

COVID-19

PANDEMi

**DiYABET İZLEM ve
TEDAVİ KRİTERLERİ**

UZLAŞI RAPORU



TÜRKİYE DİYABET VAKFI

ISBN 978-605-69309-3-5

1. Baskı Mayıs 2020

Tasarım Uygulama ve Yayına Hazırlık

Pasifik Reklam ve Tanıtım Hizmetleri

Tel: 0216 348 97 22

e-posta: pasifik@pasifikreklam.net

Görsel Yönetmen

Fatih Göksu

Baskı

Armoni Nüans Baskı Sanatları A.Ş.

Telif Hakkı

Covid-19 Pandemi Diyabet İzlem ve Tedavi Kriterleri Uzlaşım Raporu, Türkiye Diyabet Vakfı'nın yayınıdır. Tüm hakları saklıdır. Türkiye'deki dağıtım hakkı ve yetkisi sadece Türkiye Diyabet Vakfı'na aittir. Önceden Türkiye Diyabet Vakfı'nın yazılı izni olmaksızın kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve tanıtım amaçlı bile olsa alıntı yapılamaz.

© Türkiye Diyabet Vakfı

Merkez Mah. Abide-i Hürriyet Cad. No: 64/66 Şişli / İstanbul

Tel: 0212 296 05 04 Fax: 0212 296 85 50

ÖNSÖZ	3
DÜNYADA VE TÜRKİYEDE COVID-19 VE DİYABET RAKAMLARI	5
COVID-19 VE DİYABETTE PATOGENETİK ETKİLEŞİME BAĞLI OLASI MEKANİZMALAR	9
DİYABETTE COVID-19 ENFEKSİYON RİSKİNİ ARTIRAN KOMORBİTİDELER	14
COVID-19 TANIM VE KLİNİK SINIFLAMASI	20
DİYABET TEDAVİSİNDE COVID-19 KLİNİK SÜRECİNE GÖRE DİYABETTE İLAÇ KULLANIMI	23
COVID-19 VE DİYABETİK KETOASİDOZ	36
YOĞUN BAKIMDA COVID-19 HİPERGLİSEMİ YÖNETİMİ	43
UZLAŞI RAPOR ÖZETİ-COVID-19 KLİNİK SÜRECİNDE TEDAVİ PROTOKOLLERİ	52

Prof. Dr. M. Temel Yılmaz

Prof. Dr. Ahmet Kaya

Prof. Dr. Mustafa Kemal Balcı

Prof. Dr. İbrahim Şahin

Prof. Dr. Selçuk Dağdelen

Prof. Dr. Mehmet Sargın

Prof. Dr. Z. Şehnaz Karadeniz

Prof. Dr. Kamile Gül

Doç. Dr. Okan Sefa Bakıner

SARS CoV 2'nin neden olduğu salgın ÷lkemizin ve dñnyanın sağlık sistemlerini ciddi ölçñde olumsuz etkilemiş ve öncelikleri değiştirmiştir.

Dñnya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından akut ve bulaşıcı bir pandemi olarak ilan edilen SARS CoV 2 enfeksiyonunun, yine DSÖ tarafından 2007 yılında kronik bulaşıcı olmayan bir pandemi olarak ilan ettiği diyabetle birlikteliğinde hastalığın mortalite ve morbiditesi artmaktadır.

SARS CoV 2'nin yüksek bulaşma hızı ve diyabetin küresel prevalansı göz önüne alındığında, bu durum sağlık politikalarını olumsuz yönde etkileyen, endişe verici boyutlara ulaşmıştır.

SARS CoV 2 enfeksiyonu diyabetiklerde daha ağır seyretmekte, glisemik kontrolü bozmakta, diyabet ise SARS CoV 2 kliniğini ağırlaştırmaktadır.

Ancak bu bağlantının arkasındaki patofizyolojik ve moleküler mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır.

Bugüne kadar SARS CoV 2 enfeksiyonunda diyabet yönetimi konusunda üzerinde konsensüs oluşmuş bir rehber bulunmamaktadır.

Türkiye Diyabet Vakfı tarafından hazırlanan bu rehber SAR CoV 2 ile enfekte olmuş diyabetik bireylerde hastalık etkileşimi, yönetimi ve takibini özetlemektedir.

÷lkemizde süren bu pandemiye karşı büyük özveri ile mücadele eden meslektaşlarımıza yararlı olmasını umut ediyoruz

Türkiye Diyabet Vakfı Yönetim Kurulu



DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE COVID-19 VE DİYABET RAKAMLARI

Koronavirüs (CoV) ailesinden, SARS CoV 2'nin neden olduğu yeni bir hastalık olan Corona Virüs Disease-2019 (COVID-19) akut ve bulaşıcı; diabetes mellitus (DM) ise kronik bulaşıcı olmayan fakat her ikisinde DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiş farklı özelliklere sahip iki hastalıktır.

SARS CoV 2'nin yüksek bulaşma hızı ve diyabetin küresel prevalansı göz önüne alındığında bu durum endişe verici boyutlara ulaşmıştır.

Çin'deki DSÖ ülke ofisi, 31 Aralık 2019'da Wuhan'da nedeni bilinmeyen bir pnömoni bildirdi. 7 Ocak'ta ise Çin otoriteleri yeni bir tip CoV izole edildiğini açıkladı.

DSÖ, 20 Ocak 2020'de Çin'in yanı sıra Tayland, Japonya ve Güney Kore'den onaylanmış COVID-19 toplam vaka sayısını 282 ve kaybedilen vakayı 6 olarak bildirdi. DSÖ Genel Direktörü Ghebreyesus 11 Mart 2020'de salgının 114 ülkede 118,000 kesin tanıli vaka ve 4,291 ölüm vakasıyla birlikte artık pandemi olarak değerlendirildiğini açıkladı.

COVID-19'un pandemi olarak ilan edildiğinin birinci ayında, DSÖ, onaylanmış vaka sayısını 1,610,909 olarak bildirdi, bu vakaların 89,657'si son 24 saatte raporlanan yeni vakalardı.

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı 10 Mart 2020 tarihinde ilk COVID-19 vakasını açıkladı. Bundan bir ay sonra, 10 Nisan'da ise laboratuvar testi ile onaylanmış kesin vaka sayısı 47,029 kişiye ulaştı, dünyada olduğu gibi ülkemizde de sayılar gittikçe artış göstermeye başladı.

Biz de DSÖ tanımlamasında olduğu gibi “olası vaka” tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS CoV 2 saptanan olguları “kesin vaka” olarak tanımlamaktayız.

13 Mayıs'a geldiğimizde, DSÖ'ye ulaşan verilere göre, Türkiye kesin vaka sayısı açısından 141,475 kişi ile Amerika Birleşik Devletleri, Rusya, İspanya, Birleşik Krallık, İtalya, Almanya ve Brezilya'dan sonra dünyada 8. sıradadır

COVID-19'a bağlı ölüm sayısı hastalığın pandemi olarak tanımlandığı 11 Mart 2020'de 4,291 iken birinci ayında bu rakam 99,690'a yükselmişti.

4 Mayıs'ta dünyadaki COVID-19 nedeniyle ölüm sayısı 240,000'e yükseldi. 13 Mayıs'a geldiğimizde dünyadaki COVID-19 nedeniyle ölüm sayısı 290,000'e yaklaştı.

Türkiye'de ise COVID-19 nedeniyle ilk ölüm 17 Mart 2020'de bildirildi, 13 Mayıs'ta bu sayı 3,952'ye yükseldi.

Türkiye COVID-19 tanısı alan kesin vaka sayısı yüksek olsa da, dünyada ölüm vaka sayısı düşük olan ülkelerden biridir,

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2000'de ilk olarak yayınladığı Diabetes Atlas'ında dünyada erişkin nüfusta diyabet sıklığını %4,6 olarak vermiştir. 2019'a geldiğimizde ise diyabet sıklığı %9,3 olarak bildirilmiştir, ki bu rakam yaklaşık 463 milyon kişilik popülasyon demektir.

Yaş özellikle tip 2 DM açısından önemli bir risk faktörüdür. Yine 2019 Diabetes Atlas verilerine göre 75-79 yaş aralığındaki popülasyonda diyabet sıklığı %19,9 olarak saptanmıştır.

Diğer önemli bir sorun, dünyada diyabeti olan her iki erişkinden biri henüz tanı almamıştır. Bunun yanı sıra 373,9 milyon erişkinin bozulmuş glukoz toleransı vardır, 2019'da diyabet ve komplikasyonlarına bağlı olarak dünyada yaklaşık 4.2 milyon kişinin öldüğü bildirilmektedir.

Türkiye'de de diyabet, gittikçe artan bir sağlık sorunudur.

Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması'nda (TURDEP I ve II) diyabetin on yılda %90, bozulmuş glukoz toleransının %106 arttığı görüldü. Diyabeti olanlarda daha önce tanı konmamışların oranı %45,5di. Bu dünyada olduğu gibi bizde de yaklaşık iki diyabetliden birinin tanısız olduğu anlamına geliyordu.

Bu nedenle COVID-19 pandemisinde bir kronik hastalık pandemisi olan diyabetin, morbidite ve mortalite riskinde artış ve klinik süreçte daha ağır bir tablo göstermesi açısından çok özel bir önemi vardır.

Kaynaklar

- 1) International Diabetes Federation Diabetes Atlas 2000. International Diabetes Federation 2000
- 2) IDF Diabetes Atlas. 9th edition. International Diabetes Federation, 2019
- 3) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393-403

- 4) Satman I, Omer B, Tutuncu Y et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28(2):169-180
- 5) Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. and the TURDEP Group. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-1556
- 6) T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 yeni Koronavirüs hastalığı günlük vaka sayıları <https://COVID19bilgi.saglik.gov.tr/tr/gunluk-vaka.html>
- 7) T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Rehberi, Bilim Kurulu Çalışması. T.C. Sağlık Bakanlığı, 14 Nisan 2020, Ankara
- 8) Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al for the Finnish Diabetes Prevention Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344(18):1343-1350
- 9) World Health Organization Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report -1. 21 Jan 2020
- 10) World Health Organization Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report -11. 31 Jan 2020
- 11) World Health Organization Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report -51. 11 Mar 2020
- 12) World Health Organization Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report -61. 20 Mar 2020
- 13) World Health Organization Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report -82. 11 Apr 2020
- 14) World Health Organization Coronavirus (COVID-19) Situation Report -114. 13 May 2020

COVID-19 VE DİYABETTE MELLİTUS PATOGENETİK ETKİLEŞİME BAĞLI OLASI MEKANİZMALAR

COVID-19'da diyabetik bireylerde yüksek mortalitesi olanlarda inflamatuvar yanıt göstergeleri olan CRP, eritrosit çökme hızı ve interlökin-6'da artış, nötrofili ve lökopeni vardır. Koagülopatiyi yansıtan fibrinojen ve D-dimer düzeyleri de artmıştır.

SARS CoV 2 enfeksiyonu da diyabetik bireylerde hiperglisemiye ağırlaştırır. Özetle DM, hipertansiyon (HT), obezite ve aterosklerotik hastalıklarda var olan adipozit disfonksiyonu ve düşük dereceli inflamasyon COVID-19 eşliğinde sitokin fırtınasına neden olur.

Proenflamatuvar ve trombotik duruma eklenen kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalık (KVH) sonucu daha da kötüleştirir. Öte yandan 2003 yılında SARS hastalarında yapılan çalışmalar SARS CoV'nin pankreatik adacık hücrelerinde anjiyotensin konvertin enzim2 (ACE2)'ye bağlanarak akut hiperglisemiye neden olduğunu ve muhtemelen bu durumun ölüm oranına katkıda bulunduğu da göstermiştir. Benzer bir mekanizma SARS CoV 2 enfeksiyonunda da geçerli olabilir.

Diğer CoV tipleriyle gelişen SARS (2003) ve MERS (2014) salgınları sırasında da DM ile CoV enfeksiyonun morbidite ve mortalitesi arasında anlamlı korelasyonlar rapor edilmiştir.

SARS CoV enfeksiyonu sonrası ölen hastaların otopsi çalışmalarında, virüsün dokuya penetrasyon için kullandığı ACE2 ekspresyonunun, ekzokrin pankreasın yanında pankreas adacıklarında da yoğun olduğu bildirilmiştir. Bu histopatolojik

bulguyu destekler biçimde Çin’li bir grup, SARS CoV enfeksiyonu sırasında hiperglisemiyle birlikte pankreatik enzimlerin de yükseldiğini bildirmiştir.

Çin kaynaklı COVID-19 yayınlarında, bu virüsün sekonder DM yapabileceği, enfeksiyon sırasında ortaya çıkan sekonder DM veya stres hiperglisemisinin geri dönüşümlü olduğu, enfeksiyon tablosu düzelirse, normoglisemiye döndüğü vurgulanmıştır.

Bu açıdan bakıldığında, dokulara penetre olabilen bu virüsün doğrudan adacık harabiyeti oluşturabileceği görülmektedir. Dolayısıyla CoV, diyabetojenik potansiyele sahip bir virüstür. Nitekim gerek Kore gerekse Kuzey Amerika’dan rapor edilen gözlemler, COVID-19’da akut, katastrofik ve atipik hiperglisemik acilleri tetikleyebileceğine dikkat çekmektedir.

Virüsün oluşturduğu pulmoner ve diğer sistemik organ hasarı, uygun olmayan bir immün cevap ve takibinde gelişen sitokin fırtınasının tetiklediği makrofaj aktivasyon sendromu ile açıklanmaktadır. CoV’ların immün modülatör etkileri olduğu da bilinmektedir.

Viral enfeksiyonlarda organizmanın patojenle mücadelesinde devreye girmesi beklenen en etkin sınırlandırıcı müdahale; erken ve etkin tip bir interferon cevabıdır. CoV bazı hasta profillerinde bu beklenen erken interferon cevabını belirgin baskıladığı, buna ikincil ortaya çıkan maladaptif gecikmiş ve abartılı interferon cevabının da organ hasarına yol açtığı düşünülmektedir.

Bu sitokin fırtınasının tetiklediği bozulmuş endotel-epitel bariyer işlevleriyle birlikte mikrovasküler yataktaki hiperkoagulabilite, hastalığın kötü prognozlu seyretmesine neden olur. Kronik diyabet zemininde oluşan, doğal immün cevabın disregülasyonu, endotel disfonksiyonu ve bozulmuş bariyer yapısı ile proinflamatuvar hiperkoagülabl durum, bu viral enfeksiyonun klinik seyrinin ağırlaşmasına katkıda bulunabilecek olası mekanizmalardır.

COVID-19 prognozunda diyabetin tipinin önem ve etkisi net olarak bilinmemektedir. Tip 2 DM ile birlikte sık rastlanan obezite, gerek kronik hipoventilasyon gerekse kronik subklinik inflamatuvar süreci itibarıyla, enfeksiyonun pulmoner inflamatuvar hasarına ayrıca zemin hazırlayabilir. Nitekim 27 Şubat-5 Nisan 2020 arasındaki Fransa pandemi deneyiminde, obezitenin COVID-19 seyrindeki yoğun bakım ihtiyacını iki kat arttırdığı rapor edilmiştir.

COVID-19 seyrine DM etkisini araştıran 30 araştırmadan toplam 6452 hastanın verileriyle yapılan bir metaanaliz ilginç bir noktaya işaret etmektedir: Diyabet varlığının enfeksiyonun prognozunu kötüleştirme gücü, yaş arttıkça ve hipertansiyon sıklığı arttıkça görece zayıflarken, tam aksine özellikle genç ve normotansif hastalarda diyabetin tek başına prognozu ağırlaştırıcı etkisi kuvvetlenmektedir.

COVID-19 enfeksiyonuna genetik yatkınlıkla ilişkilendirilen MCP-1/CCL2, CXCL10 ve ACE2 polimorfizmleri, aynı zamanda; özellikle tip 1 DM

gelişiminde rol oynayabilecekleri öne sürülmüş, otoimmün insülitis gelişiminin aktörü olan sitokin profilinin belirleyicileridir.

Öte yandan diyabetin tipi ne olursa olsun, kronik hiperglisemiyle uyarılan ileri glikasyon ürünlerinin dokularda bu gen ürünlerini proinflamatuvar yöne doğru kaydırıldığını gösteren deneysel kanıtlar vardır.

Dolayısıyla bu açıdan bakıldığında, diyabetik zeminin kendine özgü inflamasyon genetiği, bu etkenin doku penetrasyon potansiyelini, dolayısıyla virülansını arttıran fırsatçı bir ortam hazırlamış olabilir.

Dipeptidil peptidaz 4 (DPP4), CoV bağlayıcı reseptör işlevi görmektedir. Ayrıca IFN-alfa, beta ve gama'nın DPP4 ekspresyonu ve aktivitesini arttırdığı bilinmektedir. İnsanda çelişkili ve yetersiz veriler olmasına rağmen, deneysel hayvan modellerinde DPP4 aktivite ve ekspresyon artışının diyabet, insülin direnci ve hiperglisemiye yol açtığı gösterilmiştir. Dolayısıyla diyabetik zeminde olası yüksek DPP4 aktivite ve ekspresyonu; virüsün hem doku penetrasyonunu kolaylaştırıp hem de alevlendirdiği sitokin fırtınasıyla virülansını arttırabilir.

Kaynaklar

- 1) Guo W et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev. 2020; e3319.
- 2) Bruce B et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the

United States. Web adresi: https://glytecsystems.com/wp-content/uploads/Sage.Glycemic-Characteristics-and-Clinical-Outcomes-of-COVID-19-Patients.FINAL_.pdf (30/04/2020 tarihinde ziyaret edildi).

- 3) Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2020 Jun 1;41(3).
- 4) Rörborn D et al. DPP4 in diabetes. *Front Immunol.* 2015; 6: 386.
- 5) Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013; 495:251-254.
- 6) Hussain A et al. COVID-19 and Diabetes: Knowledge in Progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; Apr 9: 108142.
- 7) Sallard E et al. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res* 2020 June; 178:104791.
- 8) Li H et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet* 2020; Apr 17: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
- 9) Yang JK et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010. 47; 193-199.
- 10) Li J et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Apr 20. doi: 10.1111/dom.14057.
- 11) Kim N et al. Acute Hyperglycemic Crises with Coronavirus Disease-19: Case Reports. 2020 Apr; 44(2): 349-353.

DIYABETTE COVID-19 ENFEKSİYON RİSKİNİ ARTIRAN KOMORBİTİDELER

COVID-19 seyrinde DM ile yüksek morbidite ve mortalite arasında bir ilişki gözlenmektedir. Bu ilişkinin nedensel mi yoksa; başka karıştırıcı faktörlerin tetiklediği bir birliktelik mi olduğu hakkında henüz yeterli kanıt yoktur.

COVID-19 diyabetiklerde daha ağır seyretmekte, glisemik kontrolü bozmakta, diyabet ise COVID-19 salgını olumsuz etkilemektedir.

Plazma glukozu düzeyi ve diyabet COVID-19'a bağlı çoklu organ yetmezliği, mortalite ve morbidite için bağımsız belirleyicileridir.

Amerika kaynaklı tanımlayıcı araştırmalarda, COVID-19 öncesi DM tanısı alanlarda 4 kat, COVID-19 sırasında yeni gelişen DM'de ise 7 kat daha yüksek mortaliteyle ilişkili olarak gösterilmiştir. Çin kaynaklı yayınlar da hipergliseminin morbidite ve mortaliteyi arttırdığına işaret etmektedir. Doğrulanmış COVID-19 olduğu bildirilen 44672 kişide ölüm oranı %2,3 olup; 70-79 yaş arasında %8; >80 yaş %14, KVH'de %15, DM'de %6,3, HT'de %6, kanserde %5,6 olarak bulunmuştur.

COVID-19 nedeni ile yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda diyabet görülme sıklığında iki kat artış olduğu saptanmıştır. Fang ve ark. COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ünitelerinde takip edilen 52 hastadan ölen 32'sinin %22'sinde serebrovasküler hastalık ve %22'sinde DM bildirdiler. Çin'deki COVID-19 'un genel mortalitesi ile karşılaştırıldığında, diyabetli kişilerde ölüm oranı yaklaşık üç kat daha fazla görünmektedir.

Ayrıca Guo ve ark. semptomları olmasa da diyabetli bireylerde kliniği hafife almamak gerektiğini vurgulamışlardır.

Bununla birlikte ileri yaş, DM, HT ve şiddetli obezitenin COVID-19'da morbidite ve mortaliteyi arttırdığı iyi bilinmektedir.

SARS CoV 2 enfeksiyon kliniğini ağırlaştırıcı obezite, HT, tıkalı damar hastalıkları ve kronik böbrek hastalıkları aslında tip 2 DM'li bireylerde sıklıkla karşılaştığımız comorbiditelerdir.

Hong Kong'da 75 yaş ve üstü diyabetlilerde pnömoniden ölüm oranı şu anda bu yaş grubunda kardiyovasküler hastalık ve kanserden ölüm oranlarından fazladır.

İleri yaş da obezite gibi COVID-19'da kötü prognoz göstergesidir. SARS CoV 2'nin yol açtığı enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatan semptomatik hasta sayısı 60 yaşından sonra artmaktadır. Ayrıca yaşlı grupta yoğun bakım gereksinimi de anlamlı olarak yüksektir. Özellikle yaşlılarda sıklıkla eşlik eden HT, KVH ve DM, SARS CoV 2 enfeksiyonuna duyarlılığı artırır.

Tip 2 DM'lilerin %60-70'ı fazla kilolu yada obezdir ve bu hastaların yarısında HT vardır. Ek olarak DM'de erken gelişen hızlanmış ateroskleroz vardır. Tıkalı damar hastalıkları da yaklaşık 2-5 kat artmıştır.

Son olarak, diyabetik böbrek hastalığı gibi geç diyabetik komplikasyonlar, COVID-19'un şiddetini ve akut diyaliz ihtiyacını daha da artırabilir. Kronik böbrek yetersizliğinin en sık ikinci nedeni DM'dir ve hastaların önemli bir kısmı 60 yaş üzerindedir.

Ayrıca kötü glisemik kontrol, bağışıklık sisteminin zayıflaması ve tütün kullanımı COVID-19 kliniğinin ağır seyretmesine neden olur.

Hipertansiyon ve kalp ve damar hastalıkları gibi komplikasyonları olan ve COVID-19 geçiren diyabetlilerin, ciddi hastalık geliştirme olasılığı daha yüksektir. COVID-19 etkeninin hücre zarındaki ACE2 reseptörüne tutunarak hücre içine girdiği bilgisi, ACE ile angiotensin I reseptör (AT1R) blokajı üzerinden etki gösteren antihipertansif ilaçların patogeneizde rol oynayabileceği düşüncesine neden olmuştur.

Angiotensin II tip I reseptör blokerlerinin (ARB), ACE2 ekspresyonunu artırdığı ileri sürülmesine rağmen, kanıtlar yeterince tutarlı değil ve organ ve moleküllere göre de farklılık göstermektedir. ACE inhibitörlerini veya angiotensin II reseptör blokerlerinin ACE2 ekspresyonunu arttırarak CoV hücrelere girişini hızlandırdığını destekleyen bir veri yoktur.

Diğer yandan, renin aldosterone sistem blokerlerinin, solunum yolu enfeksiyonlarında zararın ötesinde faydalı olabileceğine dair veriler de mevcuttur. Henry C ve ark. viral pnömonilerde ACE inhibitörü ve statin kullanımına devam etmenin mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermişlerdir. Güncel literatürde ACE inhibitörü/ ARB kullanımının COVID-19 kliniğini kötüleştireceğine veya kötü gidişli kliniği düzelterebileceğine dair kanıt düzeyi güçlü veri yoktur.

Kardiyoloji alanındaki uluslararası dernekler (ESC/ ESH ve HFSA/ACC/AHA gibi) ve Türk

Kardiyoloji Derneği, herhangi bir ACE inhibitörü/ARB başlanmış tüm hastalara ilaçlarına devam etmelerini önermektedirler. Hastaya ACE inhibitörü/ARB ilaçlarına başlama kararlarında güncel kılavuzları dikkate almalarını ve hastanın COVID-19 hastası/ şüphelisi olmasının kararlarını etkilememesi gerektiğini vurgulamaktadırlar.

Sonuç olarak, son literatür bilgileri değerlendirildiğinde, eşlik eden HT, iskemik kalp hastalığı, kalp yetersizliği veya kronik böbrek hastalığı nedeniyle ACE inhibitörü ve ARB'leri kullanmakta olan diyabetli hastaların, hipotansiyon, hiperkalemi veya akut böbrek yetmezliği gibi kesin kontrendikasyonlar gelişmediği sürece tedavilerine devam etmeleri önerilmektedir.

COVID-19 pandemisi sırasında kalp damar hastalarında, statin tedavisine güncel kılavuzlara uygun şekilde devam edilmesi önerilmektedir. COVID-19 diyabetli hastalarda, statin tedavisine devam etmek konusunda lehte veya aleyhte direkt bir kanıt yoktur.

COVID-19'da ciddi karaciğer hastalığı veya rabdomyoliz ile ilişkili olmayan karaciğer ve kas enzim yükseklikleri rapor edilmiştir. Bu nedenle, statin tedavisi endikasyonu belirlenirken kullanılan antiviral ajanlarla ilaç etkileşimi de göz önüne alınarak bireyselleştirilmiş bir tedavi planı yapılmalıdır.

Kaynaklar

1) Ranganath Muniyappa and Sriram Gubbi. COVID-19

Pandemic, Corona Viruses, and Diabetes Mellitus. Downloaded from journals.physiology.org/journal/ajpendo (176.088.151.059)

- 2) Maddaloni E, Buzzette R. COVID-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2020;1-2
- 3) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 1-13
- 4) Katuklanda P, Dissanayake HA, Ranatunga I, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature 2020; *DIABETOLOGIA IN PRESS* (DOI 10.1007/s00125-020-05164-x)
- 5) 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. doi:10.1001/jama.2020.2648
- 6) Fang L, Karakiulakis G, Roth M. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-).
- 7) Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020; doi: 10.1111/all.14238.)
- 8) Guan W-jie, Liang W-hua, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. Eur Respir J* 2020; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>)
- 9) Bloomgarden ZT. Diabetes and COVID-19. *Diabetes* 2020:347-348
- 10) COVID-19 Pandemic, Corona Viruses, and Diabetes Mellitus;..

- 11) Jan Danser AH, Epstein M, Batlle. Are RAAS-blocking drugs a risk factor for COVID-19? Downloaded from <http://ahajournals.org> by on March 25, 2020
- 12) Madsbad S. COVID-19 infection. www.touchendocrinology.com
- 13) Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- 14) Lacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role?
- 15) Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J* 2020 Mar 20. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
- 16) Henry C, Zaizafoun M, Stock E, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2018 Oct 26;31(4):419-423. doi: 10.1080/08998280.2018.1499293.
- 17) Aktoz M, Altay H, Aslanger E, et al. Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşı Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2020; 48 Suppl 1: 1-48 doi: 10.5543/tkda.2020.97198
- 18) HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 - American College of Cardiology. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-COVID-19>. Accessed Mar 24, 2020.
- 19) Bangash MN, Patel J, Parekh D (2020). COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* doi: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4

COVID-19 TANIM VE KLİNİK SINIFLAMASI

Tanım

COVID-19 klinik semptomları taşıyan ve/veya moleküler yöntemlerle SARS CoV 2 pozitifliği saptanan olgulardır.

COVID-19 Klinik Sınıflama

1. EVRE: Komplike olmamış hasta

a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup solunum sıkıntısı, takipne ve SpO₂ < % 90 olmayan,

b. Altta yatan ko-morbid (KVH, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar) hastalığı olmayan ve 50 yaş altında olan,

c. Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/ μ l veya CRP>40 mg/l veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb.) bulunmayan,

d. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar

2. EVRE: Pnömoni/ağır pnömonisi olan hasta

A. Pnömoni bulgusu olan

a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup, solunum sayısı < 30/dakika olan, oda havasında SpO₂ düzeyi % 90 üzerinde olan,

b. Altta yatan ko-morbid (KVH, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar) hastalığı olmayan ve 50 yaş altında olan,

c. Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı $<800/\mu\text{l}$ veya CRP >40 mg/l veya ferritin >500 ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) bulunmayan,

d. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif pnömoni bulgusu olan hasta,

Bu hastalar, hafif seyirli pnömoni (ağır pnömoni bulgusu olmayan) olarak değerlendirilir.

B. Ağır pnömoni bulgusu olanlar

a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup, takipnesi (≥ 30 /dakika) mevcut, oda havasında SpO2 düzeyi % 90 altında olan ve

b. Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı $<800/\mu\text{l}$ veya CRP >40 mg/l veya ferritin >500 ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) bulunan,

c. Akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hasta

3. EVRE: Yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken hastalar

a. Dispne ve solunum distressi olan

b. Solunum sayısı >30 / dakika

c. PaO₂/FiO₂ <300

d. Oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren

e. 5 L/dk. oksijen tedavisine rağmen SpO₂<90 ve PaO₂<70 mmHg

f. Hipotansiyon (sistolik kan basıncı<90 mmHg ve olağan sistolik kan basıncında 40 mmHg dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı<65 mmHg, nabız >100/ dk.

g. Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar

j. Troponin yüksekliği ve aritmi

k. Laktat>2 mmol/L

l. Kapiller geri dönüş bozukluğu ve kutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı

Kaynak

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Covid-19 (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu) Rehberi, Bilim Kurulu Çalışması, 14 Nisan 2020: 41-46.

DIYABET TEDAVİSİNDE COVID-19 KLİNİK SÜRECİNE GÖRE DIYABETTE İLAÇ KULLANIMI

COVID-19'un özellikle kötü glisemik kontrollü diyabetlilerde daha ağır seyrettiği ve mortaliteyi artırdığı son zamanlarda yayınlanan çalışmalarda gösterilmiştir. Glisemik kontrolü iyi olan hastalarda ise enfeksiyon riskinin daha düşük olduğu ve daha hafif seyrettiği gösterilmiştir. Dolayısı ile bu süreçte diyabetli hastaların takibinde en önemli husus, bu hastaların genel korunma ilkelerine uymasının yanında, glisemik kontrolün sağlanmasıdır. Bu noktada rutin kontrol önerilerine ek olarak aşağıda belirtilen maddelere dikkat edilmesi gereklidir:

1. Kan şekeri düzeyleri mümkünse evde glukometre ile daha yakın takip edilmeli,
2. Eşlik eden kalp ve/veya böbrek hastalığı var ise bu hastalıklarının tedavisi de mutlaka düzenlenmeli,
3. Düzenli ve dengeli beslenilip, yeterli sıvı ve protein alınmalı, mineral ve vitamin eksikleri var ise düzeltilmeli,
4. Egzersizin immüniteyi artırdığı gösterilmiştir, evde egzersiz programları önerilmeli,
5. İnfluenza ve pnömoni aşılı sekonder enfeksiyonları azaltmak için önemlidir. Ancak aşı için sağlık kuruluşuna gitmenin enfeksiyon bulaş riskini artırabileceği göz ardı edilmemelidir.

COVID-19 pandemi sürecinde diyabetli hastaların yönetiminde tartışılan önemli konulardan birisi de en uygun tedavi protokollerinin hangisi olduğu, mevcut ilaçların yeni enfeksiyon gelişimine,

hastalığın seyrine, komplikasyon gelişimine ve mortaliteye etkilerinin olup olmadığıdır.

Metformin

Metformin, diyabet tedavisinde insülin direncini azaltan ve insülin etkinliğini artıran en önemli ilaçlardandır. COVID-19 sürecinde diyabetli hastanın tedavisinde en sık yapılan hatalardan birisi metforminin erken ya da gereksiz kesilmesidir.

Diyabetin klinik seyrinde kardiyak yetmezlik, renal yetmezlik gelişen hastalarda ve ayrıca COVID-19'un klinik sürecinin ileri döneminde ortaya çıkan hipoksi tablosunda, kardiyak, hepatik ve renal yetmezlik durumunda kontrendikedir.

COVID-19 nedeniyle izlenen Evre 1 ve Evre 2A hastalarda kullanılabilir. Diğer evrelerde kullanılmamalıdır.

Pioglitazon

Pioglitazon etkisini temel olarak Peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör-gama (PPAR- γ) ve daha az oranda (PPAR- α) inhibisyonu üzerinden gösterir. Bu etki sonucunda diyabetik hastalarda inflamatuvar süreç ve bununla ilişkili biyokimyasal belirteçlerin azaldığı gösterilmiştir. COVID-19 geçiren hastalarda artan inflamasyon yükünün azaltılmasına yönelik bazı çalışmalarda olumlu sonuç alınmasına rağmen tüm çalışmalarda benzer sonuç alınamamıştır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve steroid kullanımıyla ilgili tartışmalar da devam etmektedir. Bu nedenle doğrudan yeterli kanıt olmadan bu konuda öneride bulunmak doğru değildir.

Diyabetin klinik seyirinde kardiyak yetmezlik veya ödem gelişen hastalarda ve ayrıca COVID-19'un klinik sürecinin ileri evrelerinde gelişen hipoksi, kardiyak, hepatik ve renal yetmezlik tablosunda kontrendikedir.

COVID-19 sınıflamasına göre Evre 1, Evre 2 hastalarda kullanılabilir. COVID-19 tanısı almış hastalara tedaviye pioglitazon eklenmemelidir. Çoklu doz insülin enjeksiyonuna geçilen hastalarda pioglitazon kesilmelidir.

Akarboz

Akarbozun şişkinlik, gaz ve bazı vakalarda diyare gibi yan etkileri nedeniyle enfeksiyonlu hastalarda tüm evrelerde kullanılmaması önerilir,

İnsülin salgılatıcılar (Sulfonilüre ve Glinidler)

COVID-19 sürecinde insülin enjeksiyon uygulamasındaki riskler nedeniyle tip 2 DM'li insülin kullanmayan hastalarda yaygın pnömoni, hipoksi ve/veya çoklu organ yetmezliğinin gelişmediği dönemlerde (Evre 1 ve Evre 2A) insülin salgılatıcıların kullanımı sürdürülebilir. Ancak bu evrelerde olmasına rağmen oral salgılatıcılara yanıtı bozuk olan ve oral alımı bozulan hastalarda insülin tedavisine geçilmelidir.

Uzun etkili sulfonilüre tedavisinde hipoglisemi açısından dikkat edilmelidir.

DPP4 inhibitörleri

DPP4 enzimi tip 2 transmembran glikoproteinlerindedir ve pek çok dokuda

bulunur. Bu dokular arasında immün sistem hücreleri ve solunum sistemindeki hücreler de bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalar sonucunda DPP4 enziminin virüslerin hücreye girmek için kullandığı proteinlerden biri olduğu düşünülmektedir. DPP4 enzimi ile CoV ilişkisini ortaya koymak için oluşturulan transgenik hayvan modellerinde insan DPP4 eksprese eden farelerin MERS-CoV enfeksiyonuna daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.

Bu noktada DPP4 enziminin COVID-19 tedavisinde potansiyel hedef olabileceği öne sürülmüştür. DPP4 enzimine karşı oluşturulan antikor ile farklı bir CoV ile yapılan çalışmada (human coronavirus Erasmus Medical Center hCoV- EMC) bronş epitel hücrelerinde enfeksiyonun inhibe olduğu gösterilmiştir, ancak bu etki DPP4 inhibitörleri ile gösterilememiştir. Çalışmada DPP4 inhibisyonu ile DPP4 inhibitörlerinin farklı kavramlar olduğu vurgulanmıştır. DPP4 inhibitörlerinin immün sistem hücreleri üzerindeki reseptörler aracılığı ile enfeksiyon riskini artırabileceğini gösteren in vitro ve in vivo çalışmaların yanında, seçici DPP4 inhibitörlerinin immün sistemi olumsuz yönde etkilemediğini öne süren çalışmalar da bulunmaktadır. Yapılan bir meta analizde ise solunum yolu enfeksiyonunu artırmadığı belirtilmiştir.

Bu verilerden yola çıkarak bilimsel yeterli veri elde edilinceye kadar COVID-19 tanısı alan hastalarda şu an için tüm evrelerde kullanılmaması önerilir.

Glukagon like peptid 1 reseptör agonistleri

Glukagon like peptid 1 reseptör (GLP-1R) agonistlerinin hayvanlarda deneysel inflamasyon modellerinde antiinflamatuvar etki gösterdiği ve tip 2 DM'li hastalarda sistemik inflamasyon belirteçlerini azalttığı gösterilmiştir. Sepsis ve kritik hastalıklarda hastalığın şiddeti ile orantılı olarak dolaşımdaki GLP-1R düzeyleri artar.

GLP-1 R agonistleri ile yapılan büyük kardiyovasküler güvenlik çalışmalarında inflamatuvar hastalıklarda ve ciddi enfeksiyonlarda artış gözlenmemiştir.

GLP-1R agonistlerinin perioperatif dönemde ve yoğun bakımda yatan hastalarda kullanıldığı çalışmalarda genel olarak güvenli ve kan şekeri regülasyonunda etkili olduğu bulunmuştur. Aynı şekilde yoğun bakımda yatan ventile hastalarda güvenli ve etkili olduğuna yönelik çalışmalar vardır.

Ancak bu çalışmalarda az sayıda hasta çalışmaya alınmıştır ve izlem süresi görece kısadır. Kullanılan hastalarda da böbrek fonksiyonların takibi ve kötüleşme olduğunda kesilmesi önerilmektedir. COVID-19 tanısı almış hastalara yeni GLP-1R agonisti tedavisi başlanmamalıdır.

Hastaların klinik özellikleri nedeniyle Evre 1 ve Evre 2A' da kullanılması, diğer evrelerde kullanılmaması önerilir.

Sodyum glukoz cotransporter 2 inhibitörleri

COVID-19 tanılı diyabetik hastalarda diyabetik ketoasidoz (DKA) riskinin arttığı gösterilmiştir.

Etiyolojide pek çok farklı mekanizma rol oynasa da Sodyum glukoz cotransporter 2 inhibitörleri (SGLT2) kullanımının da bu artışta katkısının olduğu düşünülmektedir.

SGLT2 inhibitörleri ayakta tedavi edilen hastalarda iyi tolere edilse de, CoV enfeksiyonu olan hastalarda anoreksi, dehidratasyon klinik durumunda ani bozulmalar görülebilmesi nedeniyle semptomatik tip 2 DM'li hastalarda önerilmemektedir. Bu hastalar volüm depleasyonu ve öglisemik ketoasidoz açısından yüksek risk altındadır.

Kanıtlar tip 2 diyabetli olup COVID-19 tanısı alan ayakta/evde SGLT2İ kullanan hastalarda tedavinin gözden geçirilmesi, yatan ve orta-ciddi enfeksiyonu olan hastalarda ise mutlaka kesilmesini önermektedir.

Yine renal fonksiyonları bozulan hastalarda bu grup ilaçlar kesilmelidir. COVID-19 tip 2 DM'li (Evre 1) hastalarda belirgin hastalık semptomları yok ise bu grup ilaçların rutin kesilmesi önerilmemektedir.

SGLT2 inhibitör tedavisi alan COVID-19 tanılı hastalar enfeksiyonun başlangıcından itibaren öglisemik ketoasidoz, hipovolemi, elektrolit bozuklukları ve renal fonksiyonlar açısından takip altında tutulmalıdır.

İnsülin Tedavisi

COVID-19 diyabetli hastada tüm evrelerde insülin tedavisi kullanılabilmesine rağmen mutlak insülin tedavi endikasyonu Evre 2B ve Evre 3'te

başlar. Evre 1 ve Evre 2A' da bulunan ve daha önce bazal insülin tedavisi altındaki diyabetli hastalar kan şekeri regülasyonu iyi ise önceki tedavilerini sürdürebilirler. COVID-19'da gerek bazal gerekse bazal bolus insülin protokolü kullanılan diyabetli hastalarda en çok dikkat edilmesi gereken konu hipoglisemiden kaçınılmasıdır.

Bazal bolus insülin tedavisi uygulamasında bazal ve bolus insülin oranını %50 ve %50 civarında tutmak önemlidir. Ancak enfeksiyonun neden olduğu iştahsızlığa bağlı gıda alımında azalmanın olduğu durumlarda öğün öncesi bolus dozu karbonhidrat sayımı uygulayabilecek hastalarda (karbonhidrat gr / 1 ünite insülin oranı = 800: total insülin dozu) formülüne göre planlanır.

Bazal insülin dozunu özellikle zayıf hastalarda sabah ya da akşam tek doz uygulamak yerine sabah ve akşam ikiye bölerek vermek hipoglisemi riskini azaltabilir ve regülasyonu sağlamayı kolaylaştırır.

Enfeksiyona bağlı ani glisemik yükselmelerde yapılacak ek doz insülin miktarı, insülin düzeltme faktörü (İDF) formülüne göre (İDF = 1800: total insülin dozu) hesaplanır. Günlük eklenecek insülin dozu da bu formül üzerinden (Ek insülin dozu = Bulunan glukoz değeri [mg/dl]: İDF) olarak planlanır.

Oral alamayan, yoğun bakımda izlenen, parenteral beslenme yapılan hastalarda regular insülin infüzyonuna geçilmelidir (Evre 3 hastalar).

Anti-diyabetikler

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	RBV	TCZ	IFN-β
Akarboz	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dapagliflozin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dulaglutide	↘	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Empagliflozin	↘	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Exanatide	↘	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Glibenclamide (Glyburide)	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Gliclazide	↔	→	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Glimepiride	↔	→	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Glipizide	↔	→	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Insulin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Linagliptin	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Liraglutide	↘	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Metformin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Nateglinide	↑	↕	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Pliglitazone	↑	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Repaglinide	↑	↑	↔	↑ 52%	↔	↔	↔	↔	↔
Rosiglitazone	↔	→	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Saxagliptin	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sitagliptin	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Vildagliptin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Tablo Açıklaması

- ↑ Birlikte kullanımında artmış etki
- ↓ Birlikte kullanımında azalmış etki
- ↑ COVID ilaçlarında artmış etki
- ↓ COVID ilaçlarında azalmış etki
- ↔ Nötr etki

Notlar:

Linagliptin + LPV/r

Linagliptin düzeyinin artışı klinik olarak önemsiz olarak düşünülmüştür. Esas olarak değişmeden atılır, güvenlik aralığı geniştir.

Saxagliptin + ATV or LPV/r:

CYP3A4/5 inhibitörleriyle kullanıldığında önerilen doz günde bir kez 2.5 mg'dır.

Sitagliptin + ATV or LPV/r

Sitagliptin düzeyinde artışı klinik olarak önemsiz olarak kabul edilir. Esas olarak değişmeden atılır, güvenlik aralığı geniştir.

- ▼ Biri veya herikisi QT ve/veya PR uzamasına neden olur. EKG kontrolü birlikte kullanılırsa önerilir.

Rakamlar ilaç ilaç etkileşmeleri çalışmalarında AUC'ün artışı veya azalmasını ifade eder.

Kısıltmalar

ATV	Atazanavir	CLQ	Chloroquine
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	HCLQ	Hydroxychloroquine
RDV	Remdesivir	RBV	Ribavirin
FAVI	Favipiravir	TCZ	Tocilizumab
		IFN-β	Interferon beta

Renk tanımlamaları

Red	Bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır
Orange	Potansiyel etkileşme nedeniyle doz ayarı veya yakın izlem önerilir.
Yellow	Potansiyel etkileşme zayıftır. İlave aksiyon veya doz ayarı yapmaya gerek olmaz.
Green	Klinik olarak önemsiz etkileşme beklenir.

Kaynaklar

- 1) Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
- 2) Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020 e205394. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
- 3) Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Mar 26;162:108125. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108125. [Epub ahead of print]
- 4) Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 May-Jun;14(3):211-212. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.002. Epub 2020 Mar 10.
- 5) Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108146
- 6) Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, et al. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight* 2019;4(20):131774.
- 7) Iacobellis G. COVID-19 and Diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108125>
- 8) Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013;495:251-4.
- 9) Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, et al. CV181-011 Study Investigators. Effect of saxagliptin

monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(10):2401-11 doi:10.1185/03007990903178735. pmid:19650754.

- 10) Willemsen MJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: a disproportionally analysis in the World Health Organization VigiBase, *Diabetes Care.* 2011;34(2):369-74. Doi: 10.2337/dc10-1711.pmid:21270195
- 11) Reinhold D, Biton A, Gohl A, et al. Dual inhibition of dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N suppresses inflammatory immune responses. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1110:402-9. pmid:17911455
- 12) Lankas GR, Leiting B, Roy RS, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 2005;54(10):2988-94. pmid: 16186403
- 13) Vora KA, Porter G, Peng R, et al. 2009 Genetic ablation or pharmacological blockade of dipeptidyl peptidase IV does not impact T cell-dependent immune responses. *BMC immunology* 10:19
- 14) Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:391-404.
- 15) Toki S, Goleniewska K, Reiss S, et al. 2018 Glucagon-like peptide 1 signaling inhibits allergen-induced lung IL-33 release and reduces group 2 innate lymphoid cell cytokine production in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 142:1515-1528 e1518
- 16) Zhou F, Zhang Y, Chen J, et al. 2016 Liraglutide attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *European journal of pharmacology* 791:735-740
- 17) Bloodworth MH, Rusznak M, Pfister CC, et al. 2018 Glucagon-like peptide 1 receptor signaling attenuates respiratory syncytial virus-induced type

- 2 responses and immunopathology. *J Allergy Clin Immunol* 142:683- 687 e612
- 18) Viby NE, Isidor MS, Buggeskov KB, et al. 2013 Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) reduces mortality and improves lung function in a model of experimental obstructive lung disease in female mice. *Endocrinology* 154:4503-4511
- 19) Toki S, Goleniewska K, Reiss S, et al. 2018 Glucagon-like peptide 1 signaling inhibits allergen-induced lung IL-33 release and reduces group 2 innate lymphoid cell cytokine production in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 142:1515-1528 e1518
- 20) Zhou F, Zhang Y, Chen J, et al. 2016 Liraglutide attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *European journal of pharmacology* 791:735-740
- 21) Bloodworth MH, Rusznak M, Pfister CC, et al. 2018 Glucagon-like peptide 1 receptor signaling attenuates respiratory syncytial virus-induced type 2 responses and immunopathology. *J Allergy Clin Immunol* 142:683- 687 e612
- 22) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. 2016 Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 375:311-322
- 23) Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. 2016 Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 375:1834-1844
- 24) Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. 2017 Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 377:1228-1239
- 25) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019 394:121-130

- 26) Hulst AH, Plummer MP, Hollmann MW, et al. J 2018 Systematic review of incretin therapy during peri-operative and intensive care. Crit Care 22:299
- 27) Lee MY, Fraser JD, Chapman MJ, et al. 2013 The effect of exogenous glucose- dependent insulinotropic polypeptide in combination with glucagon-like peptide-1 on glycemia in the critically ill. Diabetes care 36:3333-3336
- 28) Pasquel FJ, Fayfman M, Umpierrez GE 2019 Debate on Insulin vs Non-insulin Use in the Hospital Setting-Is It Time to Revise the Guidelines for the Management of Inpatient Diabetes? Current diabetes reports 19:65
- 29) Stefan R Bornstein et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 Lancet Diabetes Endocrinol 2020 April 23, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
- 30) Hamblin PS, Wong R, Ekinçi EI, et al. SGLT2 Inhibitors Increase the Risk of Diabetic Ketoacidosis Developing in the Community and During Hospital Admission. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2019;104:3077-3087
- 31) Daniel J D. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications Endocr Rev 2020 Apr 15; bnaa011.doi: 10.1210/edrev/bnaa011. Online ahead of print
- 32) Hartmann-Boyce J, Morris E, Goyder C, et al. Managing diabetes during the COVID- 19 epidemic. 2020. [https://www.cebm.net/ COVID-19/managing-diabetes-during-the-COVID-19-pandemic/](https://www.cebm.net/COVID-19/managing-diabetes-during-the-COVID-19-pandemic/) (accessed April 15,2020).
- 33) Liverpool Drug Interactions Group, 3 Apr 2020, Liverpool University press; Değiştirilerek alınmıştır

COVID-19 ve DİYABETİK KETOASİDOZ

COVID-19 ve diyabetik ketoasidozla (DKA) ilişkili literatürde yayımlanmış birkaç vaka tartışması ve geriye dönük gözlemsel veri paylaşımından ibaret kısıtlı sayıda veri bulunmaktadır.

Eldeki verilere göre COVID-19 özellikle kötü kontrolü diyabetikler başta olmak üzere diyabetli hastalarda ketoasidoz tablosunun ortaya çıkma olasılığını artırır. Hatta daha önce bilinen diyabeti olmayanlarda bile hastalık ilk olarak ketoasidoz tablosu ile kendini gösterebilir. Ketoasidoz varlığında hastanede yatış sürelerinin ve mortalitenin artabileceği bildirilmiştir.

COVID-19 ile ilişkili DKA temelinde birkaç farklı mekanizma olabileceği bildirilmiştir: Kötü kontrollü diyabetik hastada gelişen enfeksiyon tablosunun ketoasidozu tetikleyebileceğinin yanı sıra SGLT2İ gibi bazı ilaçların kanıtlanmamakla birlikte diyabetik ketoasidoz riskini arttırabileceği öne sürülmektedir.

SGLT2İ ile gelişen DKA'nın temelinde pankreatik alfa hücrelerine olan direkt etki sonucu artan glukagon seviyelerinin hepatic ketogenezi uyarması sonucu serumda artan keton düzeyleri bulunmaktadır. Ayrıca glikozüriye bağlı gelişen negatif glukoz dengesinin organizmanın enerji gereksinimini glukoz oksidasyonundan yağ asidi oksidasyonuna ve ketogeneze kaydırması da bir başka sorumlu faktör olabilir.

SARS CoV 2 ile renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) arasındaki etkileşim de patogeneizde etkili olabilecek bir başka mekanizmadır. ACE2, angiotensin 2'yi vazodilatatör bir peptid olan angiotensin (1-7)'e çeviren anahtar enzim olmasının yanında SARS CoV 2 tarafından hedef hücre reseptörü olarak ta kullanılmaktadır. Bu virüsün spike (s) proteini yardımıyla tutunduğu fonksiyonel ACE2 reseptörleri akciğer ve başka birçok organın yanında, pankreas endokrin adacıklarda da yoğun miktarda tespit edilmiştir.

Virüs kompleksinin ACE2 reseptörüne tutunarak endositozunun ardından oluşan iki durumun DKA patogenezinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Birincisi pankreatik beta hücrelerinde virüs endositozunu takiben hızlı bir yıkım olabileceği ve bu durumun insülin salgısını hızla azaltıp ketoasidoz tablosunu tetikleyebileceğidir. İkincisi virüsün hücre içine girişi sonrası beta hücrelerinde ACE2 reseptör düzeyinde azalmanın sonrasında insülin salgısında inhibitör etkisi olan angiotensin 2' nin ortamda artmasıdır. Bu durumda beta hücre fonksiyonlarını akut olarak azaltarak ketoasidozun ortaya çıkmasından sorumlu olabilir.

Ek olarak SARS CoV 2 ve RAAS arasındaki etkileşim DKA tedavisinde bazı sorunlara neden olabilir. Örneğin ortamda artan angiotensin 2'nin akciğerlerde vasküler permeabilityyi artırıp akciğer parankim hasarını kötüleştirebilmesi nedeniyle bu hastalarda ani ve aşırı sıvı replasmanı tehlikeli olabilir ve akut respiratuvar distress sendromunu tetikleyebilir.

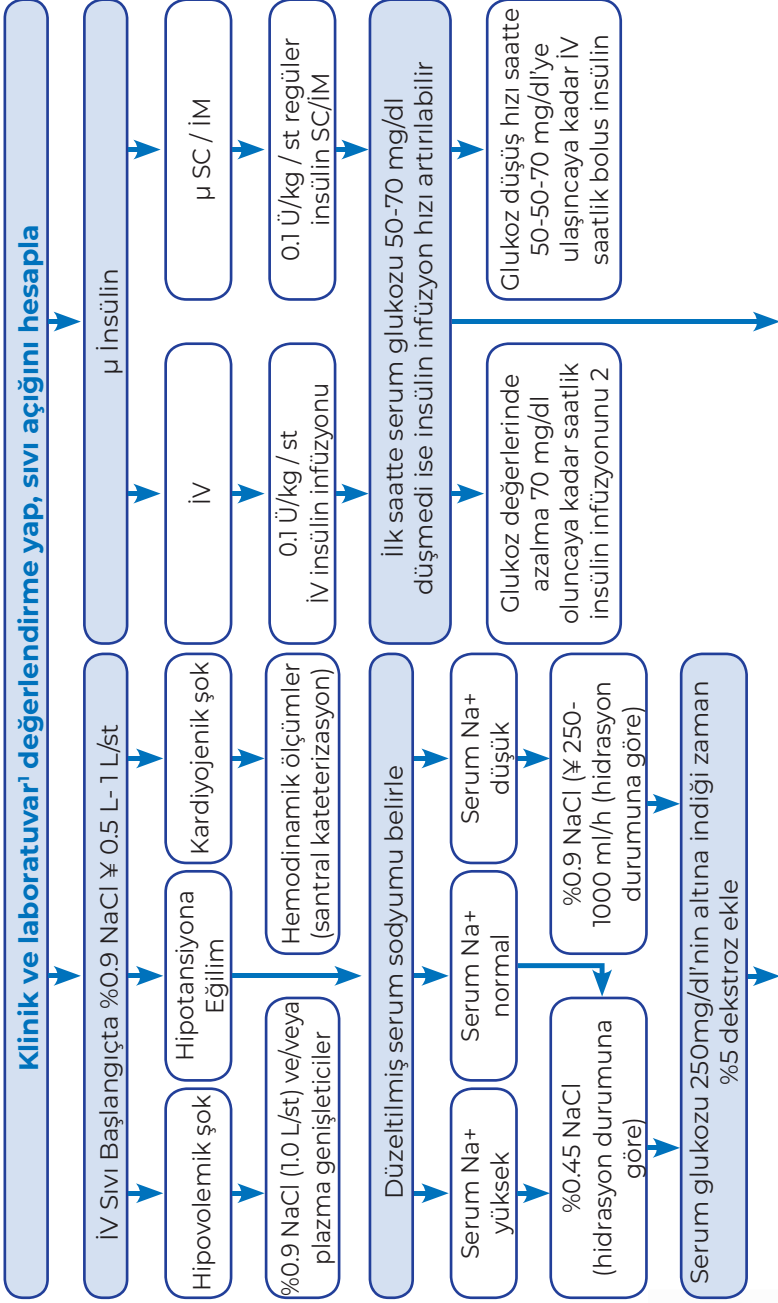
Yine angiotensin 2, serum aldosteron düzeylerini de artırır ki bu da hastalarda zaten var olan hipokalemi eğilimini daha da artırabilir. İnsülin infüzyonu verilen hastalarda daha fazla potasyum replasmanı gerektirebilir.

Bu nedenle COVID-19 tarafından tetiklenen DKA vakalarını takip ederken çok hızlı aşırı sıvı yükünden kaçınmak ve serum potasyum düzeylerini yakından takip etmek önemlidir.

DKA takibinde herhangi bir kuruluş tarafından COVID-19 'a özel bir tedavi algoritması henüz geliştirilmemiş olmakla beraber Türkiye Diyabet Vakfının Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberinde yer alan tedavi protokolü uygulanabilir .

Tedavi protokolü; yapılacak DKA genel değerlendirmesini takiben intravenöz (IV) sıvı tedavisi, insülin tedavisi, potasyum replasmanı ve gerekli durumlarda bikarbonat (HCO_3) replasmanını kapsar (şekil 1 ve 2).

Şekil 1. Diyabetik ketoasidozda Tedavi Prensipleri (Birinci Bölüm)

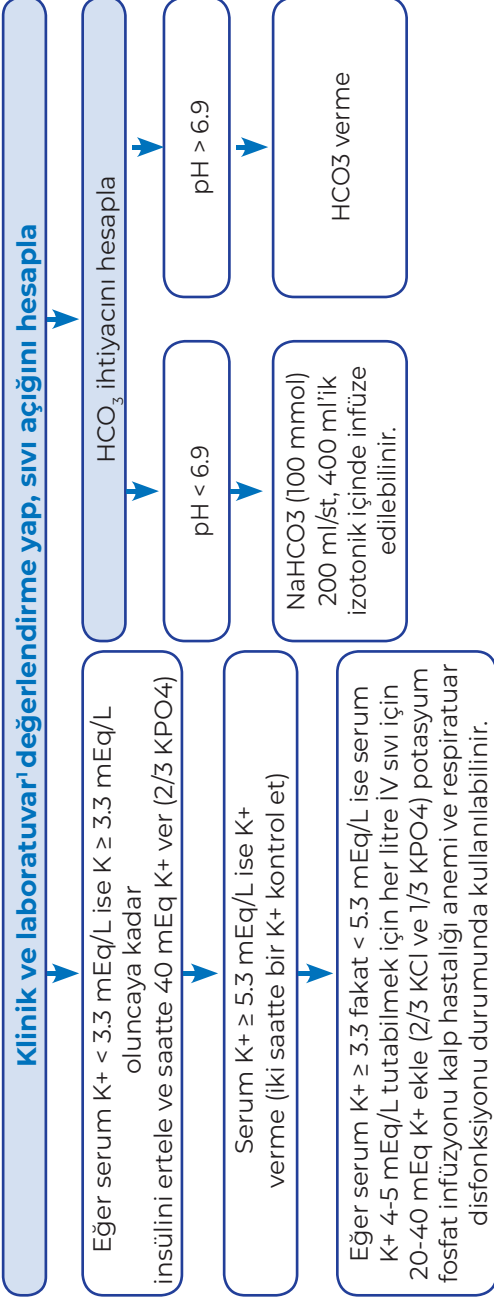


Metabolik kontrol sağlanıncaya kadar, serum glukozunu 150-200 mg/dl arasında tutacak şekilde yeterli insülinle birlikte dekstroz infüzyonuna devam edilir

Glukoz stabilizeşinceye kadar her 2-4 saate bir keton, venöz kan gazı, elektrolitler, BUN, kreatinin, kontrol et. Hasta yiyebildiğinde şu üç kriterden ikisi sağlandığında ($\text{HCO}_3 > 15$, $\text{pH} > 7.3$ ve anyon açığı < 12) sc insülin veya önceki tedavi rejimini başlat ve metabolik kontrolü değerlendirilir. Presipite eden faktörleri araştırır. Yeni tanı diyabet ise insülin dozu 24 saatte IV infüzyon verilen miktarın %80'i olabileceği gibi kilosunun 0.5-0.8 ünite/kg/gün kullanılabilir.

- (1) Anamnez, BUN, kreatinin, elektrolitler, kan gazları, idrar tahlili, gerekirse kültür, EKG ve akciğer grafiği
- ✘ Sıvı yüklenmesi ve idrar çıkışı ve kalp yetmezliği dikkate alınarak belirlenmesi gerekmektedir.
- µ Ciddi diyabetik ketoasidoz vakalarında insülin tedavisi IV yoldan, hafif ve orta diyabetik ketoasidoz durumlarında IV, IM, ya da SC tarzda insülin uygulanabilir
- *Bolus endikasyonu ve dozu hastanın vücut ağırlığına ve geliş kan şekere göre değerlendirilir.

Şekil 2. Diyabetik Ketoasidozda Tedavi Prensipleri (İkinci Bölüm)



(1) Anamnez, BUN, kreatinin, elektrolitler, kan gazları, idrar tahlili, gerekirse kültür, EKG ve akciğer grafisi
× İdrar çıkışı ve potasyum değeri böbrek fonksiyonları ile birlikte kontrol edilmelidir. Düzeltilmiş Na değeri: Düzeltilmiş $Na^+ = \text{ölçülen } Na^+ + 1.6 [(Plazma \text{ glukoz} - 100) / 100]$.

Bikarbonat (mEq/L) = $(15 \text{ mEq/L} - \text{Hastanın plazma bikarbonat düzeyi, mEq/L}) \times 0.5 \times \text{Vücut ağırlığı (kg)}$

Kaynaklar

- 1) Y. Jie Chee, S. Jia Huey Ng, E. Yeoh, Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus, *Diabetes Research and Clinical Practice* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108166>
- 2) Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Apr 20. doi: 10.1111/dom.14057
- 3) Hamblin PS, Wong R, Ekinçi EI, et al. SGLT2 Inhibitors Increase the Risk of Diabetic Ketoacidosis Developing in the Community and During Hospital Admission. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2019 104:3077-3087
- 4) Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med.* 2015;21(5):512–517.
- 5) Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2016;65(5):1190–1195.
- 6) Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, et al. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Apr. doi:10.1038/s41574-020-0353-9.
- 7) Yang JK, Lin SS, Ji XJ, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010; 47:193-9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
- 8) Carlsson PO, Berne C, Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia.* 1998;41:127-33.

- 9) Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. J Am Heart Assoc.2020
- 10) Ulusal Diyabet Konsensüs Grubu. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi-2019.Türkiye Diyabet Vakfı Yayınları-2019, ISBN 978-605-69309-0-4

YOĞUN BAKIMDA COVID-19 HİPERGLİSEMİ YÖNETİMİ

Kritik hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda mortalite, morbidite, hastanede yatış süresi, infeksiyon ve komplikasyonlar gibi kötü klinik sonuçlarla hiperglisemi arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir.

Yoğun bakım ünitesine alınan COVID-19'lu hastada hiperglisemi, diğer kritik hastalıklarda olduğu gibi, üç farklı durumdan kaynaklanabilir. Önceden diyabeti olan hastalar, diyabetik ya da prediyabetik olup daha önceden tanı almamış hastalar, hospitalizasyon esnasında hastalık stresine bağlı hiperglisemi gelişen ve bu stres ortadan kalktıktan sonra kan şekeri normale dönen hastalar (stres hiperglisemisi, bu hastaların %60'ında 1 yıl içinde diyabet gelişebileceği gösterilmiştir). Yoğun bakım hastalarında stres hiperglisemisi dışında steroid kullanımı, vazopressör ilaç kullanımı, enteral ve parenteral nütrisyonlar veya çok miktarda glukoz içeren sıvı infüzyonları, yatak istirahati gibi faktörlerde hiperglisemiye katkıda bulunmaktadır.

COVID-19 hastaları ile yapılan bir çalışmada diyabetli hastalar diyabeti olmayanlarla karşılaştırıldığında: daha fazla yoğun bakım ünitesine alınmışlar (%22,2 ye karşı %5,9), daha fazla mekanik ventilasyona ihtiyaçları olmuş, daha uzun süre hastanede kalmışlar ve mortaliteleri de daha yüksek tespit edilmiştir. Mortalite erkeklerde kadınlardan daha fazla saptanmış ve bunun nedeni olarak da erkeklerde ACE2 ekspresyonunun kadınlardan yaklaşık üç kat daha fazla olması gösterilmiştir.

Diyabetli COVID-19 hastalarının %14 -32 oranında şiddetli veya kritik hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda, çeşitli çalışmalar hafif COVID-19 olan hastalarda diyabet prevalansını %5,7-5,9 arasında bildirilirken, şiddetli COVID-19 olan hastalar da ise % 22,2- 26,9 arasında bildirmiştir. Bu epidemiyolojik kanıtlar, ciddi COVID-19 hastalarda diyabetin kritik rolünü göstermektedir.

Diyabet, şiddetli pnömoni gelişimi ve septik seyrir için birincil risk faktörüdür. Diyabetli COVID- 19 hastaları hızla ARDS ve septik şoka ilerleyebilir ve sonuçta çoklu organ yetmezliği gelişebilir. Üçyüz seksenikiyoğunbakım hastasının değerlendirildiği bir analizde yoğun bakım ünitesine kabulde DM, HT'den sonra ikinci en sık komorbidite olmuştur. Yaş ve komorbiditeler, COVID-19'lu hastalarda artmış mortalite için de ana risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Çin'deki COVID-19 mortalite vakaları ile ilişkili majör komorbiditeler; HT (%53,8), DM (%42,3), kalp hastalığı (%19,2) ve serebral enfarktüs (% 15,4). Diyabetli hastalarda, mortalite diyabeti olmayanlara göre %50 daha fazla tespit edilmiş.

1 Mart- 6 Nisan 2020 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri hastanelerinde COVID-19 olan 1000'den fazla yatan hasta üzerinde yapılan gözlemsel çalışmada, diyabetli veya hastanede kaldıkları süre boyunca hiperglisemisi olan hastalarda, diyabet veya hiperglisemisi olmayanlara göre mortalite dört kat daha fazla bulunmuştur. Hastanede hiperglisemi geliştiren,

başvuru öncesi diyabet kanıtı olmayanlar için mortalite yedi kat daha yüksek bulunmuştur.

Diyabetlilerde COVID-19'un daha şiddetli seyretmesinin nedenleri; kronik hipergliseminin immun sistemi olumsuz yönde etkilemesi, fagositozu, nötrofil kemotaksisini ve hücrel immüniteyi bozmasıdır. COVID-19'da gastrointestinal emilimin ve buna bağlı oral desteğin bozulması ve beslenme desteğinin parateralyapılması, steroid tedavisi ek hiperglisemi nedenleri olabilir, ayrıca enfeksiyonun kendisi de kan şekeri dalgalanmasına neden olabilir. COVID-19 pankreastaki ACE2'ye bağlanabilir, bu da pankreas fonksiyonuna zarar verebilir ve hiperglisemiye yol açabilir. Diyabet, sadece ciddi COVID-19 için bir risk faktörü değil, aynı zamanda yeni diyabet gelişimini de tetikleyebilir. İtalyan klinisyenler virüsün beta hücre hasarı ile insülin eksikliğine de yol açtığını ve sık sık yeni DKA vakaları ile karşılaştıklarını belirtmişlerdir

Sonuç olarak diyabette, COVID-19 insidansı ve şiddeti artmakta ve bu hastaların yoğun bakım ünitesine kabul edilme ve mekanik ventilasyon riski de daha yüksek olmaktadır.

Ciddi/kritik COVID-19 diyabetli yoğun bakım hastalarında hiperglisemi yönetimi

COVID-19'da kan şekeri düzeylerinin hastalık seyri ile ilişkisi hakkında sınırlı veri olmasına rağmen, SARS ve influenza H1N1 gibi diğer enfeksiyonlardan elde edilen veriler, kötü glisemik kontrolü olan hastalarda komplikasyon ve ölüm riskinde artış olduğunu göstermiştir. Bu nedenle iyi glikoz

kontrolü, enfeksiyon riskini ve şiddetini azaltmada etkili olabilir.

Bode ve ark, “aksi kanıt edilinceye kadar, klinisyenlerin COVID-19 ile ilişkili hiperglisemiye pankreatik adacık hücresi hasarının potansiyel bir göstergesi ve kötü sonuç için bir risk olarak yorumlaması gerektiğini belirtmiş ve klinisyenlerin hastaların çoğu için kan glukozunu <180 mg/dL hedeflerine ulaşacak şekilde hiperglisemiye tedavi etmeleri gerektiğini” belirtmiştir.

Yoğun bakım hastalarında (kritik hastalarda) kan glukozu 180 mg/dL üzerinde ise hedef kan glukoz değerlerine ulaşmak için insülin infüzyonu başlanmalı ve kan glukoz değerleri 140-180 mg/dL arasında tutulmalıdır. Seçilmiş hastalarda 110-140 mg/dL gibi daha sıkı hedefler benimsenebilir. Ancak <110 mg/dL değerler önerilmemektedir (Amerikan Diyabet Derneği).

Kritik hastalarda hiperglisemi yönetimi için ideal bir protokol yoktur. Uygun bir protokol hastanın klinik durumuna ve esnek kan şekeri hedeflerine göre düzenlenmelidir

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen kritik hastalarda hiperglisemi tehlikelidir ve tedavi edilmelidir, ancak tedavi sırasında gelişen hipoglisemi de tehlikelidir ve önlenmelidir. Yapılan çalışmalar yoğun bakım hastalarında çok sıkı kan şekeri kontrolünün uygun olmadığını gösterdi. Hipoglisemi hem diyabetik hem diyabeti olmayanlarda mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Glisemik dalgalanmalar da hipoglisemi ve ortalama glukoz seviyelerinden

bağımsız olarak kritik hastalarda mortalite ve morbidite için bağımsız risk faktörüdür. Bu nedenle tedavi sırasında hipoglisemi ve glisemik dalgalanmalardan, Ciddi hiperglisemi, dehidratasyon ve elektrolit anormalliklerinden kaçınılmalı; yeterli beslenme desteği sağlanmalıdır.

Kritik hastalarda hiperglisemi yönetiminde en güvenli ve etkili yöntem sürekli intravenöz (İ.V) insülin infüzyonudur. Hastalara İ.V. insülin infüzyon solüsyonu hazırlarken standart konsantrasyonlarda solüsyonlar hazırlanmalıdır ve birçok protokolda solüsyonlar 1 unite/ml olacak şekilde hazırlanmaktadır. İnsülin öncelikle %0,9 sodyum klorürle hazırlanmalı, ancak ringer veya ringer laktat solüsyonu ve %5 dextroz sıvıları ile de verilebilir. COVID-19'dan etkilenen farklı ülkelerdeki çeşitli merkezlerdeki otorlerin önemli bir gözlemi, hastalarda ciddi insülin direnci olduğu ve yüksek doz insülin gereksinimidir. COVID-19'un yüksek insülin direncinde ne ölçüde doğrudan bir rol oynadığı belirsizdir. Ayrıca, hipokalemi COVID-19'da muhtemelen yüksek konsantrasyonlarda anjiyotensin 2 ile indüklenen hiperaldosteronizm ile ilişkili ortak bir özellik olduğundan ve insülinin başlamasından sonra şiddetlenebileceğinden, potasyum dengesinin insülin tedavisi bağlamında dikkatle değerlendirilmesi gerekir. İnsülin infüzyonu için mutlaka güvenilir insülin pompaları kullanılmalı ve mümkünse yanlılıkla yüksek doz gitmesini engelleyen yazılımlara sahip olmalıdır. Yoğun bakım hastalarında glisemik kontrolü sağlamak için yapılan uygulamalar protokol haline getirilmelidir. Bu protokolda insülin dozlarının

nasıl başlanacağı nasıl ayarlama yapılacağı belirtilmelidir. Örneğin Pittsburg üniversitesinin yoğun bakım hastaları için geliştirdiği protokole göre, kan glukozu 141-180 mg/dL arasında ise insülinin 1 ünite/saat'ten başlanması önerilmektedir ve saatlik kan glukoz ölçümüne göre aşağıdaki gibi insülin dozları artırılıp azaltılmalıdır

- 181-200 mg/dL; 2 ünite/saat
- 201-250 mg/dL; 2 ünite İ.V. puşe sonra 2 ünite/saat
- 251-300 mg/dL; 4 ünite İ.V. puşe sonra 2 ünite/saat infüzyon
- >300 mg/dl; 4 ünite İ.V. puşe insülin sonra 4 ünite/saat insülin infüzyonu başlanması

Kritik yoğun bakım hastalarında kan glukoz ölçümü; İdeal olan, çok az oral alımı olan veya mekanik ventilasyonu olan hastalarda kan şekerin her saat veya 2 saatte bir izlenmeli ve I.V insülin infüzyon hızı ayarlanmasını gerektirir. Bununla birlikte, infüzyon hızlarının ayarlanması hastayı daha sık ziyaret etmeyi ve tıbbi personele maruziyeti arttıracaktır. Alternatif insülin uygulama stratejilerini araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu hastalarda, insülin pompası veya sürekli subkütan insülin infüzyonu bir seçenek olabilir ve bazı modellerde insülin oranlarını bluetooth üzerinden uzaktan değiştirme avantajı vardır. Kritik hastalıklarda tam otomatik kapalı devre glikoz kontrolü yararlı olabilir. Sürekli glikoz izleme (CGM), özellikle de hastayı ziyaret etmeden verilerek uzaktan erişilebilen sistemler için yardımcı olabilir.

Kan glukozu takibinde yoğun bakım ünitelerinde, kolay bulunabildikleri ve hızlı sonuç verdikleri için glukometri cihazları kullanılmaktadır. Eğer hastalarda şok durumu varsa, vazopressör tedavi alıyorsa ve ciddi periferik ödem varsa parmak ucu kapiller kan glukoz ölçümü yerine arteriyel veya venöz tam kan örneği alınmalıdır.

Hastaların genel durumu düzeldikten sonra glisemik kontrolün sürdürülmesi önemlidir. Hastalarda oral alımı kısıtlayacak işlem planlanıyorsa, periferik ödem çözülmemişse, vazopressör kullanımı devam ediyorsa subkutan insülin tedavisine geçiş ertelenmelidir.

Sonuç olarak, COVID-19 kritik hastalarda hiperglisemi mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Ancak hiperglisemi tedavisi yapılırken gelişen hipoglisemi ve glisemik dalgalanmalarında mortalite ve morbiditeyi artırdığı göz önünde bulundurulmalıdır. Yoğun bakıma kabul edilen hastaların antihiperglisemik ilaçları kesilmeli, hipergliseminin (eşik değer <180 mg/dL) kontrolünde insülin tedavisi kullanılmalı ve kan glukoz seviyeleri $140-180$ mg/dL arasında tutulmalıdır.

Kaynaklar

- 1) Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020.doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
- 2) Gentile S, Strollo F, Ceriello A. The Need for Diabetes

- Care Customization in the ICU at the Time of SARS-CoV-2 Outbreak. *Diabetes Ther.* 2020. doi: 10.1007/s13300-020-00824-y.
- 3) Yan Y, Yang Y, Wang F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe COVID-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001343.
 - 4) Shenoy A, Ismaili M, Bajaj M. Diabetes and COVID-19: a global health challenge. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001450.
 - 5) Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, et al. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol.* 2020. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104354.
 - 6) Singh AK, Gupta R, Ghosh A, et al. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):303-310.
 - 7) Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
 - 8) Villabona CV. Commentary: COVID-19 and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108138.
 - 9) Wang A, Zhao W, Xu Z, et al. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108118.
 - 10) Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020; In press.

- 11) Gupta R, Ghosh A, Singh AK, et al. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 ;14(3):211-212.
- 12) Wang W, Lu J, Gu W, et al. Care for diabetes with COVID-19: Advice from China. *J Diabetes*. 2020;12(5):417-419.
- 13) Gentile S, Strollo F, Ceriello A. COVID-19 infection in Italian people with diabetes: Lessons learned for our future (an experience to be used). *Diabetes Res Clin Pract*. 2020.doi: 10.1016/j.diabres.2020.108137.
- 14) Kar P, Jones KL, Horowitz M, et al. Management of critically ill patients with type 2 diabetes: The need for personalised therapy. *World J Diabetes*. 2015;6(5):693-706
- 15) Sung J, Bochicchio GV, Joshi M, et al. Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005; 59:80
- 16) Vriesendorp TM, DeVries JH, van Santen S, et al. Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 2714-2718
- 17) Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007; 35: 2262-2267
- 18) <https://www.medscape.com/diabetes-endocrinology>

UZLAŞI RAPOR ÖZETE-COVID-19 KLİNİK SÜRECİNDE TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Diyabetli hastalarda COVID-19 klinik sürecinde diyabet yönetimi konusunda henüz üzerinde consensusoluşmuş bir algoritma bulunmamaktadır. Bu konuda gerek tedavi planlaması gerekse antidiyabetik ilaçların kullanma endikasyonu konusunda farklı görüşler vardır.

COVID-19'lu kişilerde diyabet tedavi protokolünü etkileyen birden fazla dinamik mevcuttur. Bunlar içinde en önemlileri SARS CoV 2 enfeksiyonun şiddeti ve evresi, diyabetle ilgili komorbiditeler ve kronik komplikasyonlar, diyabetin tipi, hastanın kronolojik yaşı ve diyabet süresidir.

Ama tedavi protokolü olarak öncelikli göz önüne alınması gereken kriter SARS CoV 2 enfeksiyonunun bulunduğu evre ve progresyonudur.

Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan yayında COVID-19'lu hastalar üç evrede değerlendirilmekte ve her evreninde alt grupları tanımlanmaktadır.

Bu uzlaşma raporunda da diyabet tedavi yönetimi açısından bu sınıflama temelli bir planlama yapılmıştır.

Evre 1 diyabet planlaması

Bu grupta tip 2 DM tedavisi, yaşam şeklinin düzenlenmesi, medikal beslenme tedavisine kesin uyum, yapabilirse hafif fiziksel aktivite önerilebilir.

Tip 2 diyabetli hasta oral anti diyabetik tedavi kullanıyorsa, ek olarak öğün öncesi ve sonrası ve yatmadan önce sıkı kan şekeri kontrolü ile izlenmelidir.

Bu dönemde metformin, sulfonilüre ya da pioglitazon grubu ilaçların kesilmesine gerek

yoktur. GLP 1R agonisti grubu ilaçlar, beslenme programını etkilemeyecek dozda kullanılabilir. DPP4 inhibitörleri ve SGLT2 inhibitörleri ve akarboz grubu ilaçların hastalığın gidiş sürecine göre gerekirse durdurulması önerilir.

İnsülin kullanan tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde özel değişiklik yapılmaz.

Bu evredeki tip 1 diyabetli hastaların tedavisi önceden planlı günlük insülin protokolü ve sıkı kan şekeri kontrolü ile sürdürülür.

Evre 2A diyabet tedavi planlaması

Bu gruptaki tip 2 diyabetli hasta, sıkı kan glukoz kontrolü altında tutulmalıdır. Hasta ile temasın azaltılması ve enfeksiyon bulaşma riskini minimize etmek açısından sürekli glukoz takip monitörü (CGM) öncelikli olarak tercih edilmelidir. Bu olanak yoksa günlük glukoz takibi, üç öğün öncesi ve sonrası, uyku öncesi ve sabaha karşı olmak üzere intensif olarak yapılmalıdır.

Bu evrede DPP4 inhibitörleri ve SGLT2 inhibitörleri ve akarboz grubu ilaçlar kesilmelidir.

Bu tabloda doku hipoksisinin gelişmediği ve renal fonksiyonların iyi olduğu süreçte metformin tedavisinin kesilmesine gerek yoktur.

Bu dönemde insülin tedavisine geçilmelidir. İnsülin tedavisinde enfeksiyonun kontaminasyon riskini minimize etmek için tercihen sürekli cilt altı glukoz (SCII) pompası öncelikli olarak tercih edilmelidir. Bu olanak yoksa hastanın klinik tablosuna göre

hafif-orta seyirli hastalarda tercihen ikili doz bazal, klasik ya da ko-formülasyon hazır karışım insülin tedavisine geçilebilir, ancak ileri dönemdeki akciğer tutulumu progresyon gösteren klinik vakalarda bazal bolus intensif insülin tedavisine geçilmelidir.

Doku hipoksisinin gelişmediği ve renal fonksiyonların iyi olduğu süreçte metformin tedavisinin kesilmesine gerek yoktur.

Bu evredeki tip 1 diyabetli hastalarda önceden planlı günlük insülin protokolü ve sıkı kan şeker kontrolü ile birlikte sürdürülür.

Evre 2B diyabet tedavisi

Bu dönemdeki tip 2 ya da tip 1 diyabetli hasta, sıkı kan kontrolü altında tutulmalıdır. Günlük takip, hastanın kliniğine göre, 2-6 saat aralarla kan şekeri kontrolü ya da tercihen CGM ile yapılmalıdır.

Bu dönemde bütün oral antidiyabetikler ve GLP 1R agonisti grubu ilaçlar kesilmelidir.

Bu gruptaki tip 2 ve tip 1' li SARS CoV 2 enfeksiyonlu hastalarda, tercihen SCII pompa tedavisi ya da çoklu doz yoğun intensif insülin tedavisi veya hastanın kliniğine göre İ.V. insülin tedavisine geçilir.

Ağızdan gıda alımı kesilen parenteral sıvı ile beslenen hastalarda parenteral sıvı materyali içinde bulunan glukoz insülinle nötralize edilir.

Evre 3 diyabet tedavisi

Yoğun takip gerektiren bu dönemdeki tip 2 ya da tip 1 diyabetli hastalar, sıkı kan şekeri takibi altında tutulmalıdır. Glukoz takibi tercihen CGM ya da günlük takip, 2-4 saat aralarla kan şekeri kontrolü yapılmalıdır.

Ağızdan gıda alımı kesilen hastalara parenteral sıvı tedavisine başlanır gerekirse parenteral sıvı materyali içinde bulunan glukoz insülinle nötralize edilir.

Diğer tüm oral ya da subkutan antidiyabetikler kesilir.

Bu dönemdeki SARS CoV 2 enfeksiyonlu tip 2 veya tip 1 diyabetlilerde tercihen sürekli cilt altı insülin infüzyon pompa tedavisi, çoklu doz yoğun intensif insülin tedavisi yada klinik duruma göre ya da intra venöz insülin tedavisine geçilir.

Ketoasidozlu hastalarda ketoasidoz protokolu, yoğun bakımdaki ya da entübe hastalarda yoğun bakım protokolü uygulanır.

KISALTMALAR

COVID-19: CO-Corona, Vİ-Virüs, D-Disease (Hastalık) ve 19 ise 2019'da bulunduğunu ifade etmektedir.

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

MERS: Middle East respiratory syndrome

SARS-COV 2: Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus type 2

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

CoV: Coronavirus

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması

CRP: C-Reaktif Protein

IL-6: İnterlökin 6

DM: Diabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KVH: Kardiyovasküler hastalık

ACE 2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2

AT1r: Anjiyotensin 1 reseptör

MCP-1/CCL2: Monocyte Chemoattractant Protein-1/ The chemokine (C-C motif) ligand 2

CXCL10: C-X-C motif chemokine 10 (Interferon gamma-induced protein 10)

DPP4: Dipeptidil peptidaz 4

GLP-1R: Glukagon like peptid 1reseptör

IFN- α : İnterferon alfa

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

SGLT2: Sodyum glukoz transporter 2

SVH: Serebrovasküler hastalık

RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü

ESC: The European Society of Cardiology

ESH: The European Society of Hypertension

HFSA: The heart failure society of America

ACC: The American College of Cardiology

AHA: The American Heart Association

SPO2: Oksijen satürasyonu

CRP: C-Reaktif Protein

PPAR α : Peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör-alfa

PPAR γ : Peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör-gama

DKA: Diyabetik ketoasidoz

CGM: Sürekli glukoz izleme



TÜRKİYE DİYABET VAKFI

Merkez Mah. Abide-i Hürriyet Cad. No: 64/66 Şişli / İstanbul

Tel: 0212 296 05 04 Fax: 0212 296 85 50

www.turkdiab.org