

ПРОТИЧАНЕ НА COVID-19 ИНФЕКЦИЯ ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ – СОБСТВЕН ОПИТ

Деляна Стоянова, Никола Костадинов, Владимир Гончев

COURSE OF COVID-19 INFECTION IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS - OWN EXPERIENCE

Dilyana Stoyanova, Nikola Kostadinov, Vladimir Gonchev

РЕЗЮМЕ

Въведение: Инфекцията със SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), протича по-тежко при пациентите със захарен диабет (ЗД), особено при случаите със ЗД тип 2 (ЗДТ2) - поради по-високата им възраст, по-голямата честота на метаболитен синдром и свързаните с него сърдечно-съдови заболявания (артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето), както и поради наличието на микро- и макроаскулярни усложнения.

Цел: Да се проучи връзката между инфекцията с COVID-19 и тежестта на протичане при пациенти със захарен диабет.

Материали и методи: едноцентрово ретроспективно проучване обхващащо пациенти хоспитализирани в УМБАЛ Бургас АД, гр. Бургас с положителен PCR тест за инфекция със SARS-CoV-2, хоспитализирани от 01 Януари до 31 Януари 2021 г.

Резултати: Анализът включва 368 пациенти на средна възраст 55 години, 62,3% от които са мъже. По време на хоспитализацията 73 пациенти са починали (19,8%). Най-често срещаните придружаващи заболявания са захарен диабет (68,3%), затлъстяване (42,6%) и хипертонична болест (42,2%). Пациентите със захарен диабет са със значително по- висок леталитет от тези без захарен диабет, съответно 22,3% и 14,1% ($p=0.04$). Предикторите на по- тежко протичане освен пол, възраст и придружаващи заболявания, са тютюнопушенето, наличието на двустранни инфилтрати, влошена бъбречна функция и случайна плазмена глюкоза над 11,1 ммол/л.

Заключение: По-тежкото протичане на инфекцията със SARS-CoV-2 в диабетната популация вероятно се дължи на напредналата възраст, социално-икономически фактори, придружаващите заболявания, нарушенията в клетъчно-медицирания имунитет. Пациентите със захарен диабет имат повишен риск от смъртност от всякакви причини.

Ключови думи: Захарен диабет, SARS-CoV-2

SUMMARY

Introduction: Infection with SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) is more severe in patients with diabetes mellitus (DM), especially in cases of type 2 diabetes (DMT2) - due to their older age, the high frequency of metabolic syndrome and related cardiovascular diseases (arterial hypertension, heart failure, ischemic heart disease), as well as due to the presence of micro- and macrovascular complications.

Objective: To investigate the relationship between COVID-19 infection and its severity in patients with diabetes mellitus.

Materials and methods: One-center retrospective study covering patients hospitalized in UMHAT Burgas AD, Burgas with a positive PCR test for SARS-CoV-2 infection, hospitalized from January 1 to January 31, 2021.

Results: The analysis included 368 patients with a mean age of 55 years, 62.3% of whom were male. During hospitalization, 73 patients died (19.8%). The most common concomitant diseases are diabetes mellitus (68.3%), obesity (42.6%) and hypertension (42.2%). Patients with diabetes mellitus had significantly higher mortality than those without diabetes mellitus, 22.3% and 14.1%, respectively ($p = 0.04$). Predictors of more severe course of SARS-CoV-2 infection in addition to gender, age and concomitant diseases are smoking, the presence of bilateral infiltrates, impaired renal function and accidental plasma glucose above 11.1 mmol/l.

Conclusion: The more severe course of SARS-CoV-2 infection in the diabetic population is probably due to older age, socio-economic factors, concomitant diseases, disorders of cell-mediated immunity. Patients with diabetes have an increased risk of death from any cause.

Key words: Diabetes mellitus, SARS-CoV-2

ВЪВЕДЕНИЕ

Инфекцията със SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), протича по-тежко при пациентите със захарен диабет (ЗД), особено при случаите със ЗД тип 2 (ЗДТ2)- поради по-високата им възраст, по-голямата честота на метаболитен синдром и свързаните с него сърдечно-съдови заболявания (артериална хипертония,

сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето), както и поради наличието на микро- и макроаскулярни усложнения.

ЦЕЛ

Да се проучи връзката между инфекцията с COVID-19 и тежестта на протичане при пациенти със захарен диабет.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Едноцентрово ретроспективно проучване обхващащо пациенти хоспитализирани в УМБАЛ Бургас АД, гр. Бургас с положителен PCR-тест за инфекция със SARS-CoV-2, хоспитализирани от 01 Януари до 31 Януари 2021 г.

Тежък остър респираторен синдром коронавирус 2 (на английски: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) - SARS-CoV-2, за пръв път е изолиран през Декември 2019 г. в Ухан, Китай при пациент с пневмония причинена от неизвестен до този момент причинител [8].

През 2020 година SARS-CoV-2 инфекцията се превърна в пандемия с катастрофални последици като до началото на Април 2021 г. са регистрирани 128,760,948 заболели и 2,814,589 починали пациенти [9].

За пръв път в Европа е регистриран случай в края на Февруари 2020 г. В България цифрите са не по-малко смущаващи. За първи път на 8 март 2020 г. се регистрират два случая [10]. До началото на м. март 2021 г. случаите са 342 633 заразени и 13 197 починали души [11]. Въпреки тревожните цифри Коронавирусната инфекция-coronavirus disease-19 (Covid-19)- е с 2,3% леталитет, много по-нисък от регистрирания през 2003 г. за SARS-CoV (9,5%) и за MERS-CoV2 през 2012 г. (34,4%) [3].

Още първоначалните данни от Ухан за протичането на „новото“ заболяване са обезпокоителни – от анализиранияте 191 случая на заразени пациенти, с лоша прогноза се свързва наличието на артериална хипертония (АХ) и захарен диабет (ЗД) и завишени маркери на възпалението [7]. Тези наблюдения се потвърждават и в следващи проучвания, които определят пациентите със ЗД и други хронични заболявания като рискови за по-тежко протичане на инфекцията [1,2,5].

Освен това, като се има предвид афинитета на коронавируса към ангиотензин конвертиращ ензим 2 (ACE2) рецепторите, са изказани притеснения относно употребата на антихипертензивни лекарства като ангиотензинови рецепторни блокери (ARB), β -блокери, блокери на калциевите канали (CCB) и ACE инхибитори. По-късно, след задълбочени анализи те са сметени за безопасни, а в някои случаи дори с протективен характер срещу Covid-19 [4,6].

В анализа, който бе проведен участват 368 пациенти, хоспитализирани в УМБАЛ Бургас АД, гр. Бургас в периода 01 Януари 2021 г. до 31 Януари 2021 г. Диагнозата е поставена чрез провеждане на PCR-тест по изисквания на Министерството на здравеопазването [12]. Изключени са лица под 18-годишна възраст, бременни и лица с негативен PCR – тест за SARS-CoV-2.

Събирана е информация за възрастта, пола, придружаващите заболявания, приеманите медикаменти, витални показатели при постъпването в болничното заведение и по време на болничния престой; антропометрични данни, лабораторни и образни изследвания.

Дефиницията за наличие на захарен диабет е: установен захарен диабет от анамнезата и/или медицинската документация; наличие на клинични признаци, характерни за заболяването (полиурия, полидипсия, необяснимо намаление на тегло) и случайна плазмена глюкоза $\geq 11,1$ mmol/l; плазмена глюкоза $\geq 7,0$ mmol/l на гладно [13].

Всички пациенти са лекувани по протокол, включващ антивирусна терапия при строги показания, двойна антибиотична терапия, антикоагулация, водно-солеви разтвори, инхибитор на протонната помпа, антихипертензивна терапия, кортикостероидно лечение, кислородолечение, симптоматично лечение. За захарния диабет е провеждана индивидуализирана терапия: при липса на противопоказания и стабилни клинични и лабораторни показатели е продължен приемът на Метформин и останалата перорална антидиабетна терапия. Пациентите с метаболитна декомпенсация и противопоказания за перорална или инжекционна неинсулинова терапия са лекувани с инсулинови препарати подкожно - в базално – болусен режим или венозно - като продължителна инфузия, според съответните нужди.

РЕЗУЛТАТИ

Хоспитализираните с COVID-19 инфекция диабетици са 2 пъти повече от недиабетиците, съответно 68,3% и 31,7%. Леталитетът в групата на диабетно болните също е по-висок - 20,5% и - 12,3% при недиабетиците. Диабетиците имат по – изразени симптоми и по-лош метаболитен профил. Тези констатации до голяма степен подкрепят данните от други наблюдения, свързващи захарния диабет и COVID-19.

На Таблица 1 са представени 368 пациенти разпределени на две групи - пациенти със захарен диабет и пациенти без захарен диабет, разделени съответно по пол, възраст и придружаващи заболявания. Средната възраст на всички пациенти е 56 години (20-92 години). Мъжете са около 2 пъти повече от жените, но средната възраст на жените е по-висока. Най-често срещаните придружаващи заболявания са еднакви при двете групи, но групата на диабетиците с по-висока честота са съответно затлъстяването 42,6%, следвано от хипертоничната болест 42,2%, сърдечно-съдови заболявания 10,0%, хронично бъбречно заболяване 5,1%, мозъчно-съдова болест 3,9%, онкологично заболяване 2,6%.

Таблица 1 Основни характеристики на пациентите със захарен диабет и SARS-CoV-2 инфекция.

	Захарен диабет 251 (68.3%)	Без захарен диабет 117 (31.7%)
Средна възраст	56 (20-92)	53 (19-87)
Пол		
Мъже	144 (57.5%)	50 (42.5%)
Жени	107 (42.5%)	67 (57.5%)
Затлъстяване	141 (56.1%)	42 (36.2%)
Артериална хипертония	142 (56.6%)	41 (35.3%)
Сърдечно-съдово заболяване	26 (10.3%)	11 (9.4%)
Хронично бъбречно заболяване	16 (6.5%)	5 (4.3%)
Мозъчно-съдова болест	13 (5.0%)	4 (3.3%)
Хронично белодробно заболяване	22 (8.8%)	20 (17.1%)
Онкологично заболяване	8 (3.2%)	2 (1.6%)

Таблица 2 представя резултатите от образни и лабораторни изследвания съответно отново разделени на две групи в зависимост от наличието или липсата на захарен диабет при пациентите. От проведените рентгенографии прави впечатление, че в групата със захарен диабет най-много са с двустранни пневмонични инфилтрати -64,3%, с едностранни инфилтрати са 12,3% и без рентгенологична находка - 23,4%. В групата на недиабетиците 48.2% са с двустранен инфилтрат, с едностранни пневмонични инфилтративни промени - 6,5% и без рентгенологична находка са 45,3%.

Таблица 2. Образни и лабораторни изследвания при пациенти с и без захарен диабет и SARS-CoV-2 инфекция

	Захарен диабет 251 (68.3%)	Без захарен диабет 117 (31.7%)
Лабораторни резултати		
Хемоглобин	131.1±1.3	132.7±2.2
Левкоцити	9.5±0.3	9.5±0.4
Тромбоцити	251.2±5.7	251.1±8.4
Лимфоцити	2.7±0.1	3.0±0.2
Неутрофили	7.6±0.3	7.3±0.3
Кръвна захар на гладно	8.5±0.2	5.9±0.1
АСАТ	59.1±3.2	69.6±6.9
АЛАТ	55.9±3.7	65.2±5.8
Креатинин	110.4±12.3	129.7±10.2
Триглицериди	3.6±0,1	2.1±0,1
HDL-холестерол	1.4±0,1	1.3±,01
LDL-холестерол	2.6±0,1	2.6±0,2
Д-димер	2.9±0.2	2.2±0.5
CRP	98.8±7.3	109.4±4.4
Феритин	982.2±67.9	861.7±90.5
Рентгенография на бял дроб		
Без инфилтрати	59 (23.4%)	53 (45.3%)
Едностранни инфилтрати	31 (12.3%)	8 (6.5%)
Двустранни инфилтрати	161 (64.3%)	56 (48.2%)

Около 18% от всички пациенти са лекувани в отделение по реанимация във връзка с влошаване на жизнените показатели и нужда от интубация. По-големият брой пациенти лекувани в това отделение са диабетици. Смъртността в групата на диабетиците е по-висока спрямо тази при недиабетиците (табл. 3).

Таблица 3. Протичане на инфекцията със SARS-CoV-2 при пациенти с и без захарен диабет

	Захарен диабет 251 (68.3%)	Без захарен диабет 117 (31.7%)
Излекувани	195 (77.7%)	100 (85.9%)
Нужда от кислородолечение	106 (42.1%)	36 (31.1%)
Интубирани	12 (5%)	6 (5.2%)
Леталитет	56 (22.3%)	17 (14.1%)

Въпреки множеството анализи в литературата, реалното въздействие на COVID-19 в Европейския съюз (ЕС), САЩ и Азия не може да се оцени напълно. През януари 2021 бе публикуван мета-анализ, който обхваща 3714 статии, 87 студии, 35,486 пациента на възраст около 60,9 години и 5867 починали [14].

Анализът посочва захарния диабет като най-точния предсказващ леталитета фактор в зависимост от възрастта и пола, последван от хроничната обструктивна белодробна болест и злочаквени заболявания. Симптомите сочени за най-добри предиктори на леталитета са диспнея, умора, миалгия, промяна в дихателната честота/тахипнея/. От лабораторните показатели - намален брой лимфоцити и тромбоцити, повишени стойности на Д - димер и феритин. Оптимизирането на стойностите на плазмената глюкоза и превенцията на тромбозите се оказват протектори на тежкото протичане и смъртността при пациентите. Установява се по – висока честота на интубация при пациентите с по-висока възраст, сърдечна недостатъчност, тютюнопушене, прием на β- блокери, двустранно засягане на белите дробове, креатинин >90μmol/l [16].

При пациентите с новооткрит захарен диабет се наблюдава по – висок леталитет, отколкото при пациентите с известен захарен диабет, вероятно поради това, че хипергликемията е самостоятелен сърдечно – съдов рисков фактор. При тях е по-висока честотата на диабетна кетоацидоза и хиперосмоларно състояние. Нуждаят се от по-високи дози инсулин [15].

Резултатите от проведения от нашия екип анализ са относително оскъдни и това проучване е едно от многото проведени в световен мащаб. Не е първото, което да представи подробно и задълбочено клиничните характеристики и резултати от образни и лабораторни изследвания, протичане

на болничния престой на пациентите със захарен диабет и SARS-CoV-2 инфекция. То допълва останалите проучвания и дава информация за част от българската популация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За хората със захарен диабет е важно да се предпазват от всякакви инфекции поради по-тежкото им протичане, по-чести хоспитализации и риск за фатален изход. Имунната им система е компрометирана, което прави борбата с инфекциите по-трудна и по-продължителна. На второ място добрият гликемичен контрол е необходим фактор за по-леко протичане на болестта, поради факта че високата кръвна захар е благоприятна среда за всякакви патогени. Най-доброто лекарство е превенцията както срещу захарен диабет, така и срещу COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:1985. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>.
2. Lai PH, Lancet EA, Weiden MD, et al. Characteristics associated with out-of-hospital cardiac arrests and resuscitations during the novel coronavirus disease 2019 pandemic in New York City. *JAMA Cardiol*. 2020;2020:e202488. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2488>.
3. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(6):729–34. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026>.
4. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, Hausvater A, Newman JD, Berger JS, Bangalore S, Katz SD, Fishman GI, Kunichof D, Chen Y, Ogedegbe G, Hochman JS. Renin-angiotensinaldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2441–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>.
5. Rezende LFM, Thome B, Schweitzer MC, Souza-Júnior PRB, Szwarewald CL. Adults at high-risk of severe coronavirus disease-2019 (Covid-19) in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2020;54:50. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002596>.
6. Saavedra JM. Angiotensin receptor blockers and COVID-19. *Pharmacol Res*. 2020;156:104832. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104832>.
7. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
8. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>.
9. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53444>
10. <https://bnr.bg/post/101237668/potvardeni-sa-dva-slucaana-koronavirus-v-balgaria>
11. <https://www.mh.government.bg/bg/>
12. https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2020/02/09/laboratorni_izsledvaniia_za_nov_koronavirus_2019_2019ncov_pri_smnenie_za_infektsiia_pri_khora.pdf
13. <https://endo-bg.com/wp-content/uploads/2019/10/endo-zaharen-diabet-2019.pdf>
14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616801/>
15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469464/>
16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278893/>

! Адрес за кореспонденция:
 Владимир Гончев gonchev@gmail.com