utraty przytomności, śpiączki lub zgonu. Stosowanie nieodpowiednich dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza w przypadku cukrzycy insulinozależnej, może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy ketonowej – stanów potencjalnie śmiertelnych. Stosowanie ludzkiej insuliny może spowodować wytworzenie przeciwciał, jednak ich miano jest niższe niż w przypadku stosowania oczyszczonej insuliny zwierzęcej. Zapotrzebowanie na insulinę może ulec znacznej zmianie w przypadku chorób trzustki, nadnerczy, przysadki mózguwej, tarczycy, zaburzeń czynności nerek lub wątroby. Zapotrzebowanie na insulinę może być zwiększone podczas chorób z wysoką gorączką, ciężkiego zakażenia, chorób i zaburzeń czynności przewodu pokarmowego przebiegających z nudnościami, wymiotami, biegunką, powolnym opróżnianiem żołądka oraz z zaburzeniami wchłaniania, jak również w przypadku zaburzeń emocjonalnych. Modyfikacja dawki może być również konieczna w przypadku zmiany aktywności fizycznej lub sposobu odżywiania. Osoby zamierzające przekroczyć przynajmniej dwie strefy czasowe powinny skonsultować się z lekarzem w celu zmiany schematu podawania insuliny. W czasie podróży lotniczej należy insulinę przechowywać w bagażu podręcznym, a nie w luku bagażowym (nie może ulec zamrożeniu). Podczas długotrwałego leczenia może rozwinąć się oporność na insulinę. W razie wystąpienia insulinooporności należy zastosować większe dawki insuliny. **Jednoczesne stosowanie z pioglitazonem:** Zgłaszano przypadki niewydolności serca w czasie jednoczesnego stosowania insuliny i pioglitazonu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niewydolności serca. Należy o tym pamiętać przed zastosowaniem leczenia skojarzonego z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Należy odstawić pioglitazon w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności serca. **Działania niepożądane:** Podczas stosowania insuliny u pacjentów chorych na cukrzycę najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności, a w skrajnych przypadkach do śmierci. Częstość występowania hipoglikemii nie jest przedstawiana, ponieważ hipoglikemia jest zarówno skutkiem podania dawki insuliny jak również innych czynników, np. stosowanej diety i poziomu aktywności fizycznej. Miejscowa reakcja alergiczna jest częstym (1/100 do <1/10) działaniem niepożądanym. W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić rumień, obrzęk i swędzenie. Objawy te zwykle przemijają w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W niektórych przypadkach objawy miejscowe mogą być spowodowane innymi czynnikami niż insulina, np. substancjami drażniącymi występującymi w środkach do odkażania skóry lub stosowaniem złej techniki iniekcji. Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe, będące objawami uogólnionej nadwrażliwości na insulinę występują bardzo rzadko (<1/10 000), ale są potencjalnie bardziej niebezpieczne. Do objawów tych należą: wysypka na całym ciele, duszność, świszczący oddech, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszone tętno i pocenie. W ciężkich przypadkach objawy uogólnionej alergii mogą stanowić zagrożenie życia. Nieliczne przypadki ciężkiej alergii wymagają natychmiastowego leczenia. Może być konieczna zmiana insuliny lub oddzielanie. Niezbyt często (1/1 000 do <1/100) w miejscu iniekcji występuje lipodystrofia. Po wprowadzeniu insuliny do obrotu zgłaszano także: obrzęki, szczególnie w przypadku gdy wcześniej obserwowana niestwierdzająca kontrola metaboliczna uległa poprawie w wyniku intensywnej insulinoterapii; przrost masy ciała; reakcje w miejscu wstrzyknięcia: przebarwienie, krwawienie, stwardnienie, guzek lub naciek, ból, wysypka, pokrzywka lub krosty; świąd, w tym świąd uogólniony; zawroty głowy. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa; Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: [ndi@urpl.gov.pl](mailto:ndi@urpl.gov.pl) Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** BIOTON S.A. ul. Starościeńska 5, 02-516 Warszawa. **Pozwolenie nr** 8531 wydane na podstawie Decyzji Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rp. **Cena urzędowa detaliczna** (wielkość opakowania 5 wkładów): 97,62 zł, odpłatność dla pacjenta: 4,00 zł. Bezpłatny dla seniorów 75+. **Obwieszczenie Ministra Zdrowia** z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.

## 2. Cukrzyca – problem indywidualny i społeczny

**C**ukrzyca to grupa chorób metabolicznych, która charakteryzuje się hiperglikemią, czyli podwyższonym stężeniem glukozy we krwi. Cukrzyca jest plagą początku XXI wieku. Jeszcze dwadzieścia pięć lat temu z powodu cukrzycy na świecie cierpiało 135 mln osób, w 2019 r. było to już około 463 milionów osób dorosłych (20–79 lat). Przewiduje się, że do roku 2045 liczba chorych na cukrzycę wzrośnie do 700 milionów. Odsetek osób z cukrzycą typu 2 rośnie w większości krajów. Co piąta osoba w wieku powyżej 65 roku życia ma cukrzycę. Jak się przewiduje, u około 232 milionów chorych na cukrzycę choroba ta nie została rozpoznana.

Zgodnie z danymi opublikowanym przez *International Diabetes Federation* z powodu cukrzycy w Polsce cierpi obecnie 9,1% osób w wieku 20–79 lat (tj. 2,275 mln), zaś w roku 2025 będzie chorowało 11,0% (tj. 2,75 mln). Nieprawidłowa tolerancja glukozy lub nieprawidłowa glikemia na czczo występują w Polsce u 16,4% osób (tj. 4,1 mln). Prognozuje się, że w 2025 r. w Polsce zaburzeniami tolerancji glukozy będzie dotkniętych 17,3% (tj. 4,325 mln) osób w wieku 20–79 lat. Ryzyko rozwoju cukrzycy u chorych charakteryzujących się nieprawidłową tolerancją glukozy wynosi około 2–12% na rok, jest więc bardzo duże.

Cukrzyca powoduje istotne pogorszenie jakości życia oraz bardzo istotne skrócenie czasu przeżycia. Cukrzyca jest chorobą znacznie zwiększającą ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, niewydolności sercowej oraz niewydolności nerek. Dodać należy, iż ryzyko pojawienia się niewydolności sercowej jest niezależne od rozwoju choroby wieńcowej. Cukrzyca jednak to nie tylko problem liczby chorych. Powoduje ona zarówno bardzo istotne pogorszenie jakości życia, jak i skrócenie czasu przeżycia pacjentów. Szacuje się, że osoba, która zachoruje na cukrzycę w wieku 50 lat, będzie żyła 14 lat krócej niż osoba bez tej choroby. Główną przyczyną nadumieralności chorych na cukrzycę są rozwijające się powikłania sercowo-naczyniowe.

U chorych na cukrzycę typu 2 dochodzi do wzrostu ryzyka rozwoju infekcji. Chorzy na cukrzycę typu 2 mają od 1,5 do 3 razy większe ryzyko wystąpienia zakażeń w porównaniu z populacją ogólną. Zakażenia są poważnym wyzwaniem klinicznym dla osób z cukrzycą typu 2 i częstą przyczyną śmierci u badanych.

Generalnie należy podkreślić, że cukrzyca jest ogromnym problemem dla indywidualnych chorych cierpiących z powodu tej choroby (przedwczesne inwalidztwo, ograniczona ilość lub brak środków na odpowiednie leczenie i życie). Jest też istotnym problemem społecznym (leczenie chorych na cukrzycę pochłania około 14 % środków wydawanych na leczenie).

### 3. Dlaczego u chorych na cukrzycę ryzyko występowania zakażeń jest większe

**C**ukrzyca typu 2 jest przewlekłym stanem zapalnym charakteryzującym się licznymi zaburzeniami metabolicznymi i naczyniowymi, które mogą wpływać na odpowiedź organizmu na patogeny. Ten proces zapalny może stanowić podstawowy mechanizm prowadzący do powyższej skłonności do infekcji, jak i gorszego rokowania u chorych na cukrzycę.

U chorych na cukrzycę typu 2 dochodzi do wzrostu ryzyka rozwoju infekcji – chorzy na cukrzycę typu 2 mają od 1,5 do 3 razy większe ryzyko wystąpienia zakażeń w porównaniu z populacją ogólną. Zakażenia są poważnym wyzwaniem klinicznym dla osób z cukrzycą typu 2 i częstą przyczyną śmierci u badanych.

Dlaczego u chorych na cukrzycę typu 2 dochodzi do wzrostu ryzyka występowania zakażeń?

Kilka defektów odporności jest związanych z hiperglikemią. Zmieniona odpowiedź immunologiczna u chorych na cukrzycę typu 2 jest spowodowana w pierwszej kolejności podwyższonym stężeniem glukozy we krwi, co prowadzi do zwiększenia syntezy końcowych produktów glikacji białek (AGE). Ta zwiększona synteza AGE prowadzi do:

- 1) generowania reaktywnych form tlenu (ROS),
- 2) zmniejszenia syntezy zredukowanej formy fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADPH) na szlaku polioliowym,
- 3) ogólnego obniżenia poziomu glutationu (GSH) i enzymów wytwarzających GSH.

LEK  
NA RECEPTĘ

Czy Twój pacjent zgłasza  
objawy mogące oznaczać niedobór wit. B<sub>1</sub>?

ciągłe zmęczenie,  
obniżony nastrój,  
zaburzenia  
pamięci<sup>3</sup>

mrowienie,  
drgawienie  
kończyn<sup>1</sup>

zaburzenia czucia,  
piekący, kłujący ból  
kończyn<sup>2</sup>

osłabienie  
siły mięśniowej,  
skurcze mięśni<sup>1</sup>

## Benfogamma® Forte

benfotiamina, 300 mg



- leczenie neuropatii i zaburzeń sercowo-naczyniowych spowodowanych niedoborem tiaminy<sup>4</sup>
- jedyna w Polsce witamina B<sub>1</sub> rozpuszczalna w tłuszczach<sup>5</sup>

**Polskie Towarzystwo Diabetologiczne**  
zaleca benfotiaminę  
w przyczynowym leczeniu neuropatii cukrzycowej<sup>1</sup>

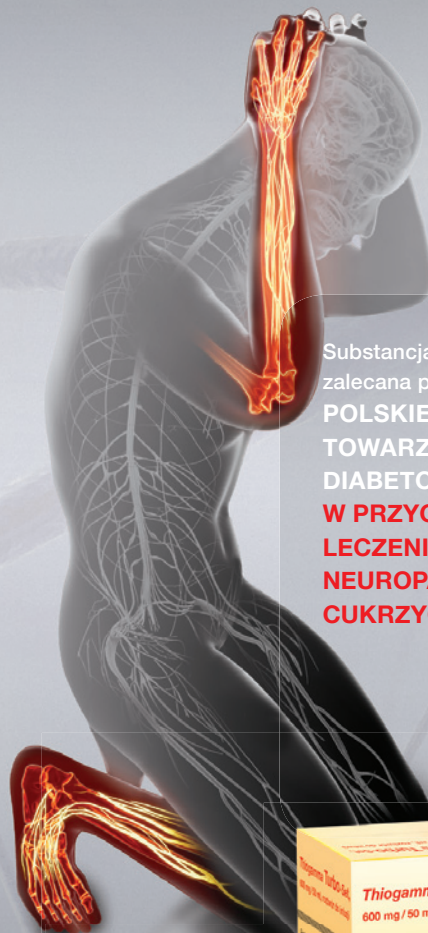
LEKI NA RECEPTĘ

## THIOGAMMA, 600 mg

kwas tioktynowy, 600 mg, tabletki powlekane

## THIOGAMMA Turbo-Set

kwas tioktynowy, 600 mg/50 ml, roztwór do infuzji



Substancja czynna  
zalecana przez  
**POLSKIE  
TOWARZYSTWO  
DIABETOLOGICZNE**  
**W PRZYCZYNOWYM  
LECZENIU  
NEUROPATII  
CUKRZYCOWEJ<sup>1</sup>**



**PARTNER W DIABETOLOGII**

R/BF+T+Ts/L/012020

**Nazwa produktu leczniczego:** Benfogamma Forte (Benfotiaminum), 300 mg. **Skład jakościowy i ilościowy:** 1 tabletkę powlekana zawiera 300 mg benfotiaminu (Benfotiaminum); substancje pomocnicze: celuloza mikrokrystaliczna, talk, powidon (K30), krzemionka koloidalna bezwodna, kroscarmelozę sodową, glicerydy częściowe długołańcuchowe; skład otoczki (Opadry 07F28588): hypromelozę, talk, tytanu dwutlenek (E 171), glikol propylenowy, sacharyna sodowa. **Postać farmaceutyczna:** tabletki powlekane. Białe podłużne tabletki powlekane z linią podziału po obu stronach. Tabletkę można podzielić na równe dawki. **Wskazania:** Dorosli: leczenie potwierdzonego niedoboru witaminy B<sub>12</sub>; zapobieganie skutkom niedoboru witaminy B<sub>12</sub>, którego nie można skutecznie uzupełnić za pomocą diety, u pacjentów z grupy ryzyka; leczenie neuropatii i zaburzeń sercowo-naczyniowych spowodowanych niedoborem witaminy B<sub>12</sub>. Klinicznie rozpoznany niedobór witaminy B<sub>12</sub> może wystąpić w następujących przypadkach: cukrzyca, niedobory diety i niedożywienie (np. beri-beri), długotrwałe żywienie pozajelitowe, intensywne diety odchudzające (głodowa), hemodializa, zaburzenia wchłaniania, przewlekły alkoholizm (kardiomiopatia spowodowana alkoholizmem, encefalopatia Wernickiego, zespół Korsakowa), wzmożone zapotrzebowanie (np. ciąży i laktacja). **Dawkowanie i sposób podawania:** Dorosli: leczenie potwierdzonego niedoboru witaminy B<sub>12</sub>; jeśli lekarz nie zaleci inaczej, 1 tabletkę (300 mg) na dobę. Zapobieganie skutkom niedoboru witaminy B<sub>12</sub>; zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi ½ tabletki (150 mg) na dobę. Leczenie neuropatii i zaburzeń sercowo-naczyniowych spowodowanych niedoborem witaminy B<sub>12</sub>; zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi ½ tabletki (150 mg) na dobę. Czas trwania leczenia określony jest przez odpowiedź na leczenie. Początkowo należy przyjmować produkt leczniczy Benfogamma Forte przez okres co najmniej 3 tygodni. Następnie dawka zależy od odpowiedzi na leczenie i wynosi ½ do 1 tabletki (150 mg do 300 mg). W przypadku braku odpowiedzi lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie niedoboru witaminy B<sub>12</sub>, należy ponownie rozważyć schemat leczenia. Dzieci i młodzież: nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Benfogamma Forte u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych. Osoby w podeszłym wieku: nie jest zalecane dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku. Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek: u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek można stosować normalne dawkowanie. Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby: nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Tabletki powlekane należy połykać popijając dużą ilością płynu. Tabletki można przyjmować o dowolnej porze dnia. Tabletkę można podzielić na równe dawki. Interakcje z innymi lekami: Tiamina jest dezaktywowana przez 5-fluorouracyl, ponieważ 5-fluorouracyl hamuje fosforylację tiaminy do tiaminy pirofosforanu. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Brak. Działania niepożądane: zaburzenia układu immunologicznego: bardzo rzadko, reakcje nadwrażliwości (pokrzywka, wysypka), zaburzenia żołądka i jelit: bardzo rzadko. W badaniach klinicznych benfotiamin, zaburzenia żołądka i jelit jak nudności i inne dolegliwości żołądkowo-jelitowe, uodokumowano w pojedynczych przypadkach. Jednak częstość występowania nie różniła się od tej w grupach placebo. Związki przyczynowe z benfotiaminą nie jest wystarczająco wyjaśniony i może być zależny od dawki. Przedawkowanie: Przy zalecanym aktualnie podaniu doustnym oraz szerokim zastosowaniu terapeutycznym, nie zanotowano przypadków przedawkowania. **Podmiot odpowiedzialny:** Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Calwer Strasse 7, 71034 Böblingen, Niemcy. Pełna informacja o leku dostępna na życzenie. **Informacja medyczna:** Woerwag Pharma Polska Sp. z o.o., 00-728 Warszawa, ul. J. Dziekońskiego 1, tel. 22 863 72 81, fax 22 877 13 70. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23927, wydane przez URPLWiMPB. **Kategoria dostępności:** Lek wydawany na receptę.

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019 – stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego; Diabetologia Praktyczna 2019, 5, 1; 53-55.2. Karnafel W. Benfotiamina w profilaktyce, w praktyce i w przyszłości; Kreo Warszawa 2013 3. Bubko I., Gruber B.M., Anuszewska E.L. Rola tiaminy w chorobach neurodegeneracyjnych; Postępy Hig Med Dosw (online), 2015; 69: 1096-1106. 4. ChPL Benfogamma Forte. 5. dane Iqvia, 11.2019, klasa A11D3.

**Skrócona informacja o leku: Thiogamma Turbo-Set, 600 mg/ 50 ml, roztwór do infuzji (Acidum lipoicum).** Skład i postać farmaceutyczna: 1 fiołka o objętości 50 ml roztworu do infuzji zawiera: 1167,70 mg kwasu  $\alpha$ -lipoonowego w postaci soli megluminowej, co odpowiada 600 mg kwasu  $\alpha$ -lipoonowego. **Wskazania do stosowania:** Zaburzenia czucia związane z polineuropatią cukrzycową. Droga podania: dożylna. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie polineuropatii cukrzycowej powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarzy specjalistów doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu neuropatii, według obowiązujących standardów. Dorosli: Jeśli lekarz nie zaleci inaczej, w przypadku zaburzeń czucia związanych z polineuropatią cukrzycową o ciężkim przebiegu zalecana dawka wynosi 600 mg kwasu  $\alpha$ -lipoonowego na dobę (co odpowiada 1 fiołce produktu leczniczego Thiogamma Turbo-Set) przez 2 – 4 tygodnie. W początkowej fazie leczenia podaje się dożylnie przez okres 2 do 4 tygodni. Roztwór dożylny powinien być podawany powoli, w formie krótkiej infuzji przez okres co najmniej 30 minut. Infuzję podawać bezpośrednio z fiołki, używając standardowego wyposażenia do infuzji i dołączonego worka chroniącego przed światłem. Z powodu wrażliwości na światło substancji czynnej fiołki należy wyjmować z pudełka tylko bezpośrednio przed użyciem. Zapewnić utrzymanie min. 30 minutowego okresu infuzji. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** podczas pozajelitowego podawania produktu występowaly reakcje nadwrażliwości włączając wstrząs anafilaktyczny. Z tego powodu należy odpowiednio monitorować pacjenta. W przypadku pojawienia się wczesnych objawów (np. świąd, nudności, złe samopoczucie) należy natychmiast przerwać leczenie i zastosować inne leczenie jeśli wskazane. Ponieważ kwas  $\alpha$ -lipoonowy może powodować hipoglikemię, należy monitorować stężenie cukru we krwi u pacjentów z cukrzycą. Objawy parestezji mogą czasowo pogorszyć się na początku leczenia. W pojedynczych przypadkach u pacjentów z niewyрівnąną lub nieprawidłowo kontrolowaną cukrzycą oraz w złym stanie ogólnym może dojść do ciężkich reakcji anafilaktycznych. **Działania niepożądane:** bardzo rzadko po podaniu dożylnym kwasu  $\alpha$ -lipoonowego obserwowano pojedyncze przypadki zaburzenia krzepliwości, bardzo rzadko hipoglikemia, częstość nieznana: układowe reakcje alergiczne włączając wstrząs, bardzo rzadko: zmiany lub zaburzenia zmysłu smaku, bardzo rzadko: po dożylnym podaniu kwasu  $\alpha$ -lipoonowego pojedyncze przypadki drgawek, częstość nieznana: po szybkim wstrzyknięciu mogą wystąpić takie objawy, jak uczucie ucisku w głowie, jednak ustępują one samoczynnie, bardzo rzadko: po dożylnym podaniu kwasu  $\alpha$ -lipoonowego pojedyncze przypadki podwójnego widzenia, bardzo rzadko: po dożylnym podaniu kwasu  $\alpha$ -lipoonowego pojedyncze przypadki plamicy, częstość nieznana: alergiczne reakcje skórne z pokrzywką, świądem, wypryskami i wysypą, bardzo rzadko: istnieją pojedyncze doniesienia o reakcjach w miejscu wstrzyknięcia, częstość nieznana: po szybkim wstrzyknięciu mogą wystąpić takie objawy jak niewydolność oddechowa, jednak ustępują one samoczynnie. Opakowanie zawiera: 1 tub 10 fiołek po 50ml. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20840. **Podmiot odpowiedzialny:** Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Calwer Str. 7, 71 034 Böblingen, Niemcy. **Kategoria dostępności:** produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania-Rp. Pełna informacja o leku dostępna na życzenie. **Informacja medyczna:** Wörwag Pharma Polska Sp. z o.o., 00-728 Warszawa, ul. J. Dziekońskiego 1, tel. 22 863 72 81, fax 22 877 13 70, www.woerwagpharma.pl

**Skrócona informacja o leku Thiogamma 600.** Każda tabletkę powlekana zawiera 600 mg kwasu tioktynowego (Acidum thiocticum). **Wskazania do stosowania:** zaburzenia czucia związane z polineuropatią cukrzycową. **Dawkowanie i sposób podawania:** dawki indywidualne i dobowe: dawkowanie dla dorosłych: dawka dobowo to 1 tabletkę powlekana na ok. 30 minut przed pierwszym posiłkiem. Sposób podawania: tabletkę należy przyjmować na czczo. Połknąć w całości, popijając wodą. Jednocześnie spożywanie posiłków może utrudniać wchłanianie. Szczególnie ważne u pacjentów z przedłużonym czasem opróżniania żołądka jest przyjmowanie tabletek na pół godziny przed śniadaniem. **Przeciwwskazania:** produkt leczniczy Thiogamma jest przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na kwas tioktynowy lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: ponieważ kwas tioktynowy może powodować hipoglikemię, należy monitorować stężenie glukozy we krwi. Kwas tioktynowy może indukować autoimmunologiczny zespół insulinoowy oraz powodować cholestazyjne zapalenie wątroby. Produkt zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Działania niepożądane:** Zaburzenia układu nerwowego. Często: zawroty głowy, bardzo rzadko: zaburzenia smaku. Zaburzenia układu immunologicznego. Częstość nieznana: wstrząs. Zaburzenia żołądka i jelit. Często: nudności bardzo rzadko: wymioty, ból żołądka i jelit, biegunka. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Bardzo rzadko: reakcje alergiczne jak wysypka skórna, pokrzywka i świąd. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: bardzo rzadko: objawy podobne do występujących przy hipoglikemii: zawroty głowy, obfite pocenie się, bóle głowy, zaburzenia widzenia. Podczas stosowania produktów zawierających kwas tioktynowy stwierdzono przypadki autoimmunologicznego zespołu insulinoowego oraz cholestazyjnego zapalenia wątroby. Rodzaj i zawartość opakowania: 30, 60 i 100 tabletek powlekanych. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Wörwag Pharma GmbH & Co. KG Calwer Str. 7 71034 Böblingen, Niemcy. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Pozwolenie numer 20719. **Kategoria dostępności:** Lek wydawany na receptę – Rp. Pełna informacja o leku dostępna na życzenie. **Informacja medyczna:** Wörwag Pharma Polska Sp. z o.o., 00-728 Warszawa, ul. J. Dziekońskiego 1, tel. 22 863 72 81, fax 22 877 13 70, www.woerwagpharma.pl

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019 – stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego; Diabetologia Praktyczna 2019, 5, 1; 53-55.



**PARTNER W DIABETOLOGII**

R/BF+T+Tts/L/012020



Wiązanie AGE z jego odpowiednim receptorem dla zaawansowanych produktów końcowych glikacji (RAGE) rozpoczyna kaskadę przemian, zwiększając wytwarzanie ROS i aktywację czynnika jądrowego kappa B (NF-κB). Czynniki NF-κB pobudzają syntezę interleukiny-1 (IL-1) i interleukiny-6 (IL-6). Kompleks AGE-RAGE z nadmiarem glukozy w komórce prowadzi do nasilenia syntezy DAG. Prowadzi to do aktywacji kinazy proteinowej C (PKC). Aktywacja PKC powoduje dalszą aktywację NF-κB a tym samym dalszy wzrost IL-1 i IL-6, a także TGF-β.

U chorych na cukrzycę stwierdza się obniżoną chemotaksję i fagocytozę. Nie należy również zapominać, że aktywność komórek NK jest niższa u chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z chorymi ze stanem przedcukrzycowym i osobami z prawidłową tolerancją glukozy. U pacjentów z cukrzycą typu 2 istnieje istotna odwrotna liniowa zależność między aktywnością komórek NK a stężeniem glukozy w osoczu na czczo, poziomem hemoglobiny glikowanej i poziomem glukozy po 2 godzinach po obciążeniu glukozą (wszystkie  $p < 0,001$ ). W analizie regresji wielokrotnej wykazano, że poziom hemoglobiny glikowanej koreluje ujemnie z aktywnością komórek NK i to zarówno u osób zdrowych, u chorych ze stanem przedcukrzycowym, jak i u chorych na cukrzycę typu 2.

Ponadto niektóre mikroorganizmy stają się bardziej zjadliwe w środowisku o wysokim stężeniu glukozy.

Innym mechanizmem, który może prowadzić do zwiększonego rozpowszechnienia infekcji u pacjentów z cukrzycą, jest zwiększone przyleganie mikroorganizmów (np. *Candida albicans*) do powierzchni komórek u chorych na cukrzycę w porównaniu do komórek osób bez cukrzycy.

Słabo kontrolowana cukrzyca jest powiązana z zahamowaną odpowiedzią proliferacyjną limfocytów na różne rodzaje bodźców, a także z zaburzeniami funkcji monocytów/makrofagów i neutrofilów. U pacjentów z cukrzycą opisano również nieprawidłowe reakcje nadwrażliwości typu opóźnionego i dysfunkcję aktywacji dopełniacza. Badania *in vitro* wykazały, że ekspozycja komórek nabłonka płucnego na wysokie stężenia glukozy znacząco zwiększa infekcję i replikację wirusa grypy, co wskazuje, że hiperglikemia może zwiększać replikację wirusa *in vivo*. W modelach zwierzęcych z cukrzycą były związane strukturalne zmiany w płucach, takie jak: zwiększona przepuszczalność naczyń i zapadnięty nabłonek pęcherzyków płucnych. Z drugiej strony pacjenci z cukrzycą

ogólnie wykazują znaczne zmniejszenie pojemności życiowej (VC) i wymuszonej objętości wydechowej w ciągu jednej sekundy (FEV1), co jest związane z podwyższonym poziomem glukozy w osoczu.

Ryzyko zakażenia u pacjentów z cukrzycą typu 2 może zależeć od kontroli glikemii. Ryzyko wzrostu zakażeń rośnie przy wzroście  $Hb_{A1c} > 5,3\%$ . Rando-  
mizowane badania i badania obserwacyjne wykazały, że wczesna intensywna kontrola glikemii zmniejsza ryzyko powikłań mikronaczyniowych o 10–25%. Wykazano również, że poprawie wyrównania metabolicznego cukrzycy towarzyszy zmniejszenie ryzyka wystąpienia zakażeń u badanych chorych na cukrzycę typu 2.

## 4. Wirusy – budowa i działanie

**W**irusy (łac. *virus*: trucizna, jad) to skomplikowane cząsteczki organiczne niemające struktury komórkowej, zbudowane z białek i kwasów nukleinowych. Zawierają materiał genetyczny w postaci RNA (wirusy RNA) albo DNA (wirusy DNA). Wirus to zakaźna, potencjalnie patogenna nukleoproteina istniejąca tylko pod postacią jednego kwasu nukleinowego, reprodukcją materiał genetyczny, niezdolna do podziałów poza komórką. Wirusy nie posiadają rybosomów. Poza komórką nie wykazują żadnego metabolizmu, nie są zdolne do wzrostu ani rozmnażania się. Ze względu na pasożytnictwo komórkowe wirusy posiadają na swojej powierzchni białka, które pozwalają zaatakować odpowiednie komórki.

W celu powielania własnych genów prowadzą proces namnażania, wykorzystując aparat kopiujący zawarty w żywych komórkach. Mogą zakażać wszystkie typy organizmów – od zwierząt i roślin po bakterie.

Wirusy zawierają tylko jeden rodzaj kwasu nukleinowego. W związku z tym można wyróżnić następujące formy kwasów nukleinowych stanowiących genom wirusowy:

- 1) DNA – wirusy zawierające DNA w wirionie to wirusy DNA: jednoniciowe (ssDNA), częściowo jednoniciowe, charakterystyczne dla hepadnawirusów, dwuniciowe (dsDNA) oraz
- 2) RNA – wirusy zawierające RNA w wirionie to wirusy RNA: jednoniciowy, o polarności dodatniej – może pełnić funkcje mRNA kodującego białka, o polarności ujemnej – RNA musi być najpierw przepisany na mRNA.

Leczenie infekcji wirusowej jest trudne, gdyż wirusy nie posiadają własnego metabolizmu, który można zablokować, jak to czyni się za pomocą antybiotyków w przypadku bakterii. Większość metod leczenia polega na ograniczeniu dalszego rozwoju infekcji, która przekształca chorobę wirusową w chorobę

---

przewlekłą. Sytuację komplikuje fakt, iż zakażeniom wirusowym mogą towarzyszyć zakażenia bakteryjne. Zakażenia mogą nawracać (latencja wirusów) lub też ujawniać się po bardzo długim czasie.

Leki przeciwwirusowe można podzielić na: substancje wzmacniające układ odpornościowy w walce z wirusami (np. interferon w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby), substancje blokujące rozwój wirusa (np. poprzez blokadę białek wirusowych), substancje blokujące białka receptorowe, uniemożliwiające przyłączanie wirusów do błony komórkowej. Jedną z metod walki z chorobami wirusowymi są szczepienia.

## 5. Wirus COVID-19 – budowa, działanie, czym się różni od innych wirusów

**W** grudniu 2019 r. w Wuhan City w prowincji Hubei w środkowych Chinach pojawiło się wielu pacjentów z zapaleniem płuc o nieznannej etiologii. Sekwencjonowanie genomu wykazało, że to zapalenie płuc, zwane chorobą koronawirusa 2019 (COVID-19), jest spowodowane przez nowy CoV, a mianowicie koronawirus 2 ostrego zespołu oddechowego (SARS-CoV-2), znany wcześniej jako nowy koronawirus 2019 (2019-nCoV). Podobnie jak SARS-CoV i MERS-CoV, ten nowo powstały wirus SARS-CoV-2 należy do linii B  $\beta$ -CoV.

Do 17 maja 2020 roku odnotowano na świecie (w 211 państwach) 4 753 789 zachorowań na COVID-19. Biorąc pod uwagę globalne zagrożenie, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła, że COVID-19 stanowi nagły stan zagrożenia zdrowia publicznego o zasięgu międzynarodowym (PHEIC). Nie ma szczepionek przeciwko SARS-CoV-2 ani specyficznych leków terapeutycznych na tę chorobę zakaźną. Zatem lepsze zrozumienie specyfiki SARS-CoV-2 jest niezbędne do badania skutecznych szczepionek i leków.

Koronawirusy (CoV) należą do podrodziny *Orthocoronavirinae* w rodzinie *Coronaviridae*. W podrodzynie *Orthocoronavirinae* występują cztery rodzaje wirusów, mianowicie:

- alfakoronawirusy ( $\alpha$ -CoV),
- betakoronawirusy ( $\beta$ -CoV),
- gammakoronawirusy ( $\gamma$ -CoV)
- i deltakoronawirusy ( $\delta$ -CoV) [1, 2].

Genom CoV jest otoczony jednoniciowym RNA o polarności dodatniej, o wielkości w zakresie od 26 kb do 32 kb. Wirusy alfa i beta zarażają ssaki, podczas gdy wirusy gamma i delta zarażają ptaki.

SARS-CoV-2 jest siódmym członkiem rodziny betakoronawirusów infekujących ludzi. Cztery ludzkie CoV (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 i HCoV-HKU1) powodują infekcje górnych dróg oddechowych (przeziębienie). W przeciwieństwie do łagodnych koronawirusów związanych z przeziębieniami, w ciągu ostatnich 17 lat pojawiły się trzy betakoronawirusy: SARS-CoV-1, MERS-CoV i tegoroczny SARS-CoV-2 (zwany również wirusem COVID-19). Wirusy te charakteryzują się wysoką zachorowalnością i śmiertelnością. Podano pierwsze szacunkowe dane dotyczące szybkości reprodukcji ( $R_0$ ) wirusa SARS-CoV-2. Najnowszy wskaźnik  $R_0$  wynosi 2,68 i jest prawie identyczny ze wskaźnikiem opublikowanym przez WHO i Chińskie Centrum Kontroli Chorób. Dane wskazują, że liczba zarażonych pacjentów będzie rosła, dopóki  $R_0$  będzie większy niż 1.

Przyczyny występowania różnych miejsc zakażenia wywoływanego przez CoV są prawdopodobnie związane z obecnością dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4) i enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2) w dolnych drogach oddechowych. Białka te są głównymi ludzkimi receptorami dla wiązania glikoproteiny kolca (S) wirusów MERS-CoV i SARS-CoV.

Płuca są narządami najbardziej dotkniętymi COVID-19, ponieważ wirus uzyskuje dostęp do komórek gospodarza za pośrednictwem enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2), który występuje najliczniej w komórkach pęcherzykowych płuc typu II. Wirus wykorzystuje specjalną glikoproteinę powierzchniową zwaną „kolcem”, aby połączyć się z ACE2 i wejść do komórki gospodarza. Gęstość ACE2 w każdej tkance koreluje z ciężkością choroby. W miarę postępu zapalenia płuc może rozwinąć się niewydolność oddechowa i zgon.

Wirus atakuje także narządy jamy brzusznej, ponieważ receptor jest obecny w komórkach gruczołowych nabłonka żołądka, dwunastnicy i odbytnicy, a także w komórkach śródbłonka i enterocytach jelita cienkiego.

Wirus może powodować ostre uszkodzenie mięśnia sercowego i przewlekłe uszkodzenie układu sercowo-naczyniowego. Receptory ACE2 są obecne w sercu i biorą udział w czynności serca. Ostre uszkodzenie serca stwierdzono u 12% zakażonych osób przyjętych do szpitala w Wuhan w Chinach. Częstość objawów sercowo-naczyniowych jest wysoka z powodu ogólnoustrojowej

reakcji zapalnej i zaburzeń układu odpornościowego podczas postępu choroby, ale ostre uszkodzenie mięśnia sercowego może być również związane z receptorami ACE2 w sercu. Stwierdzono wysoką częstość występowania zakrzepicy (31%) i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (25%) u pacjentów OIOM z zakażeniem COVID-19.

Genom SARS-CoV-2 (rozmiar 30 kb) koduje duże niestrukturalne białko (ORF1a/b), które jest następnie rozkładane w celu wytworzenia 15/16 białek, w tym 4 białek strukturalnych i 5 białek pomocniczych (ORF3a, ORF6, ORF7, ORF8 i ORF9). Cztery białka strukturalne składają się z glikoproteiny kolca (S), białka błony (M), białka otoczki (E) i białka nukleokapsydu (N). Białka te są niezbędne do zakażenia SARS-CoV-2. Glikoproteina powierzchni kolca odgrywa kluczową rolę w przyłączaniu się do komórek gospodarza i może być dalej odcinana przez proteazy gospodarza do N-końcowej podjednostki S1 i związanego z błoną C-końcowego regionu S2. Zrozumienie struktury i funkcji białka kolca może pomóc w opracowaniu leków na przeciwciała monoklonalne oraz w kierowaniu projektowaniem i rozwojem szczepionek.

Sekwencja genetyczna SARS-CoV-2 jest  $\geq 70\%$  podobna do struktury SARS-CoV. SARS-CoV-2 jest zdolny do użycia tego samego receptora wejściowego do komórki (ACE2) co SARS-CoV do zakażenia ludzi. SARS-CoV-2 wiąże się z ludzkim ACE2 z około 10–20-krotnie wyższym powinowactwem niż SARS-CoV, co ułatwia przenoszenie się z człowieka na człowieka.

Koronawirus SARS-Cov-2 infekuje ludzkie komórki, przyłączając się do receptora enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2). Zakażenie rozpoczyna się, gdy glikoproteina wirusa (S) kolca przyłącza się do swojego komplementarnego receptora komórki gospodarza. Po przyłączeniu proteaza komórki gospodarza rozszczepia i aktywuje białko szczytowe przyłączone do receptora. W zależności od dostępnej proteazy komórki gospodarza, rozszczepienie i aktywacja umożliwia wirusowi dostanie się do komórki gospodarza przez endocytozę lub bezpośrednie połączenie wirusa z błoną gospodarza. Po wejściu do komórki gospodarza cząstka wirusa jest niepokrywana, a jej genom wchodzi do cytoplazmy komórki. Genom koronawirusa RNA ma 5'-metylowaną czapkę i 3'-poliadenylowany ogon, co pozwala RNA przyczepić się do rybosomu komórki gospodarza w celu translacji. Rybosom gospodarza tłumaczy początkową nakładającą się otwartą ramkę odczytu genomu wirusa i tworzy długą poliproteinę. Poliproteina ma własne proteazy, które tną poliproteinę na wiele białek niestrukturalnych.

Wiele białek niestrukturalnych łączy się, tworząc wielobiałkowy kompleks replikaza-transkryptaza (RTC). Głównym białkiem replikazy-transkryptazy jest zależna od RNA polimeraza RNA (RdRp). Jest bezpośrednio zaangażowana w replikację i transkrypcję RNA z nici RNA. Inne niestrukturalne białka w kompleksie pomagają w procesie replikacji i transkrypcji. Inną ważną funkcją kompleksu jest transkrypcja genomu wirusowego. RdRp bezpośrednio pośredniczy w syntezie subgenomowych cząsteczek RNA o ujemnej polarności z genomowego RNA o dodatniej polarności. Replikowany genomowy RNA o dodatniej polarności staje się genomem potomnych wirusów. Te mRNA są tłumaczone przez rybosomy gospodarza na białka strukturalne i szereg białek pomocniczych. Translacja RNA zachodzi wewnątrz retikulum endoplazmatycznego. Wirusowe białka strukturalne S, E i M przemieszczają się wzdłuż ścieżki wydzielniczej do struktur aparatu. Wirusy potomne są następnie uwalniane z komórki gospodarza przez egzocytotę, przez pęcherzyki wydzielnicze. Interakcja białka szczytowego koronawirusa z jego dopełniaczem receptora komórek gospodarza ma kluczowe znaczenie dla określania tropizmu tkankowego, zakaźności i zasięgu gatunkowego wirusa.

Po wejściu do komórek nabłonka pęcherzykowego SARS-CoV-2 szybko się replikuje i wywołuje silną odpowiedź immunologiczną. Powoduje to objawy burzy cytokinowej prowadzące do uszkodzenia tkanki płucnej. Zespoły burzy cytokinowej, znane również jako hipercytokinemia, są grupą zaburzeń charakteryzujących się niekontrolowanym wytwarzaniem cytokin prozapalnych i są ważnymi przyczynami zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) i niewydolności wielonarządowej. Ponadto liczba komórek T (komórek T CD4+ i komórek T CD8+) jest zmniejszona u pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2. Komórki T, które przeżyły, są funkcjonalnie wyczerpane, co prowadzi do zmniejszenia odporności u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2. Rozwijający się ARDS, obniżona odporność i wtórne zakażenie dodatkowo pogarszają niewydolność oddechową.

Chociaż SARS-CoV-2 ma tropizm do komórek nabłonkowych z ekspresją ACE2 dróg oddechowych, pacjenci z ciężkim COVID-19 mają objawy ogólnoustrojowego stanu zapalnego. W przeprowadzonych badaniach wykazano u chorych podwyższony poziom IL-2, IL-7, IL-6, czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), białka indukowanego interferonem  $\gamma$  10 (IP-10), białka chemoatraktanta monocytów 1 (MCP-1), białka zapalnego makrofagów 1- $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) i czynnika martwicy nowotworów- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).



Ponadto u osób cierpiących na COVID-19 i zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) stężenia klasycznych biomarkerów stanu zapalnego (stężenie białka C-reaktywnego – CRP, dehydrogenazy mleczanowej – LDH, D-dimeru i ferrytyny) są podwyższone. Ogólnoustrojowy stan zapalny powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych. Prowadzi to do limfocytarneho i monocytarneho nacieku płuc i serca.

## 6. Obrona naszego organizmu przed zakażeniem COVID-19

**T**rwająca pandemia COVID-19 jest spowodowana przez wirus SARS-CoV-2. Obecnie wiedza na temat odpowiedzi immunologicznej zakażonego organizmu na wirus SARS-CoV-2 jest bardzo ograniczona, jednak w oparciu o zgromadzone dane kliniczne i eksperymentalne dotyczące poprzednich wirusów można przewidzieć, w jaki sposób układ odpornościowy zakażonego stara sobie poradzić z tym wirusem.

Pierwsza linia obrony przed infekcją wirusową to tzw. zestaw receptorów rozpoznających wzorce (PRR), w tym receptorów Toll-podobnych (TLR) i receptorów RIG-I-podobnych (RLR) – rozpoznają one obecny genom wirusowy RNA i produkty pośrednie jego replikacji. Po wejściu wirusa do nabłonka pęcherzykowego jest on wykrywany przez endosomalny jednoniciowy czujnik obecności obcego RNA (TLR7/8) oraz cytosolowy dwuniciowy czujnik obecności obcego RNA (RIG-I/MDA-5). Po rozpoznaniu czujniki te syntetyzują białka adaptacyjne (MyD88 i MAVS). Prowadzi to do aktywacji czynników transkrypcyjnych (IRF3/7 i NF- $\kappa$ B), a następnie do produkcji interferonów typu I (IFN- $\alpha$  i IFN- $\beta$ ) i cytokin prozapalnych (np. IL-6 i TNF- $\alpha$ ). Dodatkowo wirus aktywuje inflamasom NLRP3, powodując wydzielanie zapalnej cytokiny IL-1 $\beta$ . Wcześniej wykazano, że SARS-CoV indukuje tworzenie się inflamasomu NLRP3 poprzez działanie białek wirusowych, takich jak białka E i 3a.

Pobudzenie odpowiedzi IFN typu I ma zasadnicze znaczenie dla ograniczenia rozprzestrzeniania się wirusa w organizmie zakażonego podczas wczesnych faz choroby. IFN typu I pośredniczą w bezpośrednim działaniu przeciw-wirusowym poprzez ograniczenie replikacji wirusa i modulację adaptacyjnych odpowiedzi immunologicznych. IFN typu I wiążą się z receptorem, który ulega ekspresji na wielu różnych komórkach, w tym makrofagach, i aktywują szlak

sygnałowy JAK/STAT. Ta sygnalizacja prowadzi do utworzenia kompleksu STAT1/2/IRF9 i indukcji wielu genów stymulowanych IFN (ISG), takich jak enzym przeciwwirusowy RNAza L i prozapalna chemokina CXCL10.

Wiele wirusów, w tym SARS-CoV-2, unika opisanej odpowiedzi antywirusowej. Wirus jednak chroni siebie lub swoje produkty uboczne przed zakażonym. SARS-CoV-2 ukrywa wirusowe produkty pośrednie (np. DsRNA) w pęcherzykach z podwójną błoną (DMV) podczas procesu replikacji. Poza tym białka wirusowe mogą aktywnie hamować reakcję obronną zakażonego, aby zapobiec pobudzeniu ekspresji IFN. Wirusy mogą blokować kaskadę sygnalizacyjną IFN bezpośrednio. Wykazano, że SARS-CoV-2 blokuje fosforylację STAT1 i translokację kompleksu STAT1/2/IRF9, zapobiegając aktywacji stanu przeciwwirusowego w zainfekowanej komórce i wzmocnieniu odpowiedzi IFN. Zaburzenie odpowiedzi IFN zakażonego bezpośrednio przez wirus lub innymi pośrednimi środkami powoduje nadmierne wytwarzanie prozapalnych cytokin i naciek komórek zapalnych, prowadząc do cięższej postaci COVID-19.

Ostatnie badania wykazały, że zwiększone poziomy cytokin (np. IL-6, IL-10 i TNF- $\alpha$ ) i limfopenia (znacznie zmniejszone limfocyty T CD4+ i CD8+) korelują z ciężkością choroby COVID-19. Oprócz zmniejszonej liczby komórek T, te komórki T, które przeżyły, wydają się mieć zaburzone działanie. W cięższych przypadkach COVID-19 ta odpowiedź immunologiczna prowadzi do burzy cytokinowej, powodując narastanie zmian płucnych, niewydolność oddechową oraz zwiększone ryzyko zgonu. Dlatego leczenie samymi środkami przeciwwirusowymi może nie być wystarczające, aby zatrzymać niszczycielską burzę cytokin i zniszczenie płuc u tych pacjentów. Zatem dalsze badania w celu lepszego zrozumienia, w jaki sposób wirus jest rozpoznawany przez gospodarza i które czynniki wirusowe powodują rozregulowanie odporności w COVID-19, powinny dostarczyć niezbędnych informacji, które pomogą stworzyć odpowiednią szczepionkę.

## 7. Obraz kliniczny COVID-19

**O**gólnie główne objawy kliniczne COVID-19 to gorączka (90% lub więcej), kaszel (około 75%) i duszność (do 50%). Niewielka, ale znacząca grupa pacjentów wykazywała objawy żołądkowo-jelitowe. Wstępne szacunki mówią o 2% przypadków śmiertelnych. Oba (znane) wirusy MERS i SARS mają znacznie wyższe wskaźniki śmiertelności (odpowiednio 40% i 10%). Genom nowego wirusa SARS-2/COVID-19 jest w 79% kompatybilny z genomem wirusa SARS, jednak wygląda na to, że jest od niego znacznie bardziej zakaźny. Oprócz kontaktów bezpośrednich infekcja może się przenosić przez przedmioty lub materiały, takie jak: ubrania, przybory i meble. Koronawirusy utrzymują się na nieoczyszczonych powierzchniach przez kilka dni. Dodatkowo RNA SARS-CoV-2 wykryto w próbce kału pacjenta, u którego wynik badania krwi był negatywny. Mimo przestrzegania izolacji, w placówkach medycznych dochodziło do 41% przypadków zakażeń, w tym 29% to zakażenia personelu medycznego. Wydaje się, że osoby bez objawów również są potencjalnym źródłem zakażenia. Natomiast u dziewięciu zakażonych kobiet w ciąży nie było pionowej transmisji wirusa w trzecim trymestrze oraz po rozwiązaniu ciąży cięciem cesarskim.

Zakażenie nowym koronawirusem (ciężki ostry zespół oddechowy koronawirus 2 lub SARS-CoV-2) powoduje chorobę koronawirusa 2019 (COVID-19). Wirus wydaje się łatwo rozprzestrzeniać wśród ludzi, a wraz z upływem czasu dowiadujemy się coraz więcej na temat jego rozprzestrzeniania. Dane wykazały, że wirus rozprzestrzenia się od osoby do osoby w bliskim kontakcie (w odległości około 6 stóp lub 2 metrów), przez kropelki oddechowe uwalniane przez kogoś z wirusem, kto kaszle, kicha lub mówi – kropelki te można wdychać lub mogą lądować w ustach lub nosie osoby przebywającej w pobliżu. Wirus może się również rozprzestrzeniać, gdy osoba dotknie powierzchni z wirusem, a następnie dotknie ust, nosa lub oczu. Najczęstszym objawem COVID-19 jest gorączka. Gorączkę odnotowano w 82–87% wszystkich przypadków. Kaszel był drugim najczęstszym objawem obserwowanym we wszystkich badaniach.

Zaobserwowano go w 44% i 36,5% przypadkach w największych badaniach, ale u 65,7 (95% CI 57,8–73,5) pacjentów z ciężką postacią choroby. Badanie COVID RADAR wykazało, że występowanie anosmii było 3-krotnie wyższe (59,4%) u osób z wynikiem dodatnim niż u osób z wynikiem ujemnym (19,0%). Utrata węchu może zatem być silnym czynnikiem prognostycznym zakażenia COVID-19. Anosmia w połączeniu z gorączką, zmęczeniem, uporczywym kaszlem, biegunką, bólem brzucha i utratą apetytu prognozowała zakażenie COVID-19 ze swoistością 0,83 (95% CI 0,81–0,86) i czułością 0,55 (95% CI 0,50–0,59). Duszność występowała u 44,2% (95% CI 7,8–80,6) osób z ciężką postacią i 5,7% (0–10,7%) osób z nieciężką infekcją.

Objawy choroby wieńcowej 2019 (COVID-19) mogą pojawić się dwa do 14 dni po ekspozycji. Ten czas po ekspozycji i przed wystąpieniem objawów nazywa się okresem inkubacji. Typowe objawy to gorączka, kaszel i duszność lub trudności w oddychaniu. Inne objawy to zmęczenie, rozlane bóle, dreszcze, bóle gardła, utrata węchu i/lub smaku, bóle głowy, biegunka i wymioty. Nasilenie objawów COVID-19 może być różne. Niektórzy chorujący mogą mieć tylko kilka objawów, a niektórzy mogą nie mieć żadnych objawów. Osoby w podeszłym wieku lub cierpiące na przewlekłe schorzenia, takie jak: choroba serca, choroba płuc, cukrzyca, ciężka otyłość, przewlekła choroba nerek lub wątroby, lub mające upośledzony układ odpornościowy mogą być bardziej narażone na ryzyko poważnej choroby. Jest podobne do tego, które obserwuje się w przypadku innych chorób układu oddechowego, takich jak grypa. Niektóre osoby mogą doświadczyć pogorszenia objawów, takich jak duszności i zapalenie płuc, około tydzień po wystąpieniu pierwszych objawów.

Do lekarza należy się udać, jeżeli występują opisane objawy COVID-19 lub po kontakcie z osobą, u której zdiagnozowano COVID-19.

Chociaż większość osób z COVID-19 ma objawy łagodne do umiarkowanych, choroba może powodować poważne komplikacje medyczne i u niektórych osób prowadzić do śmierci. Starsi dorośli lub osoby z istniejącymi przewlekłymi stanami chorobowymi są bardziej narażeni na poważne zachorowanie na COVID-19. Powikłania obejmują zapalenie płuc oraz niewydolność innych narządów, w tym serca czy nerek.

## 8. Cukrzyca jako czynnik ryzyka rozwoju COVID-19

**R**ozprzestrzenianie się koronawirusa SARS-CoV-2 (COVID-19) osiągnęło rozmiary pandemii i stanowi zagrożenie dla zdrowia i życia ludzi na całym świecie. Zwiększona zachorowalność i śmiertelność spowodowana koronawirusem SARS-Cov-2 jest szczególnie widoczna u osób starszych i osób cierpiących na choroby współistniejące, takie jak: jawna cukrzyca, otyłość i nadciśnienie.

Częstość występowania cukrzycy na całym świecie sprawia, że jest to szczególnie niepokojące w miarę postępu pandemii COVID-19. Pojawiające się dane, szczególnie z Chin, wskazują, że chorzy na cukrzycę mają podwyższone ryzyko zakażenia koronawirusem SARS-CoV-2. W opublikowanych danych dotyczących 1099 chorych z potwierdzonym zakażeniem COVID-19 wykazano, że u 173 osób z ciężkim przebiegiem choroby występowały współistniejące: nadciśnienie (23,7%), cukrzyca (16,2%), choroby wieńcowe (5,8%) i choroby naczyń mózgowych (2,3%). W innym badaniu wykazano, że ze 140 pacjentów przyjętych do szpitala z COVID-19 30% miało nadciśnienie, a 12% miało cukrzycę. Do szpitala w Wuhan (Chiny) przyjęto 41 pacjentów z potwierdzoną laboratoryjnie infekcją COVID-19 – większość zarażonych pacjentów stanowili mężczyźni (73%); mniej niż połowa (32%) miała choroby podstawowe: cukrzyca (20%), nadciśnienie tętnicze (15%), choroby sercowo-naczyniowe (15%); średnia wieku pacjentów: 49 lat (IQR 41–58). Częstymi objawami na początku choroby były gorączka (98% z 41 pacjentów), kaszel (76%), bóle mięśni lub zmęczenie (44%); mniej powszechne objawy to: produkcja płocin (28%), ból głowy (8%), krwioplucie (5%), biegunka (3%); duszność wystąpiła u 55% pacjentów. Czas od wystąpienia choroby do duszności wynosił 8 dni (IQR 5–13). Limfopenia wystąpiła u 63% pacjentów. Wszyscy przyjęci pacjenci mieli zapalenie płuc z nieprawidłowymi wynikami CT klatki piersiowej. Powikłania obejmowały zespół ostrej niewydolności oddechowej (29%), niedokrwistość (15%), ostre uszkodzenie serca (12%), wtórne zakażenie (10%). Na OIOM przyjęto

32% pacjentów, a sześciu (15%) zmarło. Obecność cukrzycy zwiększa ryzyko zachorowalności na COVID-19.

Nie wszyscy obecnie podzielają ten pogląd. Według kilku badań rozpozszechnienie cukrzycy u osób zakażonych wirusem jest mniej więcej takie samo jak w populacji ogólnej, a nawet nieco niższe. Metaanaliza 12 badań opisujących dane 2108 chińskich pacjentów z COVID-19 wykazała występowanie cukrzycy na poziomie 10,3%, co było podobne do krajowego rozpowszechnienia zgłoszonego w 2013 r., wynoszącego 10,9%. Włoskie badanie przeprowadzone wśród 146 pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 w szpitalu uniwersyteckim w Padwie wykazało równoważny wskaźnik zachorowalności. Częstość występowania cukrzycy u tych pacjentów wyniosła 8,9% (średni wiek 65,3 lat), podczas gdy w 2018 r. wynosiła 11,0% wśród osób w wieku 55–75 lat (średni wiek 65 lat) z tego samego regionu

Chorzy na cukrzycę zakażeni wirusem SARS-CoV-2 przy przyjęciu do szpitala charakteryzują się:

- limfocytopenią, a w mniejszym stopniu trombocytopenią i leukopenią (które są bardziej widoczne wśród osób inną z ciężką chorobą),
- znacznie podwyższonym stężeniem cytokin prozapalnych, w tym interleukiny-6 (IL-6) i białka C-reaktywnego, a także zwiększoną aktywnością prozakrzepową z wysokimi stężeniami d-dimerów,
- zaburzeniem równowagi pomiędzy krzepnięciem a fibrynolizą, ze zwiększonymi poziomami czynników krzepnięcia i względnym hamowaniem układu fibrynolitycznego,
- zwiększoną agregacją i aktywacją płytek krwi,
- sama cukrzyca lub w połączeniu ze starszym wiekiem, nadciśnieniem i/lub CVD mogą przyczyniać się do niedostatecznej kontroli replikacji SARS-CoV-2 i dłuższej odpowiedzi prozapalnej, potencjalnie prowadząc do pogorszenia rokowania.

Podsumowując, wydaje się oczywiste, że osoby z cukrzycą są bardziej narażone na zakażenie COVID-19. Wymaga to zwiększonej czujności, badań w poradni diabetologicznej i przychodni medycyny ogólnej dla COVID-19 oraz niższego progu hospitalizacji tych pacjentów. Niepokój budzi fakt, że rosnąca liczba pacjentów z cukrzycą odwołuje swoje rutynowe wizyty w klinikach diabetologicznych. Sytuacja ta, wraz ze wzrostem stresu związanego z izolacją

---

społeczną i brakiem aktywności fizycznej, stanowi podatny grunt dla pogorszenia kontroli glikemii i ciśnienia krwi, dodatkowo predysponując tych wrażliwych pacjentów do zakażeń COVID-19.

Należy koniecznie powiadomić społeczność medyczną i społeczeństwo o zwiększonym ryzyku postępującej pandemii u chorych na cukrzycę. Przestrzeganie zasad izolacji społecznej jest bardzo ważne u osób chorych na cukrzycę. Konieczne jest też prowadzenie dalszych badań klinicznych w miarę rozwoju pandemii w celu pełnego scharakteryzowania problemu i określenia najlepszego postępowania dla uzyskania optymalnych wyników leczenia.



## 9. Rokowanie u chorych na cukrzycę cierpiących na COVID-19

**P**ojawiające się informacje sugerują, że osoby z cukrzycą zarażone wirusem SARS-CoV-2 są narażone na większe ryzyko powikłań, w tym śmierci. Zgodnie z danymi WHO ryzyko zgonu u chorych na cukrzycę cierpiących na COVID-19 jest blisko 3-krotnie wyższe niż w całej populacji (odpowiednio 9,2% i 3,4%).

Przykładowo, najbardziej wyróżniającymi chorobami współistniejącymi u 32 pacjentów, którzy nie przeżyli (z grupy 52 pacjentów intensywnej terapii z COVID-19 w badaniu w Chinach), były: cukrzyca (22%) i choroba naczyń mózgowych. Opublikowany niedawno raport z Chińskiego Centrum Kontroli Chorób obejmujący 73 214 przypadków w całym kraju wykazał ogólny wskaźnik śmiertelności na poziomie 2,3%. Ryzyko zgonu było jednak większe u osób z chorobami układu krążenia (10,5%), u osób z cukrzycą (7,3%) oraz u osób z nadciśnieniem tętniczym (6,0%). Te obserwacje są zgodne z wcześniejszymi danymi dotyczącymi osób z chorobami układu oddechowego i chorobami towarzyszącymi. Przykładowo, wskaźniki umieralności w Hongkongu wśród chorych na cukrzycę w wieku 75 lat i starszych z powodu zapalenia płuc przewyższają wskaźniki śmiertelności w tej grupie wiekowej z powodu chorób układu krążenia i raka. Podobne dowody ryzyka wśród osób z cukrzycą zgłoszono w przypadku dwóch wcześniejszych zakażeń COVID, ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS) oraz zespołu oddechowego (MERS).

Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 u osób badanych chorych na cukrzycę wywołuje stres i związane z tym zwiększone uwalnianie hormonów stresu wpływających na glikemię, takich jak glukokortykoidy i katecholaminy, co prowadzi do zwiększenia poziomu glukozy we krwi. Z drugiej strony – w retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Wuhan stwierdzono, że około 10%

pacjentów z T2DM i COVID-19 miało co najmniej jeden epizod hipoglikemii. Wykazano, że hipoglikemia mobilizuje prozapalne monocyty i zwiększa reaktywność płytek krwi, przyczyniając się do wyższej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą.

Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna na swojej stronie internetowej podaje: *Kiedy u osób z cukrzycą rozwija się infekcja wirusowa, leczenie może być trudniejsze a rokowanie gorsze ze względu na wahania poziomu glukozy we krwi i obecność późnych powikłań cukrzycy. Dlaczego? Po pierwsze, u chorych na cukrzycę, jak to przedstawiono poprzednio, działanie układu odpornościowego jest nieprawidłowe (zmniejszona mobilizacja leukocytów wielojądrzastych, upośledzona chemotaksja i aktywność fagocytarna, mniejsze wydzielanie cytokin, jak interleukina-1 IL-1 i IL-6, w odpowiedzi na lipopolisacharydy, zmniejszona aktywność komórek T oraz nadmierna glikacja immunoglobulin), a po drugie, wirus lepiej rozwija się w środowisku o podwyższonym poziomie glukozy we krwi.*

Najnowsze dane dotyczące COVID-19 potwierdzają, że cukrzyca wraz z zaawansowanym wiekiem stanowi czynnik pogarszający rokowanie. Mówią o tym obserwacje z Wuhan. Nowsze dane z Włoch pokazały, że więcej niż dwie trzecie osób, które zmarły z powodu ciężkiego ostrego zespołu oddechowego w wyniku infekcji SARS-CoV-2, miało cukrzycę.

## 10. Znaczenie kontroli glikemii u osób z zakażeniem COVID-19 i cukrzycą

**D**obra kontrola metaboliczna chorych na cukrzycę z zakażeniem COVID-19 istotnie poprawia rokowanie u tych chorych. Do tej pory przeprowadzono jedynie nieliczne badania eksperymentalne bezpośrednio dotyczące roli hiperglikemii w patogenezie i prognozowaniu rokowania w wirusowych chorobach (w tym COVID-19) układu oddechowego. Co stwierdzono?

1. Infekcja wirusowa SARS-CoV-2 powoduje gwałtowne wahania poziomu glukozy we krwi u chorych na cukrzycę. Wykazano, że podwyższony poziom glukozy we krwi zwiększa stężenie glukozy w komórkach pęcherzyków płucnych. Ekspozycja *in vitro* komórek nabłonka płucnego na podwyższone stężenia glukozy znacznie zwiększa możliwości zakaźne i replikacyjne wirusa. Hiperglikemia zwiększa szybkość replikacji wirusa *in vivo*.
2. Podwyższony poziom glukozy może również służyć do tłumienia przeciw-wirusowej odpowiedzi immunologicznej. Odkrycia te są zgodne z badaniami przeprowadzonymi u chorych zakażonych wysoce zjadliwą grypą ptasią, u których hiperglikemii towarzyszyło podwyższone ryzyko zgonu. Hiperglikemia istotnie wpływa na czynność płuc – u chorych na cukrzycę nasilają się zaburzenia oddechowe wywołane wirusem.
3. W modelach zwierzęcych wykazano, że cukrzyca towarzyszą liczne zmiany strukturalne w płucach, w tym zwiększona przepuszczalność naczyń i zapadanie się nabłonka pęcherzykowego. Dane eksperymentalne potwierdzają pogląd, że dobra kontrola glikemii ma korzystny wpływ na rokowanie u chorych z cukrzycą i wirusowymi chorobami układu oddechowego, takimi jak COVID-19.

Istnieje jednak szereg wyzwań związanych z optymalną kontrolą metaboliczną. Przede wszystkim ważne jest podniesienie świadomości chorych na temat znaczenia dobrej kontroli glikemii. W związku z tym optymalne leczenie tych pacjentów powinno obejmować interdyscyplinarne podejście zespołowe, w tym specjalistów medycyny ratunkowej, chorób zakaźnych, pulmonologii i diabetologii. Ponadto może być wymagane wsparcie dietetyków i specjalistów rehabilitacji ruchowej podczas dłuższych okresów hospitalizacji i po powrocie do zdrowia.



## Wydłużenie czasu w zakresie docelowym z systemem FreeStyle Libre<sup>1</sup>



- Klinicznie potwierdzone wydłużenie czasu w zakresie docelowym i skrócenie czasu poniżej zakresu docelowego<sup>1</sup>.
- Łatwość kontroli czasu spędzanego w zakresach docelowych dla lekarza i pacjenta<sup>2</sup>.
- Łatwość podejmowania świadomych codziennych decyzji dotyczących leczenia.

  
**FreeStyle  
Libre**  
SYSTEM MONITOROWANIA GLIKEMII FLASH

**Rekomendowany dla pacjentów od 4 roku życia z cukrzycą typu 1 i typu 2 oraz u kobiet w ciąży<sup>2</sup>.**

  
*life. to the fullest.®*  
**Abbott**

1. Lang J, Jangam S, Dunn T, Hayter G. Expanded real world use confirmed strong associated between frequency of accelerated glucose monitoring and glucose control [abstrakt 089]. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(1):A-40. 2. Aplikacja FreeStyle LibreLink jest przeznaczona na smartfony z funkcją NFC i systemem operacyjnym Android 8.0 lub nowszym oraz na telefony iPhone 7 i nowsze z systemem operacyjnym w wersji 12.1 i nowszej.

FreeStyle, Libre i powiązane nazwy handlowe są znakami towarowymi firmy Abbott Diabetes Care, Inc. w różnych krajach. Pozostałe znaki towarowe należą do ich właścicieli.

© 2020 Abbott ADC-19567

# 11. Co z leczeniem przeciwcukrzycowym u chorych na cukrzycę cierpiących z powodu COVID-19

**B**iorąc pod uwagę fakt, że u chorych na cukrzycę i COVID-19 występuje szczególnie wysokie ryzyko niepomyślnego przebiegu choroby (ryzyko zgonu u chorych na cukrzycę – 9,2%, w całej populacji – 3,4%), osoby te powinny zachować szczególne środki ostrożności.

Ogólnie rzecz biorąc, osoby chore na cukrzycę powinny dystansować się od społeczeństwa i prowadzić higieniczny styl życia.

Dobra glikemiczna kontrola powinna być celem bez względu na to, jakie leki są używane. Rozsądnie jest pozostać przy bieżącej terapii, jeżeli pozwala ona na dobre wyrównanie metaboliczne, lub też należy ją intensyfikować przy niewłaściwym wyrównaniu metabolicznym. Możliwe jest to jednak w czasie wizyty lekarskiej – to lekarz powinien zdecydować, jak intensyfikować terapię przeciwcukrzycową.

Nie należy zapominać o tym, że insulina jest bezpiecznym wyborem w większości przypadków chorych na cukrzycę typu 2 o słabej kontroli glikemii i pozostaje wyłączną terapią chorych na cukrzycę typu 1. Nie należy zapominać, że leczenie insuliną osłabia ekspresję nerkową ADAM-17 (dezin-tegrina i metaloproteinaza-17) w cukrzycy. W normalnej fizjologii ADAM-17 rozszczepia ACE2.

Metformina i sulfonilomoczniki nie wykazują interakcji z ACE2 ani z ADAM-17 i leczenie tymi lekami może być bezpiecznie kontynuowane.

Wykazano, że pioglitazon zmniejsza stężenie wielu wskaźników zapalnych związanych u chorych na cukrzycę z współistniejącym często zespołem metabolicznym i zmianą profilu lipidowego. Biorąc to wszystko pod uwagę, należy uznać stosowanie tego leku za terapię wspomagającą w COVID-19. Trzeba też podkreślić, że pioglitazon można podawać pacjentom przyjmującym statyny. Wykazano mianowicie, że dodanie pioglitazonu do atorwastatyny dodatkowo zmniejsza stężenie białka C-reaktywnego i innych markerów stanu zapalnego.

Liraglutyd, peptyd glukagonopodobny 1 (GLP-1), zwiększa ekspresję ACE2 w sercu i płucach. Wyniki badań wskazują również na to, że blokery kotransportera sodowo-glukozowego 2 zwiększają aktywność ACE2.

Stosowanie inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) wymaga bardziej szczegółowego omówienia. Enzym DPP-4 jest glikoproteiną transbłonową typu II, wszechobecną w wielu tkankach, w tym w komórkach odpornościowych. DPP-4 odgrywa ważną rolę w metabolizmie glukozy i insuliny. DPP-4 degraduje inkretyny, takie jak peptyd glukagonopodobny-1 (GLP-1) i insulinopodobny polipeptyd zależny od glukozy, ostatecznie prowadząc do zmniejszenia wydzielania insuliny. DPP-4 reguluje poposiłkową glikemię poprzez degradację GLP-1. DPP-4 wpływa na metabolizm w tkance tłuszczowej trzewnej i bezpośrednio nasila stan zapalny adipocytów i oporność na insulinę. DPP-4 odgrywa także ważną rolę w regulacji odporności poprzez aktywację limfocytów T i zwiększenie ekspresji CD86 i NF-KB. Można podsumować, że enzym DPP-4 nasila zwiększony stan zapalny toczący się w cukrzycy typu 2 poprzez mechanizmy katalityczne i niekatalityczne. Warto zauważyć, że aktywność enzymatyczna DPP-4 wpływa na funkcję cytokin, chemokin i czynników wzrostu.

Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że wyższy wskaźnik śmiertelności u chorych na cukrzycę typu 2 zainfekowanych MERS-CoV może być powiązany z rozregulowaniem odpowiedzi immunologicznej przez DPP-4.

Inhibitory DPP-4 hamują działanie DPP-4 i w konsekwencji blokują rozkład GLP-1. Zwiększa to wydzielanie insuliny i obniża poziom glukozy we krwi pacjentów z cukrzycą typu 2. Jednak wpływ hamowania DPP-4 przez blokery DPP-4 na układ odpornościowy pacjentów z cukrzycą typu 2 nie jest do końca poznany. Metaanaliza wykazała, że zakażenia górnych dróg oddechowych nie zwiększają się znacząco u leczonych inhibitorem DPP-4. W porównaniu z placebo po leczeniu blokerami DPP-4 ryzyko wystąpienia zakażeń oddechowych było porównywalne.

Nie jest jasne, czy hamowanie DPP-4 jest najbardziej odpowiednią strategią, jednak DPP-4 może stanowić potencjalny cel, jakim jest zapobieganie i zmniejszanie ryzyka rozwoju i progresji powikłań płucnych u chorych na cukrzycę typu 2 cierpiących z powodu zakażenia SARS-CoV-2. Wymaga to dalszych badań.

Chociaż SARS-CoV-2 nie wymaga do zakażenia obecności receptora DPP-4, to dalszych badań wymaga to, czy potencjalne antyzapalne działanie blokerów DPP-4 może pomóc w leczeniu ostrych powikłań oddechowych COVID-19, w których pośredniczą cytokiny. Niemniej blokery DPP-4 nie zmieniają ekspresji ACE2.

Wykazano, że peptydaza dipeptydylowa-4 (DPP-4) jest głównym receptorem MERS-CoV. Ponieważ inhibitory DPP-4 są powszechnie stosowane w leczeniu cukrzycy na całym świecie, przyszłe badania powinny odpowiedzieć na pytanie, czy DPP-4 może również działać jako receptor SARS-CoV-2, a tym samym, czy blokery DPP-4 wywierają działanie ochronne przeciwko COVID-19.

### **Stosowanie blokerów układu renina-angiotensyna-aldosteron**

Koronawirus SARS-CoV-2 odpowiedzialny za epidemię COVID-19 wnika do komórek po związaniu się z receptorem ACE2. Aktywacja tego receptora przeciwdziała aktywacji układu RAA. Pojawiły się obawy, czy zmiany w ekspresji ACE2 po stosowaniu inhibitorów RAAS mogą być częściowo odpowiedzialne za wirulencję SARS-CoV-2. Biorąc pod uwagę fakt, że stosowanie inhibitorów ACE i ARB na całym świecie jest powszechne, niezbędne jest opracowanie wytycznych dotyczących stosowania tych leków. Dane EBM na temat tej kwestii u ludzi są bardzo ograniczone. Odstawienie inhibitorów RAAS może być szkodliwe u niektórych pacjentów, w tym u chorych na cukrzycę.

Wykazano z kolei, że u chorych z chorobami współistniejącymi, takimi jak cukrzyca czy nadciśnienie, występuje częściej ciężką postać COVID-19. Chorzy ci częściej byli przyjmowani na oddziały intensywnej terapii, częściej byli poddawani wentylacji mechanicznej i częściej umierali.

ACE2 jest kluczowym enzymem, który rozkłada angiotensynę II do angiotensyny-(1-7), łagodząc w ten sposób jej działanie wazokonstrykcyjne, zatrzymywanie sodu oraz procesy zwłóknieniowe. Chociaż angiotensyna II jest podstawowym substratem ACE2, enzym ten rozbija również



angiotensynę I do angiotensyny-(1-9) i uczestniczy w hydrolizie innych peptydów. W badaniach przeprowadzonych u ludzi wykazano, że rola ACE2 w płucach jest względnie minimalna w normalnych warunkach, ale może być podwyższona w niektórych stanach klinicznych.

Różne inhibitory ACE i ARB mają inne działanie na angiotensynę II. Pomimo znacznej homologii strukturalnej między ACE i ACE2, ich miejsca wiązania z ACE2 są różne. Przeprowadzono tylko pojedyncze badania na ludziach dotyczące wpływu hamowania RAAS na ekspresję ACE2. Przeprowadzone dane sugerują, że wpływ różnych inhibitorów ACE i ARB na ekspresję ACE2 nie jest jednakowy.

Nawet jeśli inhibitory RAAS modyfikują poziom lub aktywność ACE2 w tkankach, to i tak brak jest danych klinicznych wskazujących na to, że ułatwia to wejście białka kolca SARS-CoV-2 do komórki. Konieczne są dalsze badania przeprowadzone u ludzi, aby lepiej zdefiniować unikalną wzajemną zależność między SARS-CoV-2 a siecią RAAS.

SARS-CoV-2 nie tylko wykorzystuje ACE2, aby wejść do komórki, ale również powoduje zmniejszenie ekspresji ACE2 (enzym nie jest w stanie wywierać efektów ochronnych w innych narządach). Niestabilna aktywność angiotensyny II może być częściowo odpowiedzialna za uszkodzanie narządów w przebiegu COVID-19. Utrzymujące się zakażenie SARS-CoV-2 przyczynia się do zmniejszenia ekspresji błonowej ACE2. Zmniejszenie aktywności ACE2 w płucach może powodować nadmierne gromadzenie się angiotensyny II i miejscową aktywację układu RAAS. Wykazano, że chorzy z COVID-19 mieli podwyższone poziomy angiotensyny II w osoczu. Obniżenie poziomu ACE2 może teoretycznie osłabiać kardioprotekcję. Wykazano, że markery uszkodzenia mięśnia sercowego są podwyższone podczas przebiegu COVID-19 i szybko rosną wraz z pogorszeniem stanu klinicznego i przed śmiercią.

Istnieje jednak ryzyko związane z odstawieniem inhibitorów RAAS u chorych stabilnych klinicznie. Zakażenie COVID-19 przebiega w szczególnie ciężki sposób u chorych ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. Stosowanie inhibitorów RAAS przynosi korzyści w zakresie ochrony nerek i mięśnia sercowego, a ich odstawienie może wiązać się z ryzykiem dekompensacji klinicznej u pacjentów wysokiego ryzyka. Chociaż do tej pory w raportach epidemiologicznych z Chin zgłaszano rzadkie przypadki rozwoju niewydolności serca, częstość występowania niewydolności serca wśród krytycznie chorych pacjentów z Covid-19 w Stanach Zjednoczonych jest wysoka (> 40%).

Wycofanie inhibitorów RAAS podawanych w leczeniu nadciśnienia może być mniej ryzykowne niż wycofanie inhibitorów RAAS podawanych w stanach, w których uważa się je za podstawową terapię, ale może wiązać się z innymi wyzwaniami. Przejście z inhibitora RAAS na inną terapię przeciwnadciśnieniową u stabilnego pacjenta ambulatoryjnego może wymagać częstych kontroli, aby uniknąć odbicia wzrostu ciśnienia krwi. Ponadto wybór równoważnych dawek terapii przeciwnadciśnieniowych może być trudny. Nawet małe i krótkotrwałe okresy niestabilności ciśnienia krwi po zmianie terapeutycznej wiążą się z nadmiernym ryzykiem sercowo-naczyniowym. U chorych wysokiego ryzyka należy podejmować wyważone decyzje. Klinicyści muszą być świadomi niezamierzonych konsekwencji przedwczesnego przerwania sprawdzonych terapii.

Podsumowując, należy stwierdzić:

1. ACE2 – enzym fizjologicznie przeciwdziałający aktywacji RAAS jest funkcjonalnym receptorem dla SARS-CoV-2 – wirusa odpowiedzialnego za pandemię COVID-19.
2. Wybrane badania przedkliniczne sugerują, że inhibitory RAAS mogą zwiększać ekspresję ACE2, budząc obawy dotyczące ich bezpieczeństwa u pacjentów z COVID-19.
3. Brak wystarczających danych do ustalenia, czy te obserwacje łatwo przekładają się na ludzi, a żadne badania nie oceniały działania inhibitorów RAAS u chorych na COVID-19 ludzi.
4. Trwają badania kliniczne w celu przetestowania bezpieczeństwa i skuteczności modulatorów RAAS (w tym rekombinowana ludzka ACE2 i losartan ARB chorych na COVID-19).
5. Nagłe odstawienie inhibitorów RAAS u pacjentów wysokiego ryzyka, w tym pacjentów z niewydolnością serca lub zawałem mięśnia sercowego, może powodować niestabilność kliniczną i niekorzystne skutki zdrowotne.
6. Naukowcy uważają, że do czasu uzyskania dalszych danych inhibitory RAAS powinny być nadal stosowane u chorych dotychczas leczonych tymi lekami.

## 12. Wpływ stosowanego leczenia immunosupresyjnego stosowanego w przebiegu różnych chorób na przebieg i rokowanie u chorych na cukrzycę i cierpiących na COVID-19

**W**ielu chorych cierpiących z powodu cukrzycy choruje na schorzenia wymagające stosowania leków działających immunosupresyjnie (np. kolagenozy, schorzenia nowotworowe, chorzy po transplantacji narządów). Z drugiej strony, ryzyko zachorowania na COVID-19 chorego na cukrzycę i leczonego jeszcze dodatkowo lekami immunosupresyjnymi jest istotnie większe niż u innych. Co obecnie wiadomo na temat stosowania leków immunosupresyjnych i NLPZ u chorych cierpiących z powodu COVID-19?

### **Sterydy w małych dawkach i NLPZ**

Dane literaturowe nie przedstawiają rozstrzygających dowodów dotyczących stosowania NLPZ w leczeniu pacjentów z COVID-19. Istnieją pewne dowody na to, że kortykosteroidy mogą być korzystne w leczeniu SARS-CoV-2.

### **Blokery TNF- $\alpha$**

Obecnie nie ma dowodów mówiących o tym, że blokada TNF- $\alpha$  jest szkodliwa dla chorych na COVID-19.

### Blokery IL-6

Wirus SARS-CoV-2 nasila wytwarzanie prozapalnych cytokin (IL-6 i innych). Cytokiny te są częściowo odpowiedzialne za rozwój ostrej niewydolności oddechowej. Ponadto wykazano, że wirus SARS-CoV-2 nasila wydzielanie IL-6 przez co najmniej 2 tygodnie po wystąpieniu choroby. U dzieci wykazano niższy poziom syntezy cytokin. Sugerowano, że IL-6 jest potencjalnym markerem prognostycznym ciężkości przebiegu choroby COVID-19 i że różne cząsteczki związane ze szlakiem IL-6 są potencjalnymi celami terapeutycznymi, takimi jak ADAM-17, SARS-CoVssRNA, DUSP1 i p38 MAPK. Obecnie nie ma naukowych dowodów na korzystny wpływ inhibitorów IL-6 na modulację zakażenia COVID-19. Dalsze zrozumienie roli redukcji IL-6 będzie dostępne w miarę postępu pandemii i udostępnienia dalszych danych klinicznych. Leczenie *in vitro* glikopironium, formoterolem i budezonidem wywierało addytywne działanie hamujące na miana wirusa i produkcję cytokin w przypadku ludzkich komórek nabłonkowych nosa i tchawicy.

### Blokery JAK

Obecne badania sugerują, że chociaż istnieją potencjalne cele na szlaku JAK-STAT, którymi można manipulować w leczeniu koronawirusów, wszystkie są na wczesnym etapie i wymagają dalszych badań *in vitro* i *in vivo* w celu potwierdzenia ich efektów terapeutycznych.

### Blokery IL-1

Wykazano, że poziom IL-1 jest podwyższony u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2. Nie ma obecnie dowodów na znaczenie blokerów IL-1 w leczeniu COVID-19 u ludzi. Literatura sugeruje jednak potencjalną rolę niskich dawek kortykosteroidów w zmniejszaniu poziomu markerów prozapalnych, takich jak IL-1, które są podwyższone w ramach odpowiedzi immunologicznej i mogą odgrywać rolę w powiązaniu z ciężkim uszkodzeniem płuc u chorych z COVID-19.

### Mykofenolan (MPA)

Wyniki badań *in vitro* wykazały korzystne działanie MPA przeciwko MERS. Badania *in vivo* sugerują, że stosowanie MPA może wyrządzić więcej szkody niż korzyści. Badania kliniczne są zbyt małe, aby potwierdzić lub odrzucić jakiegokolwiek korzystne zastosowanie MPA u chorych z COVID-19.

## **Takrolimus**

Ogólnie niewielka ilość dostępnej literatury sugeruje potencjalną rolę FK506 (takrolimus) jako silnego leku przeciwwirusowego w leczeniu ludzkich koronawirusów. Należy jednak zauważyć, że COVID-19 jest nową chorobą i może mieć inną etiologię i działanie mechanistyczne niż istniejące szczepy, a do tej pory ten lek immunosupresyjny i jego pochodne nie były badane na ludziach. Dalsze badania są uzasadnione zarówno w warunkach klinicznych, jak i laboratoryjnych.

## 13. Zapobieganie u chorych na cukrzycę zachorowaniu na COVID-19

**C**horzy na cukrzycę to osoby szczególnie narażone na zachorowanie na COVID-19. Nie ma leku, który byłby skuteczny w zapobieganiu COVID-19. Ponieważ szczepionki nie oczekuje się wcześniej niż w 2021 r., najważniejszym działaniem jest próba zmniejszenia ryzyka zakażenia. Dlatego proponowane jest postępowanie zapobiegające infekcji SARS-CoV-2, które powinno być szczególnie przestrzegane przez chorych na cukrzycę. Wśród zaleceń wymienić należy:

- 1) ograniczenie wychodzenia z domu do niezbędnego minimum,
- 2) nieuczestniczenie w żadnych wieloosobowych spotkaniach – spotkania przyjaciół i rodzin w prywatnych domach, udział w weselach czy w nabożeństwach kościelnych,
- 3) unikanie kontaktu z kimś, kto wykazuje objawy COVID-19 (wysoka temperatura i/lub kaszel).

Następnym ważnym elementem zapobiegania infekcji jest dbanie o higienę osobistą – mycie rąk i higiena dróg oddechowych.

Istnieją ogólne zasady, których należy przestrzegać, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się infekcji dróg oddechowych i klatki piersiowej spowodowanych przez wirusy oddechowe, w tym SARS-CoV-2. Wśród nich wymienić należy:

- 1) częste mycie rąk mydłem i wodą przez co najmniej 30 sekund (należy robić to natychmiast po wydmuchaniu nosa, kichaniu lub kaszlu, a także przed jedzeniem i po jedzeniu),
- 2) unikanie dotykania oczu, nosa i ust niemytymi rękami,

- 3) unikanie bliskiego kontaktu z ludźmi, którzy mają ww. objawy,
- 4) przykrywanie nosa i usta chusteczką w czasie kaszlu i kichania należy, a następnie wyrzucenie użytej chusteczki do kosza,
- 5) czyszczenie i dezynfekowanie często dotykanych przedmiotów i powierzchni w domu.

Poza tym przy wszelkich niepokojących objawach należy skontaktować się z lekarzem rodzinnym lub szpitalnym. Należy poprosić rodzinę, przyjaciół i sąsiadów o pomoc w zorganizowaniu jedzenia i leków.

W domu należy:

- 1) minimalizować czas spędzany przez inne osoby we wspólnych pomieszczeniach (kuchnia, łazienka i miejsca do siedzenia) i utrzymywać dobrze wentylowane wspólne przestrzenie,
- 2) utrzymać odległość 2 metrów (3 kroki) od innych osób,
- 3) najlepiej spać w oddzielnym łóżku,
- 4) najlepiej korzystać z oddzielnej łazienki,
- 5) należy używać oddzielnych ręczników (do higieny rąk, jak i po kąpielach),
- 6) należy używać zmywarki do mycia naczyń, a jeśli to niemożliwe, należy myć je zwykłym płynem do mycia naczyń i ciepłą wodą i dokładnie wysuszyć,
- 7) należy pamiętać o tym, aby wszyscy mieszkańcy w domu regularnie myli ręce, unikali dotykania twarzy.

Bardzo ważne jest, aby pozostawać aktywnym umysłowo i fizycznie. Są proste rzeczy, które można zrobić, aby pozostać aktywnym umysłowo i fizycznie w tym czasie. Wśród nich wymienić należy:

- 1) wykonywanie prostych ćwiczeń,
- 2) spędzanie czasu na robieniu rzeczy ulubionych, takich jak czytanie, gotowanie, inne hobby w domu lub słuchanie ulubionych programów radiowych lub oglądanie telewizji,
- 3) spożywanie zdrowych, dobrze zbilansowanych posiłków i picie wystarczającej ilości wody,
- 4) unikanie palenia (zaobserwowano wysoką ekspresję genu ACE2 w próbkach palaczy w porównaniu do próbek niepalących, co wskazuje, że pala-

cze mogą być bardziej podatni na zakażenie SARS-CoV-2), alkoholu i narkotyków,

- 5) spędzanie czasu w pomieszczeniach z otwartymi oknami, aby wpuścić świeże powietrze i uzyskać dostęp do naturalnego światła słonecznego,
- 6) pozostawanie w kontakcie z rodziną i przyjaciółmi (telefon, poczta lub online),
- 7) wychodzenie z domu zawsze z maską zakrywającą nos i usta.

### Uwagi praktyczne

Według WHO stosowanie masek jest zalecane tylko wtedy, gdy osoba kaszle lub kicha lub gdy opiekuje się osobą z podejrzeniem infekcji. Wiele krajów, w tym Polska, zaleciło, aby osoby zdrowe nosiły w miejscach publicznych maski na twarz lub zasłony twarzy, takie jak szaliki lub chusty.

Maski na twarz w połączeniu z innymi środkami zapobiegawczymi, takimi jak częste mycie rąk i dystans społeczny, pomagają spowolnić rozprzestrzenianie się choroby. Maski są stosowane, aby zapobiec przenoszeniu COVID-19 przez osoby, które mają wirusa, ale są tego nieświadome.

Maska chirurgiczna, zwana także maską medyczną, to luźna jednorazowa maska, która chroni nos i usta użytkownika przed kontaktem z kroplami, rozpryskami i aerozolami mogącymi zawierać zarazki. Maski chirurgiczne odfiltrują również duże cząsteczki z powietrza. Maski chirurgiczne mogą chronić innych, zmniejszając narażenie na ślinę i wydzielinę oddechową użytkownika maski. W tej chwili amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków nie zatwierdziła żadnego rodzaju maski chirurgicznej specjalnie do ochrony przed wirusem COVID-19, ale maski te mogą zapewnić pewną ochronę, gdy maski N95 nie są dostępne.

Maska N95 zapewnia lepszą ochronę niż maska chirurgiczna, ponieważ może odfiltrować zarówno duże, jak i małe cząsteczki. Nazwa wskazuje, że maska ma blokować 95% bardzo małych cząstek. Podobnie jak maski chirurgiczne, maski N95 są przeznaczone do jednorazowego użytku, jednak naukowcy testują sposoby dezynfekcji masek N95, aby można je było ponownie wykorzystać.



Gdy masek chirurgicznych i N95 brakuje, można wykorzystać maski z tkanin, które są bardziej dostępne i można ich ponownie użyć. Chociaż maski materiałowe i maski N95 mają różne cele, obie mają spowolnić rozprzestrzenianie się COVID-19. Nosi się maskę z materiału, aby chronić innych na wypadek, gdyby użytkownik maski miał wirusa. Maski N95 pomagają chronić użytkownika przed zarażeniem się wirusem od innych. Zdrowy rozsądek sugeruje również, że pewna ochrona jest lepsza niż żadna. Ale noszenie maseczki z tkaniny nie będzie miało żadnej wartości, jeśli nie będzie to połączone z częstym myciem rąk i dystansem społecznym.

Maski z tkaniny są tanie i proste w wykonaniu, powinny zawierać wiele warstw tkaniny. Maski na twarz powinny być noszone w miejscach publicznych, w których trudno jest utrzymać środki dystansowania społecznego, na przykład w sklepach spożywczych, szczególnie w obszarach o znacznym zaludnieniu. Dlaczego maski:

- Mikrokropelki oddechowe znajdują się w wydychanym powietrzu. Kropelki mogą wylądować w ustach lub nosach osób znajdujących się w pobliżu i być wdychane do płuc. Maski mogą częściowo przed tym chronić.
- W powietrzu pochodzącym z klimatyzatorów umieszczonych w korytarzu poza pokojami ludzi wykazano obecność SARS-CoV-2. Maski mogą częściowo przed tym chronić.
- Ryzyko zakażenia jest największe w przypadku kontaktu z osobą, która ma już objawy choroby. Chociaż rozprzestrzenienie choroby może być możliwe przed pojawieniem się objawów, to ryzyko jest małe. Maski mogą częściowo przed tym chronić.
- Jedna osoba na ogół zaraża od dwóch do trzech innych. Maski mogą częściowo przed tym chronić.

Wirus przeżywa na powierzchni przez wiele godzin, a nawet dni. Wykazano, że wirus SARS-CoV-2 jest wykrywalny przez jeden dzień na tekturze, przez maksymalnie trzy dni – na plastiku (polipropylen) i stali nierdzewnej (AISI 304) oraz przez maksymalnie cztery godziny – na 99% miedzi. Różni się to jednak w zależności od wilgotności i temperatury.

Powierzchnie mogą być odkażane za pomocą różnych roztworów detergentów (w ciągu jednej minuty ekspozycji środek osiąga 4 lub więcej redukcji logarytmicznych ilości wirusa – redukcja 99,99%): o 78–95% przy stosowaniu etanolu (alkohol stosowany w spirytusie), 70–100% przy stosowaniu 2-propanolu

---

(alkohol izopropylowy), połączenia 45% 2-propanolu z 30% 1-propanolu, 0,21% podchlorynu sodu (wybielacz), 0,5% nadtlenu wodoru lub 0,23–7,5% powidon-jod.

Mydło i detergent są również skuteczne, jeśli są właściwie stosowane – produkty mydlane niszczą tłuszczową warstwę ochronną wirusa, dezaktywując ją, a także uwalniając ją od skóry i innych powierzchni.

Inne roztwory, takie jak: chlorek benzalkoniowy i glukonian chlorheksydyny (chirurgiczny środek dezynfekujący), są mniej skuteczne.

## 14. Leczenie zakażenia wirusem SARS-CoV-2

**T**rwa kilka badań klinicznych mających na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności potencjalnych alternatywnych metod leczenia, w tym między innymi remdesiwiru, tocilizumabu, lopinawiru/rytonawiru, rybawiryry, interferonu, fosforanu chlorochiny, arbidolu.

W literaturze medycznej (PubMed) opublikowano wstępne dane dotyczące zastosowanych leków/farmakoterapii w zwalczaniu koronawirusa COVID-19. Chińskie zalecenia wymieniają sześć leków (tabela I).

**Tabela I.** Leki zalecane w leczeniu zapalenia płuc powodowanego wirusem COVID-19.

Lek	Dawkowanie*	Sposób podania
1. IFN- $\alpha$	5 mln jedn., 2 x dziennie	inhalacje
2–3. Lopinawir/ /ritonavir	200 mg/50 mg/kapsułkę, 2 kapsułki za każdym razem, 2 x dziennie	doustnie
4. Ribawirin	500 mg za każdym razem, 2 do 3 x dziennie, w połączeniu z lekami IFN- $\alpha$ lub lopinawir/ritonavir	dożylnie
5. Chloroquine phosphate	500 mg (300 mg dla chlorokiny) za każdym razem, 2 x dziennie	doustnie
6. Arbidol	200 mg za każdym razem, 3 x dziennie	doustnie

\* Zalecany (dla wszystkich wymienionych leków) okres podawania leku: nie więcej niż 10 dni

Wstępne dane *in vitro* sugerują, że SARS-CoV-2 jest bardziej podatny na leczenie interferonem typu I (np. interferonem- $\beta$ ) niż SARS-CoV.

Znane z leczenia AIDS inhibitory proteaz HIV mogą również działać na wirusa COVID-19. Obecnie sugeruje się lopinawir/rytonawir (LPV/r) – kombinację leków, która wcześniej została potwierdzona jako skuteczna w SARS-Cov i MERS-Cov, jako zalecaną do leczenia COVID-19. Poza tym, z racji homologii, potencjalnym lekiem może być nelfinawir – inny lek przeciw HIV. Ponadto wykazano, że wnikanie wirusa SARS-CoV-2/COVID-19 wymaga receptora SARS-CoV ACE2, a proteaza serynowa TMPRSS2 jest inhibitorem wnikania wirusa. Inhibitor TMPRSS2 jest farmaceutykiem zatwierdzonym do użytku klinicznego.

Jedną z obiecujących opcji farmakologicznych mających znaczenie dla pacjentów dla chorych na cukrzycę jest chlorochina i jej hydroksyanalog – hydroksychlorochina. Chlorochina, szeroko stosowana w malarii i chorobach autoimmunologicznych, została również zgłoszona jako potencjalny lek przeciwwirusowy o szerokim spektrum działania. Chociaż skuteczność i bezpieczeństwo chlorochiny w leczeniu COVID-19 pozostaje niejasna, ostatnie badania wykazały, że lek był bardzo skuteczny w kontrolowaniu zakażenia SARS-CoV-2 *in vitro*. Oprócz działania immunomodulującego i przeciwzapalnego, chlorochina zwiększa endosomalne pH i zaburza glikozylację receptorów komórkowych dla SARS-CoV-2, blokując w ten sposób możliwość zakażenia. Wstępne wyniki badania klinicznego wykazały, że u leczonych chlorochiną rokowanie było lepsze niż w grupie kontrolnej. Stosowanie chlorochiny skracало czas trwania choroby, hamowało progresję zapalenia płuc, promując konwersję ujemną wirusa. Z drugiej strony, w kilku badaniach stwierdzono, że hydroksychlorochina poprawia kontrolę glikemii u zdekompensowanych, opornych na leczenie pacjentów z cukrzycą. Chlorochina zwiększa uwalnianie peptydu C. Wykazano również zmniejszoną wewnątrzkomórkową degradację insuliny i zwiększoną kumulację insuliny jako możliwe działania hydroksychlorochiny w modelach zwierzęcych. Biorąc pod uwagę wcześniej zgłaszany wpływ chlorochiny/hydroksychlorochiny na metabolizm glukozy, należy zachować ostrożność podczas podawania leku pacjentom z cukrzycą i COVID-19. Konieczne może być dostosowanie dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych i/lub insuliny, aby zapobiec potencjalnym zdarzeniom hipoglikemicznym.

Arbidol, lek w IV fazie badania klinicznego, ma szerokie spektrum działania przeciw wirusom atakującym układ oddechowy, został zarejestrowany dla leczenia zapalenia płuc powodowanego koronawirusem.

Badany jest również wpływ kortykosteroidów na COVID-19. Ostre uszkodzenie płuc i ARDS są częściowo spowodowane reakcją immunologiczną

gospodarza. Chociaż kortykosteroidy hamują progresję zapalenia płuc, ale zmniejszają również odporność i usuwanie patogenów z organizmu. W zakażeniach SARS-CoV i MERS-CoV w płucach stwierdzono stan zapalny i rozproszone uszkodzenie pęcherzyków płucnych, dlatego kortykosteroidy były szeroko stosowane. Jednak dowody naukowe nie potwierdziły tych informacji. U leczonych sterydami stwierdzono natomiast opóźnioną eliminację wirusowego RNA, zwiększoną śmiertelność oraz większą częstość powikłań, w tym szczególnie u chorych na cukrzycę. W przypadku podejrzenia zakażenia SARS-CoV-2 WHO odradza stosowanie kortykosteroidów, poza przypadkami leczonymi tymi lekami z innych powodów. Biorąc pod uwagę działanie podnoszące glikemię oraz wpływ sterydów na odpowiedź immunologiczną, należy zachować szczególną ostrożność u chorych na cukrzycę. Rygorystyczne monitorowanie stężenia glukozy i uważne rozważenie interakcji między lekami może złagodzić nasilenie objawów i działań niepożądanych. Chociaż hiperglikemia jest zwykle głównym problemem w tym kontekście, nie należy lekceważyć możliwości wystąpienia epizodów hipoglikemii w wyniku współdziałania leczenia farmakologicznego, patogenezы wirusowej i typowych zaburzeń metabolicznych cukrzycy. Strategie terapeutyczne dostosowane do pacjenta i optymalne cele kontroli glikemii powinny być formułowane na podstawie ciężkości choroby, obecności chorób współistniejących i powikłań związanych z cukrzycą, wieku i innych czynników. Wielodyscyplinarne podejście zespołowe jest konieczne w czasie długich hospitalizacji i powrotu do zdrowia. Szczególną uwagę należy zwrócić na osoby z nefropatią cukrzycową lub powikłaniami sercowymi związanymi z cukrzycą, ponieważ te osoby są również bardziej narażone na ciężki przebieg COVID-19 i ryzyko zgonu. Czas wykrywania wirusowego RNA z wymazów z jamy ustnej gardła w grupie leczonej glukokortykoidami był dłuższy niż w grupie leczonej bez glukokortykoidów (odpowiednio 15 dni i 8,0 dni;  $t = 2,550$ ,  $p = 0,013$ ). Okres wykrywalności wirusowego RNA w próbkach kału w grupie leczonej glukokortykoidami był dłuższy niż w grupie leczonej bez glukokortykoidów (odpowiednio 20 dni w porównaniu do 11 dni;  $t = 4,631$ ,  $p < 0,001$ ). Ze względu na opóźniony klirens wirusowego RNA w grupie leczonej glikokortykoidami nie są one zalecane w leczeniu COVID-19.

W przebiegu COVID-19 niektórzy lekarze zalecają stosowanie paracetamolu (acetaminofenu) zamiast ibuprofenu. WHO nie sprzeciwia się stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), takich jak ibuprofen, w leczeniu objawowym, a FDA twierdzi, że obecnie nie ma dowodów na to, że NLPZ nasilają objawy COVID-19

Leczenie przeciwzakrzepowe heparyną drobnocząsteczkową wiąże się z wynikami leczenia w COVID-19 o ciężkim przebiegu, szczególnie u chorych wykazujących objawy koagulopatii (podwyższony dimer D).

Amerykańskie władze wydały zgodę na stosowanie eksperymentalnego leku remdesivir w leczeniu chorych na COVID-19. Remdesivir, początkowo opracowany w celu leczenia wirusa Eboli, został zaaprobowany jako środek leczenia chorych zakażonych koronawirusem. Badania kliniczne wykazały, że przyspiesza on powrót do zdrowia u osób chorych na COVID-19. Zaaprobowala go amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków.

Cyklosporyna A wykazuje silne działanie przeciwwirusowe, w tym na różne wirusy RNA, które wykorzystują cyklofilinę i czynnik jądrowy aktywowanych komórek T (NFAT) jako główny szlak sygnalizacyjny. Cyklosporyna A jest blockerem tych przemian. Ogólnie sugeruje się, że śmiertelne działanie COVID-19 na komórki gospodarza, w tym pneumocyty i limfocyty T, wynika z wywołanego przez wirus stresu komórkowego i mitochondrialnego. Cyklosporyna A może zapewnić ochronę przed burzą cytokinową u chorych zakażonych COVID-19. Hipoteza ta wymaga przetestowania w randomizowanym badaniu klinicznym.

## Podsumowanie

Farmakoterapia infekcji wirusowej COVID-19 powodującej w ciężkich przypadkach zapalenie płuc jest obecnie opracowywana w wielu międzynarodowych ośrodkach medycznych. Aktualnie brak jest szczepionki na koronawirusa COVID-19. Badania naukowe rozwijają się w celu opracowania szczepionki koronawirusowej.

# 15. Nowe informacje na temat SARS-CoV-2 oraz diagnostyki i leczenia COVID-19

**W**iedza na temat SARS-CoV-2 oraz diagnostyki, przebiegu i leczenia COVID-19 rozwija się w niezwykle dynamicznie. Wszystkie prace, z których korzystałem przy pisaniu tego opracowania, były opublikowane w końcu 2019 r. i w 2020 r. Praca została zakończona w dniu 30 kwietnia 2020 r. i podawane dane są *de facto* uzupełnione do tego dnia. Ta wiedza cały czas jest uzupełniana. Tak naprawdę całe przygotowywane opracowanie powinno być uzupełniane lub poprawiane. Najlepiej byłoby to robić np. jeden raz w miesiącu. Najlepszym dowodem na to jest fakt, że od dnia zakończenia pisania pracy (30 kwietnia 2020 r.) do dnia wysyłki pracy do Redakcji (4 maja 2020 r.) minęły tylko 4 dni, a już ukazało się kilka nowych doniesień, o których jeszcze napiszę.

I tak:

1. Mercurio N. i wsp. w pracy *Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* opublikowanej w „JAMA Cardiol.”; doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834, wykazali, że chorzy cierpiący na COVID-19 z zapaleniem płuc leczeni hydroksychlorochiną mieli podwyższone ryzyko wydłużenia odstępu QTc, a stosowanie azytromycyny pogłębiało te zmiany. Autorzy sugerują, że należy rozważyć ryzyko i korzyści stosowania hydroksychlorochiny i azytromycyny.
2. Mehra M. i wsp. w pracy *Cardiovascular Disease, Drug Therapy and Mortality in Covid-19* (DOI: 10.1056/NEJMoa2007621) przedstawili ryzyko zgonu

w zależności od niektórych czynników ryzyka. Uzyskane przez nich wyniki przestawiam w tabeli:

Czynnik ryzyka	Obecny (%)	Nieobecny (%)	Współczynnik ryzyka
Wiek > 65 lat	10,0	4,9	1,93
Kobiety	5,0	6,3	0,79
Choroba wieńcowa	10,2	5,2	2,70
Niewydolność sercowa	15,3	5,6	2,48
Arytmia	11,5	5,6	1,95
COPD	14,2	5,6	2,96
Pałący	9,4	5,6	1,79
Leczony ACE I	2,1	6,1	0,33
Leczony AT1 I	6,8	5,7	1,23
Leczony statynami	4,2	6,0	0,35

Bardzo ciekawe wyniki.



## 16. Podsumowanie

**E**pidemia zakaźnej choroby COVID-19 wywołanej przez koronawirusa SARS-CoV-2 rozpoczęła się w grudniu 2019 r. w mieście Wuhan w prowincji Hubei w środkowych Chinach.

Do 17 maja 2020 roku odnotowano na świecie (w 211 państwach) 4 753 789 zachorowań na COVID-19. Spośród osób cierpiących na COVID-19 61,8% to mężczyźni i 38,2% to kobiety. Do chwili obecnej z powodu COVID-19 zmarło 313 891, a 1 833 012 osób zostało wyleczonych. W Polsce do 17 maja 2020 roku odnotowano 18 529 zachorowań na COVID-19, 925 zmarło, a 7451 osób zostało wyleczonych. Ryzyko zgonu u chorych cierpiących z powodu COVID-19 wynosi wg ostatnich danych WHO 3,4% (ryzyko zgonu na chorujących na SARS wynosiło 9,6%, na MERS – 34%, a na grypę – 0,02%). Ryzyko zgonu u mężczyzn wynosiło 4,7%, zaś u kobiet – 2,8%. Ryzyko zgonu było zależne od wieku chorych. U chorych cierpiących z powodu COVID-19 w wieku < 50 lat wynosiło < 0,4%, zaś w wieku > 80 lat – 14,8%.

Jak pokazują już pojedyncze dostępne wyniki badań, choroba COVID-19 wywołana przez koronawirus SARS-CoV-2 jest szczególnie niebezpieczna dla osób starszych oraz osób z chorobami współistniejącymi. I tak, ryzyko zgonu u osób ze współistniejącymi chorobami układu krążenia wynosi 13,2%, z cukrzycą – 9,2%, z chorobami układu oddechowego – 8,6%, z nadciśnieniem – 8,4%, z nowotworami – 7,6%.

W przygotowanym opracowaniu skupiłem się na przedstawieniu problemu, jakim jest zakażenie wirusem SARS-CoV-2 u chorych na cukrzycę. Ryzyko zgonu w przebiegu COVID-19 u chorych na cukrzycę jest blisko 3 razy większe niż w całej populacji (odpowiednio 9,2% i 3,4%).

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, która charakteryzuje się hiperglikemią, czyli podwyższonym stężeniem glukozy we krwi. Cukrzyca jest ogromnym problemem dla indywidualnych chorych cierpiących z jej powodu, jak i istotnym problemem społecznym. Cukrzyca typu 2 jest przewlekłym stanem zapalnym charakteryzującym się licznymi zaburzeniami metabolicznymi i naczyniowymi,

które mogą wpływać na odpowiedź organizmu na patogeny. Ten proces zapalny może stanowić podstawowy mechanizm prowadzący do wyższej skłonności do infekcji, jak i gorszego rokowania u chorych na cukrzycę.

Trwająca pandemia COVID-19 jest spowodowana przez wirus SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 jest siódmym członkiem rodziny betakoronawirusów infekujących ludzi. Cztery ludzkie CoV, tj.: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 i HCoV-HKU1, powodują infekcje górnych dróg oddechowych (przeziębienie). W przeciwieństwie do łagodnych koronawirusów związanych z przeziębieniami, w ciągu ostatnich 17 lat pojawiły się trzy betakoronawirusy: SARS-CoV-1, MERS-CoV i tegoroczny SARS-CoV-2, zwany również wirusem COVID-19, które charakteryzują się wysoką zachorowalnością i śmiertelnością.

Chociaż SARS-CoV-2 ma tropizm do komórek nabłonkowych z ekspresją ACE2 dróg oddechowych, pacjenci z ciężkim COVID-19 mają objawy ogólnoustrojowego stanu zapalnego. Obecnie wiedza na temat odpowiedzi immunologicznej zakażonego organizmu na wirus SARS-CoV-2 jest bardzo ograniczona.

Objawy choroby wieńcowej 2019 (COVID-19) mogą pojawić się dwa do 14 dni po ekspozycji. Ten czas po ekspozycji i przed wystąpieniem objawów nazywa się okresem inkubacji. Typowe objawy to: gorączka, kaszel i duszność lub trudności w oddychaniu. Inne objawy to: zmęczenie, rozlane bóle, dreszcze, bóle gardła, utrata węchu i/lub smaku, bóle głowy, biegunka i wymioty. Nasilenie objawów COVID-19 może być różne. Niektórzy chorujący mogą mieć tylko kilka objawów, a niektórzy mogą nie mieć żadnych objawów. Osoby w podeszłym wieku lub cierpiące na przewlekłe schorzenia, takie jak: choroba serca, choroba płuc, cukrzyca, ciężka otyłość, przewlekła choroba nerek lub wątroby, lub mające upośledzony układ odpornościowy mogą być bardziej narażone na ryzyko poważnej choroby. Wygląda to podobnie jak w przypadku innych chorób układu oddechowego, takich jak grypa. Niektóre osoby mogą doświadczyć pogorszenia objawów (jak duszności i zapalenie płuc) około tydzień po wystąpieniu pierwszych objawów.

Osoby z cukrzycą są bardziej narażone na zakażenie COVID-19. Wymaga to zwiększonej czujności i prowadzenia badań w poradniach diabetologicznych i przychodniach lekarzy rodzinnych. Niepokój budzi fakt, że rosnąca liczba chorych na cukrzycę odwołuje swoje rutynowe wizyty w poradniach. Sytuacja ta wraz ze wzrostem stresu związanego z izolacją społeczną i brakiem aktywności fizycznej stanowi podatny grunt dla pogorszenia kontroli glikemii i ciśnienia krwi, dodatkowo predysponując tych wrażliwych pacjentów do zakażeń COVID-19.

Dobra kontrola metaboliczna chorych na cukrzycę z zakażeniem COVID-19 istotnie poprawia rokowanie u tych chorych. Do tej pory przeprowadzono jedynie nieliczne badania eksperymentalne bezpośrednio dotyczące roli hiperglikemii w patogenezie i prognozowaniu rokowania w wirusowych chorobach (w tym COVID-19) układu oddechowego. Rozsądnie jest pozostać przy bieżącej terapii, jeżeli pozwala ona na dobre wyrównanie metaboliczne, lub też należy ją intensyfikować – przy niewłaściwym wyrównaniu metabolicznym. Możliwe jest to jednak w czasie wizyty lekarskiej. Lekarz powinien zdecydować, jak intensyfikować terapię przeciwcukrzycową.

Nie ma leku, który byłby skuteczny w zapobieganiu COVID-19. Ponieważ szczepionki nie oczekuje się wcześniej niż 2021 r., najważniejszym działaniem jest próba zmniejszenia ryzyka zakażenia i dlatego proponowane jest postępowanie zapobiegające infekcji SARS-CoV-2. Powinno ono być szczególnie przestrzegane przez chorych na cukrzycę. Wśród zaleceń wymienić należy:

- 1) ograniczenie wychodzenia z domu do niezbędnego minimum,
- 2) nieuczestniczenie w żadnych wieloosobowych spotkaniach (spotkania przyjaciół i rodzin w prywatnych domach, udział w weselach czy w nabożeństwach kościelnych),
- 3) unikanie kontaktu z kimś, kto wykazuje objawy COVID-19 (wysoka temperatura i/lub kaszel).

Następnym ważnym elementem zapobiegania infekcji jest dbanie o higienę osobistą – mycie rąk i higiena dróg oddechowych.

Trwa kilka badań klinicznych mających na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności potencjalnych alternatywnych metod leczenia, w tym między innymi remdesiwiru, tocilizumabu, lopinawiru/rytonawiru, rybawiryny, interferonu, fosforanu chlorochiny, arbidolu. W literaturze medycznej (PubMed) opublikowano wstępne dane zastosowanych leków/farmakoterapii w zwalczaniu koronawirusa COVID-19.

Amerykańskie władze wydały zgodę na stosowanie eksperymentalnego leku remdesivir w leczeniu chorych na COVID-19. Remdesivir, początkowo opracowany w celu leczenia wirusa Eboli, został zaaprobowany jako środek leczenia chorych zakażonych koronawirusem. Badania kliniczne wykazały, że przyspiesza on powrót do zdrowia u osób chorych na COVID-19. Zaaprobować go Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków.

## 17. Piśmiennictwo

1. Casadevall A. et al., *The convalescent sera option for containing COVID-19*, „The Journal of Clinical Investigation” 130, 2020.
2. Cohen J., *Wuhan seafood market may not be source of novel virus spreading globally*, „Science” January 2020; doi: 10.1126/science.abb0611.
3. Dong L. et al., *Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)*, „Drug Discov Therapeut” 14 (1), 58–60; doi: 10.5582/ddt.2020.01012.
4. Gao J. et al., *Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies*, „BioScience Trends”; doi: 10.5582/bst.2020.01047.
5. Gianluca I., *COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role?* „Diabetes Res Clin Pract” 162, 2020, 108–125.
6. Gurwitz D., *Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics*, „Drug Develop Res.”; doi: 10.1002/ddr.21656.
7. Han Q. et al., *Recent insights into 2019-nCoV: a brief but comprehensive review*, „J Infect”; doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.010.
8. Hoffmann M. et al., *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor*, „Cell” 181 (2), 2020.
9. Huang C. et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*, „Lancet” 395, 2020, 497–506.
10. Jiang F. et al., *Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19)*, „J Gen Intern Med.” 4, 2020; doi: 10.1007/s11606–020–05762-w.
11. Lu R. et al., *Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding*, „Lancet” 395, 2020, 565–574.
12. Mehra M. et al., *Cardiovascular Disease, Drug Therapy and Mortality in Covid-19*; doi: 10.1056/NEJMoa2007621.
13. Mehta P. et al., *COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression*, „The Lancet” 395, 2020, 1033–1034; doi: 10.1016/S0140–6736(20)30628–0.
14. Rimesh P. et al., *Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic?* World Health Organization (19 February 2020). „Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 29”, World Health Organization (WHO); hdl: 10665/331118.

15. Russell B. et al., *Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19 – a systematic review of current evidence*, „*Ecancer*” 14, 2020, 1022; doi: [org/10.3332/ecancer.2020.1022](https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1022).
16. Sanchez-Pernaute O. et al., *Why choose cyclosporin A as first-line therapy in COVID-19 pneumonia*; <https://doi.org/doi:10.1016/j.reuma.2020.03.001>.
17. Sheahan T.P. et al., *Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV*, „*Nature Communications*” 11 (1), 2020; doi: [10.1038/s41467-019-13940-6](https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6).
18. Sterner R.M. et al., *GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts*, „*Blood*” 133, 2020, 133, 697–709; doi: [10.1182/blood-2018-10-881722](https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-881722).
19. Tang N. et al., *Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy*, „*Journal of Thrombosis and Haemostasis*” 2020; doi: [10.1111/jth.14817](https://doi.org/10.1111/jth.14817).
20. Vaduganathan M. et al., *Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19*, „*N Engl J Med.*”; doi: [10.1056/NEJMs2005760](https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760).
21. Van Doremalen N. et al., *Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1*, „*N Engl J Med*” 382 (16), 2020, 1564–1567; doi: [10.1056/NEJMc2004973](https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973).
22. *Virology: Coronaviruses*, „*Nature*” 5168 (650), 2020, 1968, Bibcode: 1968, Nature 2020, 650; doi: [10.1038/220650b0](https://doi.org/10.1038/220650b0). ISSN 0028–0836. PMC 7086490.
23. Vogel G., *New blood tests for antibodies could show true scale of coronavirus pandemic*, „*Science*” 2020; doi: [10.1126/science.abb8028](https://doi.org/10.1126/science.abb8028).
24. Wang C. et al., *A novel coronavirus outbreak of global health concern*, „*Lancet*” 395, 2020, 470–473; doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9).
25. Weina G. et al., *Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19*, „*Diabetes Metab Res Rev.*” 2020, 3319.
26. *WHO Director-General’s statement on the advice of the IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus*, World Health Organization (WHO); <https://datawrapper.dwcdn.net/IJC8v/30/>
27. Yan B. et al., *Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19*, „*JAMA*” 323 (14), 2020, 1406; doi: [10.1001/jama.2020.2565](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565).
28. Zhang H. et al., *Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target*, „*Intensive Care Medicine*” 46 (4), 2020, 586–590; doi: [10.1007/s00134-020-05985-9](https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9).
29. Zhou F. et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*, „*The Lancet*” 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).



AUTOR  
prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak

MENEDŻER PROJEKTU  
Monika Przybysz

BRAND MANAGER  
Żaneta Góralczyk

NADZÓR WYDAWNICZY  
Krzysztof Krzemień

KOREKTA  
Grażyna Jaworska

DTP  
ToGRAM, dtp@togram.pl

PROJEKT OKŁADKI  
Karolina Szafczyk

ZDJĘCIA  
Adobe Stock

Copyright by Forum Media Polska Sp. z o.o., Poznań 2020

ISBN 978-83-260-3633-0

WYDAWCA  
Forum Media Polska Sp. z o.o.  
ul. Polska 13, 60-595 Poznań  
tel. 61 66 55 800  
fax 61 66 55 888  
[www.forum-media.pl](http://www.forum-media.pl)



Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść  
reklam, ogłoszeń i artykułów promocyjnych.



  
**forxiga.** Chroniąc **serce**, ratuje **życie** <sup>\*,1-4</sup>  
(dapagliflozyna)



## DLA DZIŚ DLA JUTRA

FORXIGA® stosowana w niekontrolowanej cukrzycy typu 2 nie tylko poprawia wyrównanie glikemii, ale także **pomaga zapobiegać hospitalizacji z powodu wystąpienia bądź pogorszenia niewydolności serca** lub zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych w przyszłości\*\*<sup>\*,5</sup>



FORX20/01/05\_adv

\* U pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych definiowanych jako: stan po zawale mięśnia sercowego, niewydolność serca.

\*\* W badaniu DECLARE dapagliflozyna 10 mg wykazała przewagę nad placebo w zapobieganiu ocenianym łącznie hospitalizacjom z powodu niewydolności serca lub zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych.

1. Wiviott S.D. i wsp. Am Heart J. 2018; 200: 83-89.
2. Furtado R.H. M. i wsp. Circulation. 2019; 139: 2516-2527.
3. Kato E.T. i wsp. Circulation. 2019; 139: 2528-2536.
4. McMurray J.J.V. i wsp. N Engl J Med. 2019; 381: 1995-2008.
5. Wiviott S.D. i wsp. N Engl J Med. 2019; 380 (4): 347-357.

Dodatkowe informacje dostępne na życzenie:

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. (22) 2457300, fax (22) 4853007, www.astrazeneca.pl

AstraZeneca 