

Diabetes mellitus a obezita (diabezita) a COVID-19

Diabetes and obesity (diabesity) and COVID-19

Ľubomíra Fábryová^{1,2,3}

¹MetabolKLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, MED PED centrum, Bratislava

²Biomedicínske centrum Slovenskej Akadémie Vied, Bratislava

³Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Inštitút prevencie a intervencie, Bratislava

✉ doc. MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD., MPH | lfabryova@metabolklinik.sk

Doručené do redakcie | Received 25. 2. 2022

Prijaté po recenzii | Accepted 2. 3. 2022

Abstrakt

Prevalencia diabetes mellitus (DM) celosvetovo narastá a zaznamenávame aj nárast počtu obéznych jedincov. Vzťah medzi obezitou a rozvojom diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je dlhodobo známy. 90 % diabetikov 2. typu trpí nadhmotnosťou alebo obezitou a obezita (viscerálna obezita) je priamo úmerne združená s rizikom rozvoja DM2T. Z recentných podrobných analýz z renomovaných celosvetovo uznávaných pracovísk vieme, že nadhmotnosť, obezita a diabezita sú významnými prediktormi vývoja komplikácií spojených s COVID-19, vrátane potreby hospitalizácie, intenzívnej starostlivosti, riadenej pľúcnej ventilácie, ale aj úmrtnosti. Klinická prax nám ukazuje, že dôsledkom pandémie COVID-19 došlo k zhoršeniu metabolickej kompenzácie u pacientov so známym ochorením DM, ku progresii prediabetických štádií do DM2T, nárastu počtu nových diabetikov, ako aj nárastu DM indukovaného liečbou potrebnou na zvládnutie infekcie SARS-CoV-2 (antivirotiká, kortikoidy). Široká heterogenita a zložitosť tohto dysmetabolického stavu (etiológia, stupeň glykemickej poruchy, prítomnosť komorbidít, sexuálny dimorfizmus v imunitnej odpovedi) nás vedie k výsostne personalizovanej medicíne. Medzi jednotlivými v súčasnosti používanými antidiabetikami existujú rozdiely ako v efektivite, tak aj bezpečnosti úpravy glykémii a združených kardiometabolických ukazovateľov. Neustále zdôrazňujeme dôležitosť euglykemickej kompenzácie u diabetikov mimo a najmä v čase pandémie COVID-19. V súčasnosti je preto dôležité nastolenie a zodpovedanie otázky, či používané antidiabetiká dokážu minimalizovať riziko rozvoja a závažnosti priebehu COVID-19 a ako postupovať pri voľbe antidiabetickej liečby u diabetikov infikovaných SARS-CoV-2 v rôznych štádiách ochorenia COVID-19.

Kľúčové slová: COVID-19 – diabetes mellitus 2. typu – DPP4-inhibítory – GLP1-receptorové agonisty – patofyziologické mechanizmy – SGLT2-inhibítory – srdcové zlyhávanie – úmrtnosť na COVID-19

Abstract

The prevalence of diabetes mellitus is increasing worldwide, we are also seeing an increase in the number of individuals with obesity. The relationship between obesity and the development of type 2 diabetes mellitus has long been known. 90 % of type 2 diabetics suffer from overweight or obesity and obesity (visceral obesity) is directly proportional to the risk of developing type 2 diabetes mellitus. We know from recent detailed analyzes from world-renowned institutions that overweight, obesity and diabetes are important predictors of the development of COVID-19-related complications, including the need for hospitalization, intensive care, controlled pulmonary ventilation, but also mortality. Clinical practice shows that the COVID-19 pandemic worsened metabolic compensation in patients with known diabetes mellitus, progression of pre-diabetic stages to type 2 diabetes mellitus, an increase in the number of new diabetics as well as an increase treatment induced diabetes mellitus (antivirals, corticoids). The wide heterogeneity and complexity of this dysmetabolic state (etiology, degree of glycemic disorder, presence of comorbidities, sexual dimorphism in the immune response) leads us to a highly personalized medicine. There are differences between the currently used antidiabetics in both the effectiveness and safety of glycemic control and associated cardiometabolic parameters. We constantly emphasize the importance of euglycemic compensation in diabetics outside and especially during the COVID-19 pandemic. Therefore, it is now important to raise and answer the question of whether the antidiabetics used can minimize the risk of developing and severity of COVID-19 and how to choose antidiabetic treatment in diabetics infected with SARS-CoV-2 at different stages of COVID-19.

Key words: COVID-19 – DPP-4 inhibitors – GLP-1 receptor agonists – heart failure – mortality from COVID-19 – pathophysiological mechanisms – SGLT-2 inhibitors – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Prevalencia diabetes mellitus (DM) celosvetovo narastá, v mnohých krajinách sa zvýšila vo všeobecnej populácii až na 10 %. Znáмым faktom je, že takmer 50 % prípadov DM zostáva nediagnostikovaných. Takýto trend vedie k alarmujúcim prognózam, že v roku 2045 by malo byť celosvetovo viac ako 700 miliónov pacientov s DM a približne rovnaký počet pacientov v prediabetických štádiách (hyperglykémia nalačno, porucha tolerance glukózy) [1].

Situácia nie je priaznivejšia ani na Slovensku. Podľa údajov Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) sa v roku 2020 liečilo na DM viac ako 320 000 osôb. Aj napriek medziročnému poklesu dispenzarizovaných pacientov v roku 2020 je dlhodobý trend počtu diabetikov stúpajúci. Oproti roku 2009 miera prevalence ochorenia DM vzrástla o 5,1 % na 100 000 obyvateľov. Pokles počtu dispenzarizovaných pacientov v roku 2020 mohol súvisieť s opatreniami proti šíreniu infekcie COVID-19 [2].

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je veľmi časté a závažné ochorenie vedúce k poškodeniu prakticky všetkých tkanív a orgánových systémov. Ide o komplexné ochorenie charakterizované nielen poruchou metabolizmu glukózy, ale aj ďalšími poruchami intermediárneho metabolizmu. V rozvoji ochorenia zohráva centrálnu úlohu viscerálna obezita, endokrinná dysfunkcia tukového tkaniva (adipozopatia) s chronickým adipogénnym a vaskulárnym subklinickým zápalom, inzulínovou rezistenciou a oxidačným stresom. Všetky uvedené patogenetické mechanizmy sa významnou mierou podieľajú na rozvoji komplikácií, ako aj rozvoji kardiovaskulárných, renálnych, onkologických a iných ochorení. Klinická prax nám ukazuje, že DM2T sa združuje s poruchami metabolizmu lipidov (najčastejšie s typickou aterogénnou dyslipidémiou), artériovou hypertenziou, endotelovou dysfunkciou, zvýšenou proagregačnou a prokoagulačnou aktivitou a mnohými ďalšími poruchami vedúcimi k urýchleniu aterosklerozy, poškodeniu obličiek, rozvoju metabolicky asociovanej tukovej choroby pečene (MAFLD – Metabolic Associated Fatty Liver Disease), k poruche kognitívnych funkcií a k neurodegeneratívnym ochoreniam [3].

V roku 2016 sme zaznamenali vo svete 650 miliónov dospelých osôb s obezitou. Počet obéznych jedincov sa celosvetovo v roku 2021 zvýšil až na 800 miliónov. Vzťah medzi obezitou a rozvojom DM2T je dlhodobo známy. 90 % diabetikov 2. typu trpí nadhmotnosťou alebo obezitou a obezita (viscerálna obezita) je priamo úmerne združená s rizikom rozvoja DM2T [4]. Paralelný výskyt obezity s DM2T a úzke patofyziologické prepojenie týchto dvoch závažných chronických ochorení viedol k vytvoreniu ich spoločného označenia „diabezita“.

Na Slovensku sa prevalencia nadhmotnosti a obezity v dospeljej populácii drží na 60 %, prevalencia obezity je 25 % [5,6].

Nadhmotnosť a obezita je v súčasnosti uznávaná ako choroba sama o sebe, ale je aj príčinou vzniku širokej palety chronických neprenosných ochorení. Menej známy bol donedávna fakt, že nadhmotnosť, obezita,

diabezita zvyšuje pravdepodobnosť rozvoja infekčných ochorení a zvyšuje aj riziko vážnych následkov týchto infekčných ochorení. Toto sa nám potvrdilo v ostatných dvoch rokoch pri celosvetovej pandémii COVID-19, ochorenia zapríčineného koronavírusom SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) [7–9].

K dátumu 21. 2. 2022, bolo celosvetovo vírusom SARS-CoV-2 infikovaných viac ako 425 miliónov osôb a takmer 6 miliónov ľudí zomrelo. K tomu istému dátumu NCZI na svojej oficiálnej webovej stránke uvádza, že na Slovensku doteraz evidujeme viac ako 1,3 milióna pozitívne testovaných na ochorenie COVID-19 a celkovo zomrelo 18 240 osôb, v nemocniciach je aktuálne 2 547 pacientov.

Slovenská republika dlhodobo zaostáva oproti členským krajinám Európskej únie v dosahovaní priemernej a zdravej dĺžky života u oboch pohlaví. Pred pandémiou COVID-19 patrilo až 44 % celkového počtu úmrtí u osôb < 75 rokov do kategórie tzv. odvrátiteľných úmrtí, tento podiel však určite v priebehu ostatných dvoch rokov vzrástol [10].

Z recentných podrobných analýz z renomovaných celosvetovo uznávaných pracovísk vieme, že nadhmotnosť, obezita a diabezita sú významnými prediktormi vývoja komplikácií spojených s COVID-19, vrátane potreby hospitalizácie, intenzívnej starostlivosti, riadenej pľúcnej ventilácie, ale aj úmrtnosti.

Podľa správy Svetovej obezitologickej federácie (WOF – World Obesity Federation) v krajinách s prevalenciou nadhmotnosti < 50 % v dospeljej populácii je pravdepodobnosť úmrtia na COVID-19 asi jedna desatina oproti krajinám, v ktorých je prevalencia ≥ 50 %. Z 2,5 milióna úmrtí na COVID-19 (koniec februára 2021) bolo 2,2 milióna v krajinách s viac ako 50 % prevalenciou nadhmotnosti [5].

Diabetes mellitus a COVID-19

Najčastejšie sa vyskytujúci komorbiditami u osôb infikovaných SARS-CoV-2 sú artériová hypertenzia (73,8 %) a diabetes mellitus (33,9 %).

Diabetes mellitus/diabezita a COVID-19 sú vzájomne sa ovplyvňujúce ochorenia, ktoré obojsmerne potencujú nepriaznivé následky. Prítomnosť DM a prítomnosť rôzneho stupňa hyperglykémie sú asociované s vyšším rizikom rozvoja brochopneumónie, častejšou potrebou hospitalizácie, potrebou umelej pľúcnej ventilácie, s vyšším rizikom následkov ochorenia, závažnosťou priebehu a mortalitou na COVID-19, ako aj s rozvojom post-kovidového syndrómu (PCS – Post-COVID Syndrome) [11].

Aj ľahší priebeh ochorenia COVID-19 negatívne a dlhodobo (aj niekoľko mesiacov) ovplyvňuje glykemickú kompenzáciu (zhoršenie metabolickej kompenzácie už známeho diabetes mellitus), čo vedie k ďalšej progresii diabetických mikrovaskulárných a makrovaskulárných komplikácií. Nedostatočne kontrolovaný DM zvyšuje závažnosť COVID-19, je asociovaný so zvýšenou morbiditou a mortalitou. COVID-19 je však aj potenciálnym faktorom rozvoja nových prípadov DM (poškodenie beta buniek pankreasu, rozvoj inzulínovej rezis-

tencie) indukovaných liečbou kortikoidmi alebo ďalšou medikáciou používanou v liečbe COVID-19, ako aj progresie prediabetických štádií do DM2T.

U pacientov s diabézitou sa na horšej prognóze ochorenia COVID-19 podieľajú viaceré biologické faktory (väčšie množstvo ACE2-receptorov v tukovom tkanive, ktoré sú vstupnou bránou pre SARS-CoV-2), zhoršenie chronického subklinického zápalu až rozvoj tzv. „cytokínovej“ búrky, znížená reaktivita imunitného systému na rôzne patogény, zvýšená zrážanlivosť krvi, znížená fibrinolýza, hypoventilácia pľúc, ako aj ďalšie chronické ochorenia typicky sprevádzajúce DM (koronárna choroba srdca, srdcové zlyhávanie a chronická obličková choroba).

Priebeh obidvoch ochorení (DM a COVID-19) významným spôsobom ovplyvňujú aj sociálne behaviorálne faktory zdravia (zníženie pohybovej aktivity, nárast sedavosti, zhoršenie stravovacích zvyklostí, nárast hmotnosti, limitácia selfmonitoringu a prezenčnej konzultácie svojho zdravotného stavu s lekárom), **schéma 1** [9].

COVID-19 a diabetes mellitus – patofyziologické mechanizmy

Existuje viacero možných mechanizmov ovplyvňujúcich vzťah COVID-19 a diabetes mellitus.

Hyperglykémia zvyšuje replikáciu SARS-CoV-2, zatiaľ čo glykolýza zvyšuje produkciu mitochondriálnych reaktívnych foriem kyslíka (ROS), čo vedie k rozvoju tkanivovej hypoxie. Ďalším patofyziologickým mechanizmom pri obezite/diabézite, ako aj pri COVID-19 je chronický subklinický systémový zápal s rozvojom inzulínovej rezistencie. Chronický subklinický zápal ovplyvňuje funkciu kostrového svalstva a pečene a zvyšuje riziko rozvoja mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií. Do hry ďalej vstupuje imunologická dysregulácia, potenci-

álny ekvivalent akcelerovaného starnutia, čo by tiež mohlo vysvetľovať zlú prognózu u pacientov s DM2T a COVID-19.

ACE2 sú exprimované v endokrinnom pankrease a SARS-CoV-2 môže potenciálne poškodiť B-bunky Langerhansových ostrovčiek s následnou hyperglykémiou. Hyperglykémia môže pretrvávať až 3 roky po prekonaní COVID-19. Aj lieky používané systémovo v klinickej starostlivosti o pacientov s COVID-19 (kortikoidy a antivirotiká) vedú k dysregulácii metabolizmu glukózy.

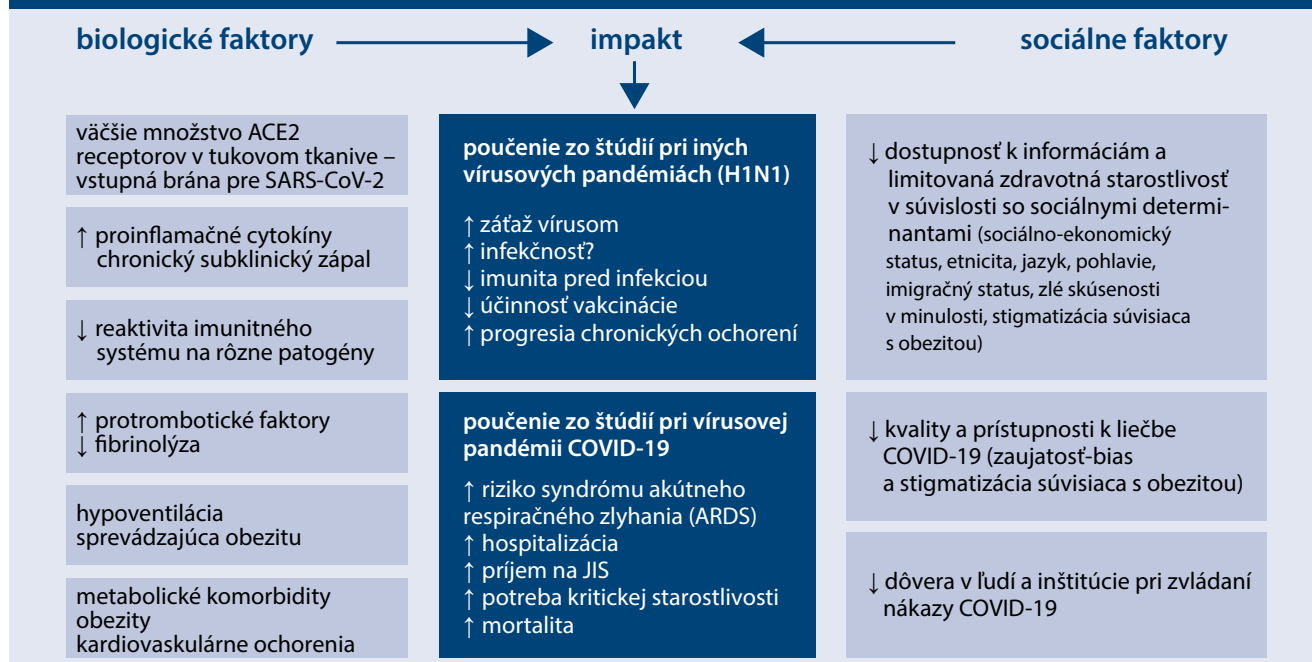
Zvýšená aktivita prirodzených „zabíjačských“ buniek a produkcia interferónu gama-proteínu (IFN γ) môže viesť k zvýšeniu intersticiálnej alebo vaskulárnej permeability pre prozápalové produkty. Spolu so zvýšenou aktivitou ROS môžu viesť k pľúcnej fibróze, akútnemu poškodeniu pľúc a rozvoju syndrómu akútneho respiračného zlyhania (ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome). Zvýšená tvorba reaktívnych foriem kyslíka a vírusom aktivovaný systém renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) – prostredníctvom zvýšenej expresie angiotenzínu II – vedie k rozvoju inzulínovej rezistencie, k hyperglykémii a poškodeniu cievneho endotelu (endotelovej dysfunkcii). Infekcia SARS-CoV-2 je spojená s nárastom fibrinogénu a D-diméru, čo zvyšuje viskozitu krvi. Vedie k poškodeniu endotelu, ku kardiovaskulárnym príhodám, tromboembolizmu a diseminovanej intravaskulárnej koagulácii (DIC), **schéma 2** [12].

Diabetes mellitus, srdcové zlyhávanie a COVID-19

Diabetes mellitus a srdcové zlyhávanie, či sa vyskytujú samostatne alebo spolu, sú dôležitými rizikovými faktormi pre závažnejšiu progresiu a horšiu prognózu COVID-19.

Nedostatočne metabolicky kontrolovaní diabetici infikovaní SARS-CoV-2 sú ohrození komplikovanejším prie-

Schéma 1 | Diabezita ako rizikový faktor rozvoja a progresie COVID-19. Upravené podľa [9]



behom ochorenia alebo úmrtím najmä v spojitosti s prítomnosťou ďalších kardiovaskulárnych (KV) rizikových faktorov ako artériová hypertenzia, obezita alebo fajčenie. Závažnými komplikáciami u infikovaných diabetikov sú akútna myokarditída, akútne srdcové zlyhávanie a akútny infarkt myokardu.

Viac ako 1 z 5 diabetikov vo veku > 65 rokov trpí srdcovým zlyhávaním (SZ) a až u 50 % diabetikov 2. typu sa môže v priebehu života rozvinúť srdcové zlyhávanie. Riziko rozvoja SZ sa zvyšuje s hladinou glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}), čo zdôrazňuje nutnosť včasnej tesnej metabolickej kompenzácie. Vieme, že po manifestácii SZ tesnejšia kontrola metabolickej kompenzácie nevedie k zlepšeniu prežívania a redukcii KV-príhod, práve naopak. Diabetici so SZ majú veľmi zlú prognózu, priemerné prežívanie je asi 4 roky. Okrem hospitalizácií a zvýšenej mortality má SZ extrémny dopad na kvalitu života diabetikov (aj v ére bez COVID-19).

Pokiaľ sú u SARS-CoV-2 infikovaných diabetikov prítomné ďalšie rizikové faktory ako mužské pohlavie, dlhšie trvajúci DM, mikrovaskulárne a makrovaskulárne komplikácie a SZ signifikantne narastá riziko úmrtia.

Pacienti so SZ so závažnejším priebehom COVID-19 majú vo všeobecnosti prítomné vyššie koncentrácie biomarkerov (NT-pro BNP, troponín I, C-reaktívny proteín a interleukín 6). Použitie biomarkerov ako NT-pro BNP môže pomôcť k včasnej diagnostike, k zlepšeniu predikcie prognózy a terapeutickému účinnosti medikamentóz-

nej liečby srdcového zlyhávanie alebo DM. Z toho vyplýva aj potreba včasnej implementácie NT-pro BNP pri monitorovaní diabetikov s vysokým KV-rizikom (väčšina diabetikov 2. typu).

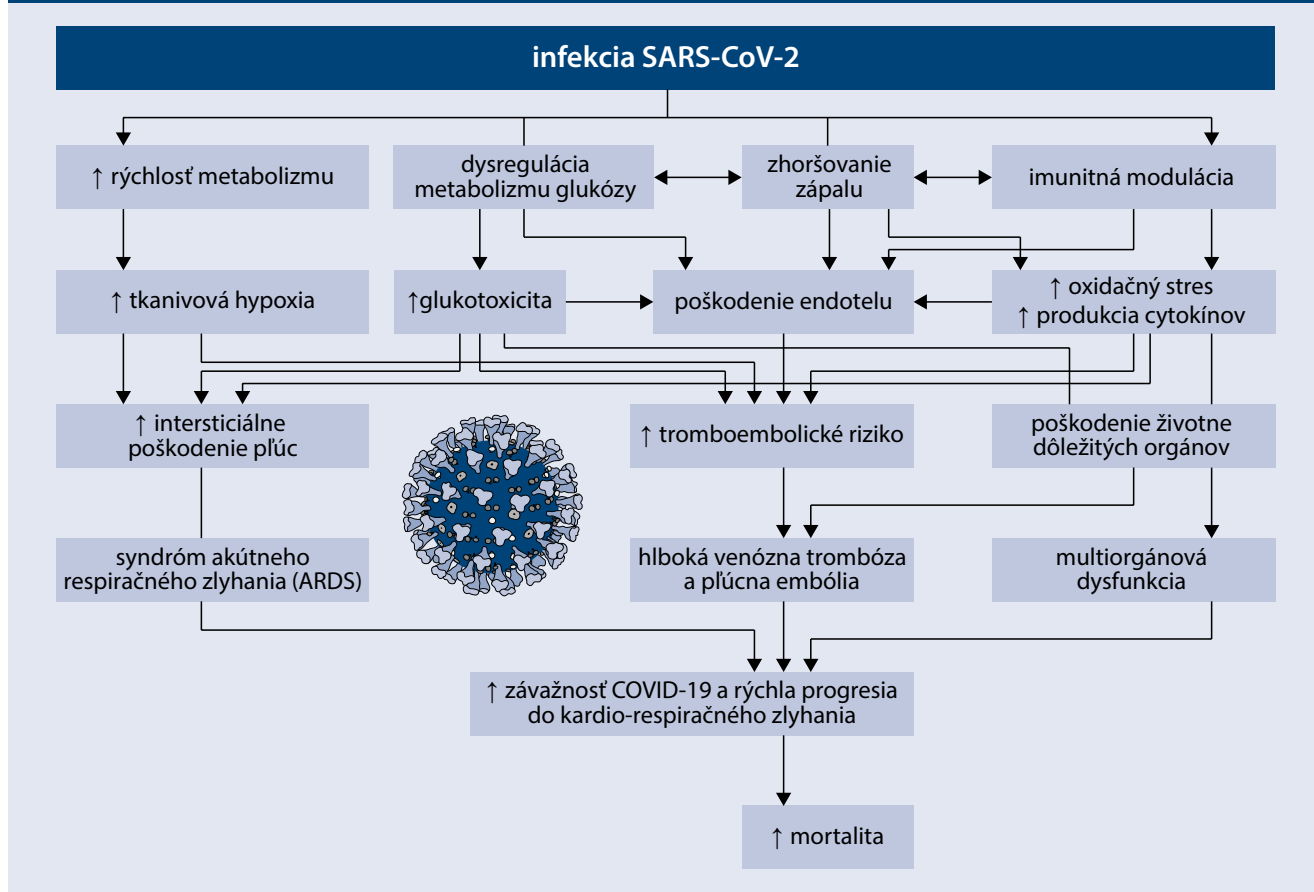
Význam skríningu pre srdcové zlyhávanie u diabetikov sa stáva dôležitým najmä počas pandémie COVID-19, pretože diabetici so SZ sú obzvlášť citliví na SARS-CoV-2 infekciu s horšou progresiou a prognózou ochorenia ako u zdravých jedincov. Nové terapeutické možnosti – inhibítory sodikovo-glukozového kotransportéra 2 (SGLT2i), ponúkajú príležitosť na prevenciu a lepšie zvládnutie srdcového zlyhávanie nielen u diabetikov [13].

Úmrtosť na COVID-19 u pacientov s diabetes mellitus

Na skutočnosť, že DM predstavuje zvýšené riziko ako ťažšieho priebehu COVID-19, tak aj úmrtia poukazovali rôzne štúdie zo sveta aj Európy už na začiatku pandémie. V Číne bola prevalencia ťažšej formy COVID-19 u diabetikov 13–22 % oproti prevalencii ľahšej formy 4,5–11 %. Rozdiel v prevalencii závažných a ľahších foriem u diabetikov bol výraznejší v USA (32 % vs 9,4 %) a aj v Európe. Podiel zomretých diabetikov v Číne bol 26,9 % a v Taliansku 33,1 % [14,15].

V súčasnosti máme aj u nás dostupné údaje o úmrtosti na COVID-19 v populácii diabetikov. Ide o retrospektívnu analýzu podielu úmrtí všetkých poistencov a pacientov s DM v poistnom kmeni poisťovne Dôvera

Schéma 2 | Klinické procesy akcentované pri infekcii SARS-CoV-2 u osôb s diabetes mellitus. Upravené podľa [12]



v období pred a po pandémie COVID-19. Nárast podielu zomretých diabetikov počas pandémie bol výrazne vyšší ako u nediabetikov, v priemere vzrástol o 45 %, pričom na vrchole pandémie až o 153 %. Hoci podiel diabetikov predstavoval v rámci poistného kmeňa iba 5,4 %, podiel zomretých predstavoval až 29 % a na vrchole pandémie až 33 %. Najčastejšou vykázanou príčinou úmrtia s enormným nárastom bol vírusový zápal pľúc, akútna respiračná insuficiencia a bližšie neurčená bronchopneumónia. Vekový priemer zomretých diabetikov ľahko klesol, čo poukazuje na fakt, že pandémia medzi diabetikmi zasiahla aj mladšie ročníky, zatiaľ čo u nediabetikov medián veku zomretých vzrástol (zomierali viac starší) [16].

Vplyv lockdownu na rozvoj nadhmotnosti a obezity a glykemickú kompenzáciu u diabetikov 2. typu

Neustále nám pribúdajú údaje o vplyve lockdownu na nadhmotnosť a obezitu, ako aj glykemickú kompenzáciu u diabetikov 2. typu.

Všeobecne, vzhľadom na zmenu životného štýlu mnohých diabetikov, najmä diabetikov 2. typu počas lockdownu (nárast sedavosti, pokles dennej pohybovej aktivity, konzumácia vysoko spracovaných, energeticky náročných a ľahko skladovateľných potravín, s nízkym zastúpením čerstvej zeleniny a čiastočne aj ovocia) sa celosvetovo stretávame s informáciami o náraste hmotnosti u diabetikov 2. typu.

Konzumácia energeticky bohatých potravín obsahujúcich živočíšne tuky, oleje alebo jednoduché cukry je spojená so zvýšeným rizikom rozvoja nadhmotnosti a obezity. V súvislosti s COVID-19 máme údaje pochádzajúce z FAOSTAT (Food and Agriculture Organisation of the United Nations), organizácie odhadujúcej spotrebu potravín v kg na osobu a rok. Skúmali dve súčasti zdravej výživy (strukoviny, koreňová zelenina) a tri zložky v energeticky náročných potravinách (živočíšne tuky, rastlinné oleje a cukry). Výsledky poukazujú na negatívnu asociáciu medzi úmrtnosťou na COVID-19 a konzumáciou strukovín a koreňovej zeleniny a pozitívnu asociáciu pri konzumácii živočíšnych tukov, rastlinných olejov a cukrov. Tento výskum poukázal aj na významne vyššiu úmrtnosť na COVID-19 spojenú s konzumáciou sladených nápojov. Diétne faktory sú priamo spojené s fungovaním imunitného systému a rizikom vzniku akejkoľvek infekčnej choroby. V súčasnosti existujú dôkazy o tom, že nízka koncentrácia mikroživín – vitamínov v tele, napríklad nedostatok vitamínu D, môže zvyšovať riziko rozvoja infekčného ochorenia, vrátane COVID-19 [5].

Nárast hmotnosti je priamo asociovaný aj s nárastom glykovaného hemoglobínu, najmä u diabetikov liečených inzulínom. Terapia inzulínom bola jediným nezávislým prediktorom zhoršenia glykovaného hemoglobínu v multivariačnej regresnej analýze. Tieto údaje dávajú racionálny základ na výraznejšiu optimalizáciu manažmentu diabetikov počas ďalšieho možného lockdownu [17].

Momentálne máme k dispozícii už aj slovenské údaje o vplyve lockdownu na antropometrické a metabolické parametre diabetikov 2. typu. V júli až auguste 2021 sme vykonali retrospektívnu analýzu údajov súboru 319 diabetikov 2. typu dispenzarizovaných v diabetologickej ambulancii. Hodnotili sme antropometrické (hmotnosť, výška, BMI, obvod pásu, pomer pás/boky, pomer pás/výška) a metabolické parametre (glykovaný hemoglobín, lipidové spektrum) pred a po lockdowne. Získali sme zaujímavé údaje aj o zaočkovanosti rizikových diabetikov 2. typu, typoch použitých vakcín a prekonaní COVID-19.

Všeobecne u hodnotených diabetikov 2. typu, prekvapivo napriek našim očakávaniam, lockdown neovplyvnil štatisticky významne hmotnosť ani ďalšie antropometrické a metabolické parametre. K výraznejšiemu priberaniu na hmotnosti došlo počas lockdownu najmä u „zraniteľnejších“ pacientov s vyšším BMI (> 35 kg/m²). Avšak na dôkladnejšie štatistické zhodnotenie potrebujeme väčší súbor diabetikov s obezitou 2. stupňa a viac. Myslíme si, že udržanie hmotnosti a aj metabolickej kompenzácie bolo výsledkom jednak vysokej zaočkovanosti rizikovej populácie diabetikov 2. typu (73 % zaočkovaných, najčastejšie použitou vakcínou bola COMIRNATY, Pfizer/BioNTech, ďalej Moderna, Pfizer/BioNTech a Vaxzevria, Astra Zeneca), ako aj intenzívnou komunikáciou zameranou na podporu životného štýlu, vykonávanie selfmonitoringu (telemedicína) s pacientami počas lockdownu (Fábryová Ľ., 2021, nepublikované dáta).

Dokážu v súčasnosti používané antidiabetiká redukovať zápalovú reakciu a minimalizovať riziko rozvoja a závažnosti priebehu COVID-19?

Medzi jednotlivými v súčasnosti používanými antidiabetikami existujú rozdiely ako v efektivite, tak aj bezpečnosti úpravy glykémii a združených kardiometabolických ukazovateľov.

Aktuálna filozofia antidiabetickej liečby u diabetikov 2. typu je postavená na recentne publikovaných významných výsledkoch klinických štúdií zameraných na testovanie kardiocerebrovaskulárnej a renálnej morbidity a mortality a bezpečnosti novších farmák na liečbu DM2T. Nové terapeutické odporúčania Slovenskej diabetologickej asociácie a Slovenskej diabetologickej spoločnosti publikované v roku 2021 uvádzajú podrobne hierarchiu terapeutických skupín tak, ako by mali byť používané v klinickej praxi v kontinuite súčasných poznatkov [3]. Iniciálnym výberom ostáva naďalej metformín. Na prvej preferenčnej pozícii výberu k metformínu sú GLP1-RA (receptorové agonisty glukagónu podobného peptidu 1) a SGLT2i (inhibítory sodíkového-glukózového kotransportéra 2). V prípade intolerancie alebo kontraindikácie GLP1-RA alebo SGLT2i sú na druhom mieste kardiovaskulárne neutrálne DPP4i (inhibítory dipeptidylpeptidázy 4), na tretej pozícii sa nachádzajú kardiovaskulárne neutrálne preparáty sulfonylurey a inzulín, na štvrtjej pozícii sú agonisty PPAR γ -receptorov.

Neustále zôdrazňujeme dôležitosť euglykemickej kompenzácie u diabetikov mimo a najmä v čase pandémie COVID-19.

V súčasnosti je preto dôležité nastolenie otázky, či používané antidiabetiká dokážu minimalizovať riziko rozvoja a závažnosti priebehu COVID-19 a ako postupovať pri voľbe antidiabetickej liečby u diabetikov infikovaných SARS-CoV-2 v rôznych štádiách ochorenia COVID-19.

Receptorové agonisty GLP1

Účinok receptorových agonistov GLP1 (GLP1-RA) nezávisí od hladiny a sekrécie vlastných inkretínových hormónov, ale stimulujú receptory GLP1 priamo. GLP1-RA sú exprimované v mozgu, obličkách, pľúcach, srdci, endotelových bunkách, nervových bunkách. Stimulácia GLP1-RA vedie k rôznym pleiotrofným efektom (redukcia produkcie zápalových cytokínov, redukcia infiltrácie imunitných buniek, redukcia chronického subklinického zápalu). GLP1-RA ovplyvňujú homeostázu glukózy, vedú k poklesu glykémie s nízkym rizikom rozvoja hypoglykémie, k významnému poklesu hmotnosti a majú efekt aj na pokles krvného tlaku. Zlepšujú lipidový profil, znižujú markery chronického subklinického zápalu a prejavy oxidačného stresu, zvyšujú tvorbu oxidu dusnatého, zlepšujú mikrovaskulárny prietok krvi, majú priaznivý efekt na endotel, antiproliferatívny účinok na bunky hladkej svaloviny ciev. Liečba GLP1-RA viedla u diabetikov 2. typu k redukcii veľkých kardiovaskulárnych príhod (MACE – Mace Major Adverse Cardiovascular Events) v kardiovaskulárnych outcomových štúdiách (CVOT – CardioVascular Outcome Trials).

Na zvieracích modeloch aterosklerózy GLP1-RA liraglutid viedol k redukcii monocytov a makrofágov v cievnej stene a inhibícii aterogenézy reguláciou zápalu v makrofógoch [18].

GLP1-RA pôsobia renoprotektívne prostredníctvom inhibície aktivity NF- κ B v obličkách (zvýšená aktivita NF- κ B prispieva k rozvoju zápalu a oxidačného stresu).

Infúzia natívneho GLP1 viedla u diabetikov 1. typu k redukcii interleukínu 6, ICAM-1 (InterCellular Adhesion Molecule 1) a markerov oxidačného stresu. GLP1-RA preu-

kázali benefit sprostredkovaný redukciou aktivity zápalových ciest v liečbe viacerých chronických zápalových ochorení (MAFLD, ateroskleróza, neurodegeneratívne ochorenia).

Avšak na to, či sa tento vplyv na chronický subklinický zápal pri ateroskleróze premietne aj do ovplyvnenia zápalu pri COVID-19, potrebujeme ďalšie rozsiahlejšie štúdie [19].

SGLT2-inhibítory

SGLT2-inhibítory (gliflozíny) sú novou skupinou perorálnych antidiabetík s viacerými špecifickými vlastnosťami. Pokles glykémie sa dosahuje blokovaním spätnej reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proximálnom tubule obličiek inhibíciou SGLT2-kotransportu. Efekt je nezávislý od sekrécie inzulínu aj od citlivosti tkanív na inzulín, s minimálnym rizikom rozvoja hypoglykémie.

SGLT2i redukujú infiltráciu zápalovými bunkami v aterosklerotických plátoch, znižujú mRNA expresiu cytokínov a chemokínov (TNF α – Tumor Necrosis Factor alpha, interleukín 6, MCP1 – Monocyte Chemoattractant Protein 1) [19,20].

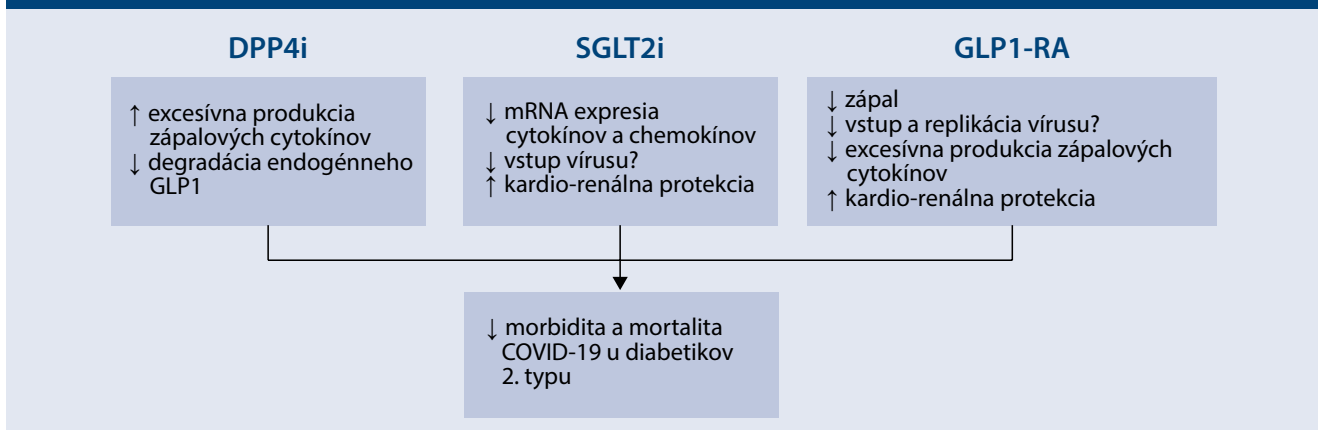
Vplyv na progresiu, komplikácie a celkovú mortalitu u pacientov hospitalizovaných pre COVID-19 skúma medzinárodná štúdia (dapagliflozín vs placebo 1 tbl denne počas 30 dní). Výsledok tejto štúdie pomôže odhaliť význam použitia SGLT2i u diabetikov s COVID-19 [21].

DPP4-inhibítory

Inhibítory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4i – gliptíny) účinkujú prostredníctvom inhibície štiepenia inkretínových hormónov produkovaných črevom, predovšetkým GLP1, a od hladiny glukózy závislého inzulínotropného peptidu (GIP), čím zvyšujú ich hladiny. Fyziologickým účinkom je glukózovo dependentné zvýšenie sekrécie inzulínu a supresia sekrécie glukagónu.

Okrem homeostázy glukózy zohráva DPP4 integrálnu úlohu v imunitnom systéme – marker aktivácie T-lymfocytov a regulátor viacerých chemokínov CCL5, CXCL12, CXCL2 (GRO – b) a CXCL11(I-TAC). DPP4 viaže SARS-CoV-2 (podobne ako ACE), ale či DPP-4 inhibí-

Schéma 3 | Potenciálne mechanizmy priaznivých účinkov nových antidiabetík na morbiditu a mortalitu COVID-19 u diabetikov 2. typu. Upravené podľa [19]



tory ovplyvňujú funkciu DPP-4 ako virálneho receptora, ostáva stále na úrovni debát. Podobne existuje množstvo otázok a nejasností ohľadom solubilnej DPP4 (slúži ako ako receptor pre vírus alebo má protektívnu úlohu počas SARS-CoV-2 infekcie?).

Inhibícia DPP4 vedie k redukcii oxidačného stresu a stresu endoplazmatického retikula prostredníctvom protizápalových vlastností.

V retrospektívnej štúdii (severný Taliansko) liečba sitagliptínom počas hospitalizácie viedla k redukcii mortality a k zlepšeniu klinických výsledkov. Avšak ďalšia štúdia bola spojená s horšími výsledkami u diabetikov 2. typu liečených DPP4i oproti iným antidiabetikám. Avšak na základe súčasných vedomostí nepredpokladáme bezpečnostné riziká u diabetikov 2. typu s COVID-19, schéma 3 [19,20].

Volba antidiabetickej liečby u diabetikov infikovaných SARS-CoV-2

Opakovane sme zdôrazňovali dôležitosť dosahovania euglykémie u diabetikov najmä v čase pandémie COVID-19. Pozrime sa teda na to, ktoré antidiabetiká môžeme použiť v závislosti od závažnosti priebehu ochorenia.

Závažnosť COVID-19 je klasifikovaná na základe škály klinickej progresie Svetovej zdravotníckej organizácie [21].

Na základe tejto škály rozoznávame 4 kategórie pacientov:

- neinfikovaní, ale žijúci v prostredí s vysokou prevenciou COVID-19
- infikovaní s miernym priebehom ochorenia, riešení ambulantne
- hospitalizovaní s miernym priebehom ochorenia
- hospitalizovaní s vážnym priebehom ochorenia (priatí na jednotku intenzívnej starostlivosti – JIS)

Pacienti zaradení do prvej kategórie majú odporúčanú liečbu perorálnymi aj injekčnými antidiabetikami (GLP1-RA, DPP4i, metformín, inzulíny, tiazolidindióny, inhibítory alfa glukozidázy), s opatrnosťou môžeme použiť SGLT2i a sulfonylureové preparáty.

Pacienti s miernym ambulantným priebehom majú odporúčanú liečbu GLP1-RA, DPP4i, metformínom a inzulínom. Liečba SGLT2i, sulfonylureovými preparátmi, tiazolidindiónmi a inhibítormi alfa glukozidázy môže byť použitá s opatrnosťou.

Pre hospitalizovaných pacientov s miernym priebehom sú odporúčané inzulín, DPP4i, metformín a GLP1-RA. S opatrnosťou je možné použiť sulfonylureové preparáty a inhibítory alfa glukozidázy. Nie je odporúčaná liečba tiazolidindiónmi a SGLT2i.

Pre hospitalizovaných pacientov s vážnym priebehom, vyžadujúcim hospitalizáciu na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) je odporúčaná liečba inzulínom alebo DPP4i. S opatrnosťou môžeme použiť liečbu metformínom, GLP1-RA a inhibítormi alfa glukozidázy. Nie je odporúčaná liečba preparátmi sulfonylurey, tiazolidindiónmi a SGLT2i [12,23].

Podľa všeobecných odporúčaní [23] počas hospitalizácie pre COVID-19 na JIS u pacientov s prinajmenšom jedným rizikovým faktorom (diabetes mellitus, arteriálna hypertenzia, obezita, fajčenie) s konkomitantným srdcovým zlyhávaním, infarktomyokardu, chronickým obličkovým ochorením alebo iným kardiovaskulárnym/renálnym ochorením má byť liečba perorálnymi antidiabetikami alebo subkutánne podávaným inzulínom ukončená. Pokračujeme intravenóznym podávaním inzulínu, liečbu ACE-inhibítormi/sartanmi a statínmi neprerušujeme [24].

Typickou komplikáciou u pacientov s COVID-19 je zhoršenie glykemickej kompenzácie ako u diabetikov, tak aj u pacientov s poruchou tolerancie glukózy. Diabetici na inzulínovej terapii s infekciou SARS-CoV-2 vyžadovali podstatne vyššie dávky inzulínu (> 100 IU za deň). Zmeny v dávkovaní inzulínu boli spojené so zvýšenými hladinami zápalových cytokínov. Ketoacidóza býva väčšinou problémom u diabetikov 1. typu, avšak u diabetikov 2. typu s COVID-19 sa vyskytuje vo vyššom percente [25].

Optimálna kontrola použitím infúzie inzulínu signifikantne redukuje koncentrácie zápalových cytokínov a zlepšuje závažnosť priebehu COVID-19 [26].

Metformín je určený pre neinfikovaných diabetikov 2. typu a diabetikov s miernym priebehom COVID-19. Jeho podávanie nie je vhodné u kriticky chorých pacientov.

Sulfonylureové preparáty môžeme použiť u neinfikovaných diabetikov 2. typu, ale u pacientov s vážnym priebehom nie sú odporúčané pre riziko vzniku závažných hypoglykémii.

Tiazolidindióny môžu mať potenciálne protektívny efekt na kardiovaskulárny systém. Avšak terapia tiazolidindiónmi indukuje nárast hmotnosti (nárast opuchov) a vedie k zhoršeniu prejavov srdcového zlyhávania, čo nepodporuje ich použitie u hospitalizovaných pacientov s COVID-19.

DPP4i môžu byť odporúčané pre široké spektrum pacientov s COVID-19.

U kriticky chorých môžu SGLT2i viesť k rozvoju ketoacidózy, ovplyvňujú exkréciu glukózy a nátria močom, čo môže viesť k osmotickej diuréze a potenciálne k dehydratácii. Je nutná prísna kontrola bilancie tekutín. Zvýšená exkrécia kyseliny močovej je rizikovým faktorom pre akútne zlyhanie obličiek. Liečba SGLT2i musí byť prerušená u pacientov v kritickom stave s redukciiu glomerulárnej filtrácie.

GLP1-RA zohrávajú veľmi dôležitú úlohu v liečbe diabetikov 2. typu a patria medzi s dôrazom odporúčanú preferovanú liečbu u pacientov s vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody alebo už s jestvujúcim aterosklerózou podmieneným kardiovaskulárnym ochorením (ASKVO). Táto preferenčná pozícia v odporúčaní vyplynula z výsledkov dôležitých randomizovaných klinických kardiovaskulárných outcomových štúdií s GLP1-RA, ktoré poskytujú medicínu založenú na dôkazoch zameranú na prevenciu ako KVO, tak aj chronickej obličkovej choroby.

GLP1-RA sú určené aj pre pacientov s obezitou alebo prítomným DM2T.

GLP1-RA majú svoje miesto v terapii pacientov s DM2T vo všetkých štádiách podľa škály klinickej progresie, okrem pacientov hospitalizovaných na JIS pre závažný priebeh COVID-19. Iniciovanie alebo udržiavanie terapie GLP1-RA v akútnej alebo kritickej situácii sa neodporúča v dôsledku pomalej titrácie a možných nežiaducich udalostí v podobe nevoľnosti a vracania, schéma 4 [12].

Záver

Diabetes mellitus 2. typu, diabezita zvyšuje riziko závažnosti priebehu COVID-19, zvyšuje riziko hospitalizácií, potreby umelej pľúcnej ventilácie, zvyšuje morbiditu a mortalitu, ako aj rozvoj post-COVID syndrómu. Vzhľadom na celosvetovú prevalenciu diabetes mellitus a neustály vzostup počtu diabetikov predstavuje pandémia COVID-19 vážnu hrozbu pre extrémne veľkú zraniteľnú populáciu. Klinická prax nám ukazuje, že dôsledkom pandémie COVID-19 došlo k zhoršeniu metabolickej kompenzácie u pacientov so známym ochorením diabetes mellitus, ku progresii prediabetických štádií do diabetes mellitus 2. typu, nárast počtu nových diabetikov ako aj nárast diabetes mellitus indukovaného liečbou potrebnou na zvládnutie infekcie SARS-CoV-2 (antivirotiká, kortikoidy). Široká heterogenita a zložitosť tohto dysmetabolického stavu (etiológia, stupeň glyk-

emickej poruchy, prítomnosť komorbidít, sexuálny dimorfizmus v imunitnej odpovedi) nás vedie k výsostne personalizovanej medicíne.

Medzi jednotlivými v súčasnosti používanými anti-diabetikami existujú rozdiely ako v efektívnosti, tak aj bezpečnosti úpravy glykémii a združených kardiometabolických ukazovateľov.

Neustále zdôrazňujeme dôležitosť euglykemickkej kompenzácie u diabetikov mimo a najmä v čase pandémie COVID-19. V súčasnosti je preto dôležité nastolenie a zodpovedanie otázky, či používané antidiabetiká dokážu minimalizovať riziko rozvoja a závažnosti priebehu COVID-19 a ako postupovať pri voľbe antidiabetickej liečby u diabetikov infikovaných SARS-CoV-2 v rôznych štádiách ochorenia COVID-19.

Literatúra

1. Estimated number of people with diabetes worldwide per region (20–79 years) in 2019. International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. 9th ed. 2019. IDF: Brussels, Belgium. Dostupné z WWW: <<https://diabetesatlas.org/en/resources/>>.
2. Činnosť diabetologických ambulancií v Slovenskej republike 2020. NCZI: Bratislava 2021. Dostupné z WWW: <https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Diabetologia/Pages/default.aspx>.
3. Martinka E, Tkáč I, Mokáň M et al. Odporúčané postupy pre liečbu diabetes mellitus 2. typu. In: Martinka M, Mokáň M, Rašlová K et al. Interdisciplinárne odporúčania pre diagnostiku a liečbu diabetes mel-

Schéma 4 | Odporúčania na použitie antidiabetík u diabetikov s COVID-19. Upravené podľa [12]

	neinfikovaní v prostredí s vysokou prevalenciou COVID-19	infikovaní s miernym priebehom, ambulantne	hospitalizovaní s miernym priebehom	hospitalizovaní s vážnym priebehom (JIS)																
odporúčané na použitie	<table border="1"> <tr><td>INZ</td><td>DPP4i</td></tr> <tr><td>MTF</td><td>GLP1-RA</td></tr> <tr><td>TZD</td><td>AGi</td></tr> </table>	INZ	DPP4i	MTF	GLP1-RA	TZD	AGi	<table border="1"> <tr><td>INZ</td></tr> <tr><td>DPP4i</td></tr> <tr><td>MTF</td></tr> <tr><td>GLP1-RA</td></tr> </table>	INZ	DPP4i	MTF	GLP1-RA	<table border="1"> <tr><td>INZ</td></tr> <tr><td>DPP4i</td></tr> <tr><td>MTF</td></tr> <tr><td>GLP1-RA</td></tr> </table>	INZ	DPP4i	MTF	GLP1-RA	<table border="1"> <tr><td>INZ</td></tr> <tr><td>DPP4i</td></tr> </table>	INZ	DPP4i
INZ	DPP4i																			
MTF	GLP1-RA																			
TZD	AGi																			
INZ																				
DPP4i																				
MTF																				
GLP1-RA																				
INZ																				
DPP4i																				
MTF																				
GLP1-RA																				
INZ																				
DPP4i																				
odporúčané s opatrnosťou	<table border="1"> <tr><td>SU</td></tr> <tr><td>SGLT2i</td></tr> </table>	SU	SGLT2i	<table border="1"> <tr><td>SU</td></tr> <tr><td>SGLT2i</td></tr> <tr><td>TZD</td></tr> <tr><td>AGi</td></tr> </table>	SU	SGLT2i	TZD	AGi	<table border="1"> <tr><td>SU</td></tr> <tr><td>AGi</td></tr> </table>	SU	AGi	<table border="1"> <tr><td>MTF</td></tr> <tr><td>GLP1-RA</td></tr> <tr><td>AGi</td></tr> </table>	MTF	GLP1-RA	AGi					
SU																				
SGLT2i																				
SU																				
SGLT2i																				
TZD																				
AGi																				
SU																				
AGi																				
MTF																				
GLP1-RA																				
AGi																				
neodporúčané			<table border="1"> <tr><td>TZD</td></tr> <tr><td>SGLT2i</td></tr> </table>	TZD	SGLT2i	<table border="1"> <tr><td>SU</td></tr> <tr><td>TZD</td></tr> <tr><td>SGLT2i</td></tr> </table>	SU	TZD	SGLT2i											
TZD																				
SGLT2i																				
SU																				
TZD																				
SGLT2i																				

AGi – inhibítory α -glukozidázy DPP4i – inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 GLP1-RA – receptorové agonisty glukagónu podobného peptidu-1 INZ – inzulín JIS – jendotka intenzívnej starostlivosti MTF – metformín SGLT2i – inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 SU – silfonylurea TZD – tiazolidindióny

- litus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení – 2021. *Forum Diab* 2021; 10(Suppl 2): 43–76.
4. [American Diabetes Association]. Obesity Management for the Treatment of type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl 1): S100–S110. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc21-S008>>.
 5. [World Obesity Federation]. COVID-19 and Obesity: The 2021 Atlas. Dostupné z WWW: <<https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/covid-19-and-obesity-the-2021-atlas>>.
 6. Fábryová L. Epidemiológia diabezity. In: Fábryová L, Holéczy P (eds). *Diabezita. Diabetes a obezita: nerozlučné dvojčiky*. Facta Medica: Brno 2019: 27–40. ISBN 978–80–88056–09–6.
 7. Fruhbeck G, Baker JL, Busetto L et al. European Association for the Study of Obesity position statement on the global COVID-19 pandemic. *Obes Facts* 2020; 13(2): 292–296. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000508082>>.
 8. Popkin B, Du S, Green WD et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective in epidemiology and biological relationship. *Obes Rev* 2020; 21(11): e13128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/obr.13128>>.
 9. Dicker D, Bettini S, Farpour-Lambert N et al. Obesity and COVID-19: The Two Sides of the Coin. *Obes Facts* 2020; 13(4): 430–438. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000510005>>.
 10. Národné centrum zdravotníckych informácií 2022. Dostupné z WWW: <<https://covid-19.nczi.sk.sk>>.
 11. Raveendran AV, Misra A. Post COVID-19 Syndrome (“Long COVID”) and Diabetes: Challenges in Diagnosis and Management. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15(5): 102235. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102235>>.
 12. Lim S, Bae JH, Kwon HS et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17(1): 11–30. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>>.
 13. Ceriello A, Catrinou D, Chandramoul C et al. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 218. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/s12933-021-01408-1>>.
 14. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1239–1242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>>.
 15. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet* 2020; 395(10231): 1225–1228. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9)>.
 16. Martinka E, Mužík R, Ištokovičová P et al. Podiel úmrtí pacientov s diabetes mellitus počas pandémie COVID-19 významne stúpol. *Monitor medicíny SLS* 1–2/2022: 5–9.
 17. Biamonte E, Pegoraro F, Carrone F et al. Weight change and glycaemic control in type 2 diabetes patients during COVID-19 pandemic: the lockdown effect. *Endocrine* 2021; 72(3): 604–610. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-021-02739-5>>.
 18. Gaspari T, Welungoda I, Widdop RE et al. The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits progression of vascular disease via effects on atherogenesis, plaque stability and endothelial function in an ApoE(-/-) mouse model. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10(4): 353–360. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1479164113481817>>.
 19. Popovic DS, Papanas N, Pantea Stoian A et al. Use of Novel Anti-diabetic Agents in Patients with Type 2 Diabetes and COVID-19: A Critical Review. *Diabetes Ther* 2021; 12(12): 3037–3054. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s13300-021-01170-3>>.
 20. Katsiki N, Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of antidiabetic drugs: A “promised land” in the COVID-19 era? *J Diabetes Complications* 2020; 34(12): 107723. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107723>>.
 21. Kosiborod MN, Esterline R, Furtado RHM et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(9): 586–594. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00180-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00180-7)>.
 22. [WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection]. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(8): e192–e197. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30483-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30483-7)>.
 23. Ceriello A, Standl E, Catrinou D et al. Issues of cardiovascular risk management in people with diabetes in the COVID-19 Era. *Diabetes Care* 2020; 43(7): 1427–1432. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-0941>>.
 24. Fábryová L. Liečba dyslipidémii počas pandémie COVID-19. *AtheroRev* 2021; 6(1): 17–24.
 25. Pal R, Banerjee M, Yadav U et al. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review of literature. *Diabetes Metab. Syndr* 2020; 14(6): 1563–1569. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.08.015>>.
 26. Sardu C, D’Onofrio N, Balestrieri ML et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care* 2020; 43(7): 1408–1415. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-0723>>.