

COVID-19'un İmmün Sistem ve Diyabet Üzerine Etkileri

Aliş Bahar Beydoğan* , Dilara Kamer Çolak* , Bilge Nur Bilge , Sema Bolkent 

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Beydoğan AB, Çolak DK, Bilge BN, Bolkent S. The Effects of COVID-19 on Immune System and Diabetes. Cerrahpaşa Medical Journal 2020; 44(2): 65-73.

Öz

Koronavirüs (SARS-CoV-2/CoronaVirus) hastalığı (Disease) 2019 (COVID-19) aralık ayında ortaya çıkıp yaklaşık iki ay gibi kısa bir sürede tüm dünyayı etkisi altına almıştır. COVID-19, 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. COVID-19 için yeni bir tedavi geliştirilmemiş olması araştırmacıları bu konuda hızla aşı ve ilaç çalışmalarına yönelendirmiştir. Buna ilaveten kronik rahatsızlığı olan bireylerde görülme sıklığının artışı araştırmacıları kronik hastalıkların SARS-CoV-2 ile ilişkisi hakkında hipotezler üretmeye teşvik etmiştir. Özellikle yüksek tansiyon, tip II diyabet, kalp ve böbrek yetmezliği, kronik akciğer hastalıklarından bir ya da birkaçını taşıyan bireyler yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Bununla birlikte SARS-CoV-2'nin aşırı inflamasyona yol açtığı bilinmektedir. Diyabet, bağışıklık fonksiyonlarının bozulması nedeniyle morbidite ve mortalite riskini artırabilir. Bu derlemenin amacı COVID-19'un immün yanıt üzerine olan etkilerini kronik hastalıklardan diyabet ile ilişkilendirerek açıklamaktır.

Anahtar Kelimeler: Koronavirüs, COVID-19, immün sistem, kronik hastalıklar, diyabet

The Effects of COVID-19 on Immune System and Diabetes

Abstract

Severe acute respiratory syndrome (SARS) Coronavirus (CoV)-2 (SARS-CoV-2) disease (COVID-19), which first appeared in December 2019, has affected the whole world in about two months. COVID-19 was announced as a pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020. Researchers have begun to study this disease because there is no treatment for COVID-19. In addition, the high incidence of individuals with chronic disease has encouraged researchers to hypothesize about the relationship of chronic diseases with COVID-19. Individuals with one or more chronic diseases such as hypertension, type-II diabetes, cardiac and renal insufficiency, and chronic lung diseases constitute the high-risk group. In addition, it is known that SARS-CoV-2 causes hyperinflammation. Diabetes can increase the risk of morbidity and mortality because of impaired immune system. The purpose of the present review is to explain the effects of COVID-19 on immune response by associating it with chronic diseases such as diabetes.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, immunity, chronic disease, diabetes mellitus

2019 aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde yeni bir koronavirüs türü saptanmıştır. Bu koronavirüs türü 2019 yılında ortaya çıktığı için 2019-nCoV/COVID-19 olarak isimlendirilmiştir. Koronavirüsler Coronaviridae ailesinin alt aile üyelerine ait olup alfa, beta, gama ve delta olmak üzere türlere ayrılmaktadır [1]. Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ile birlikte beta sınıfında yer alan ve COVID-19 benzeri kronik solunum yetmezliğine yol açan SARS-CoV (2002) ve Ortadoğu Solunum Sendromu-Koronavirüs MERS-CoV (2012) virüslerinin neden olduğu pnömoni

ölüm oranları sırasıyla %10 ve %35'ten fazla olarak açıklanmıştır [2]. Alt solunum yolundan alınan örneklerle yapılan dizi analiz sonuçları COVID-19'a neden olan virüsün yeni bir koronavirüs tipi olduğunu göstermiştir. SARS-CoV-2, SARS-CoV ile filogenetik ve klinik benzerliklere sahip olsa da yeni koronavirüsün daha yüksek yayılım ve daha düşük ölüm/vaka oranlarına katkıda bulunduğu görülmektedir [3].

SARS-CoV-2'nin genomik ve fenotipik özellikleri

COVID-19 akut solunum sıkıntısına neden olan SARS-CoV hem genomik ve filogenetik hem de konak hücreye ACE-2 (anjiotensin dönüştürücü enzim-2) proteinleri aracılığıyla tutunma özellikleri açısından benzerliği sebebiyle aynı zamanda SARS-CoV-2 olarak da isimlendirilmektedir. Koronavirüsler 80-120 nm çapında küresel ve pleomorfiktir. Koronavirüsün kalıtsal materyali tek zincirli etrafı nükleoproteinler ile sarılı RNA

*Yazarlar eşit katkıda bulunmuşlardır.

Geliş Tarihi /Received: 11.05.2020

Kabul Tarihi /Accepted: 13.07.2020

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sema Bolkent, İstanbul

Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Bilimler

Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta/E-mail: bolkent@istanbul.edu.tr

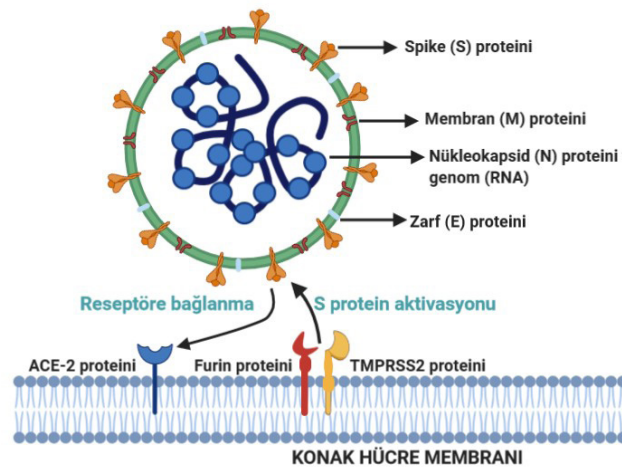
DOI: 10.5152/cjm.2020.20016

molekölüdür. Koronavirüs diğer RNA virüsleri ile kıyaslandığında en büyük genoma sahiptir. Virüsün genomu 26,4-31,7 kb uzunluğunda olup sırası ile %32 ve %43 G ve C nükleotidleri içermektedir. Viral RNA sentezinde iş gören RNA polimeraz enzimi virüsün çoğalmasında rol oynar [1, 4]. Genetik materyalin etrafını glikoproteinlerden oluşan bir zarf çevrelemektedir. Bu zarf koronavirüs türleri arasında içerik olarak çeşitlilik göstermektedir. Zarf proteinlerini kodlayan genler ve bu genlerin arasında bulunan birçok küçük açık okuma çerçevesinin (ORF) oluşumunu sağlayan genler yüksek korunurluğundadır. Koronavirüs genomu spike (S), nükleokapsid (N), membran (M) ve zarf (E) proteinleri olmak üzere oldukça önemli dört yapısal proteini kodlar. SARS-CoV-2 transmembran S proteini sayesinde konak hücre membranında bulunan ACE-2 proteini ile anahtar kilit uyumu sergileyerek konak hücrenin içine girer. S proteininin konak hücrenin zarına tutunmasını sağlayan S1 alt ünitesi ve hücre zarı ile kaynaşmayı sağlayan S2 alt ünitesi, konak hücre proteazlarından transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) ve furin tarafından kesilerek virüsün konak hücre zarına tutunması sağlanır [5, 6]. S proteini ile enfekte veya enfekte olmayan hücre arasında membran füzyonu gerçekleşir. N proteininin özelliği ise viral RNA'ya bağlanıp nükleokapsid oluşumunu sağlamaktır [1]. Ayrıca N proteininin virüs replikasyonu ve konak hücrenin viral enfeksiyona karşı yanıtı ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir. M proteini diğer yapısal proteinlerle etkileşimi ile viral zarfın şeklini oluşturmakta olup sayıca bu proteinlerden daha fazladır. Ayrıca M proteini E proteini ile birlikte virüs benzeri partiküllerin (VLPs) salınımında görev almaktadır. E proteini koronavirüs genomunun kodladığı en küçük yapısal proteindir. Virüsün konak hücreye girişi ile birlikte fazla sayıda E proteini eksprese edilmektedir. Bu proteinin küçük bir kısmı viral zarfa dahil edilmekte, büyük bir kısmı ise hücre içi membran trafiğine katılmaktadır [7]. 5 Ocak 2020'den bu yana SARS-CoV-2'nin genomu hem virüsün moleküler yapısını öğrenmek hem de tedavi stratejilerini geliştirebilmek amacı ile birçok araştırmacı tarafından dizilenmiştir. Dünya genelinde farklı coğrafi bölgelerden toplamda 7666 SARS-CoV-2 genom dizisi taranmış ve 290 amino asit değişikliği ile ilişkili sıklıkla tekrarlayan 198 mutasyon tespit edilmiştir (Şekil 1) [8].

COVID-19'un moleküler immün etki mekanizması

Mikroorganizmaların konağa giriş yaparken karşılaştıkları ilk engel immün savunma sistemidir. Savunma sisteminin verdiği cevap mikroorganizmaların konağı enfekte etmesinde belirleyici bir rol oynar. COVID-19 bulgularının ilerleyişi ve faza özgü tedavileri ile erken enfeksiyon fazı, akciğer fazı, aşırı inflamasyon fazı olarak üç aşamaya ayrılabilir. Erken enfeksiyon fazında

virüsler alveolar epitelyal hücreleri (tip I ve tip II pnömositler) enfekte ederek çoğalmaya başlar. Bu aşama ateş, kuru öksürük gibi hafif semptomlarla karakterizedir ve kanda lenfopeni, nötrofil artışı görülebilir. Akciğer fazı aşamasında gelişen viral pnömoniye hipoksi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$) eşlik edebilir. İmmün yanıt ise artmaya devam ederek aşırı sistemik inflamasyona yol açar [9]. Hipoksi durumunda virüsün konak hücreye tutunmasında kilit rol oynayan furin proteininin ekspresyonu artmaktadır. S proteininin furin aracılığı ile S1 ve S2 alt birimlerine ayrılması, SARS-CoV-2'nin konakta bulunan ACE-2 reseptörüne daha kolay bağlanmasını sağlamaktadır. Bu nedenle SARS-CoV-2'nin diğer koronavirüslere göre daha yüksek seviyede olan bulaş özelliğini önlemek için potansiyel furin inhibitörleri önerilmektedir [5, 10]. Yaklaşık 30 kDa olan sitokin moleküllerinin hematopoetik, lenfoid ve çeşitli pro-inflamatuvar/anti-inflamatuvar süreçlerde hücreler arasındaki etkileşimlere aracılık ederek inflamatuvar yanıtın gelişmesinde rol aldığı düşünülmektedir. İlk olarak interferonun keşfi ile gündeme gelen sitokinlerin, günümüzde Th (Yardımcı T hücre)-1, Th-2 ve TREG (Düzenleyici T hücresi) hücreleri tarafından da üretilen yaklaşık 200'den fazla çeşidi tanımlanmıştır [11]. Vücutta tehlikeli endojen ve patojenleri tanıma görevi üstlenen ve doğal bağışıklık hücreleri tarafından sentezlenen kalıp tanıma reseptörlerinden (PRR) Toll benzeri reseptörler (TLR) inflamatuvar yanıt oluşumuna katkı sağlar. SARS-CoV-2'nin ACE-2'ye bağlanarak epitelyal/endotelyal hücrelere girişi, akciğerde immün sistem hücre göçünü teşvik eden apoptoz, nekroz veya piroptoz yollarının aktivasyonunu sağlar [12, 13]. Bu aktivasyon çok sayıda kemokinin akciğerlerde tutulmasına ve yüksek seviyede sitokin salınımına neden olmaktadır. Sitokin salınımı antijen sunan hücreleri (APC) aktiveleştirir. Dendritik hücreler (DC) ve plazmasitoid DC (pDC)'ler alveolar makrofaj, nötrofil ve T

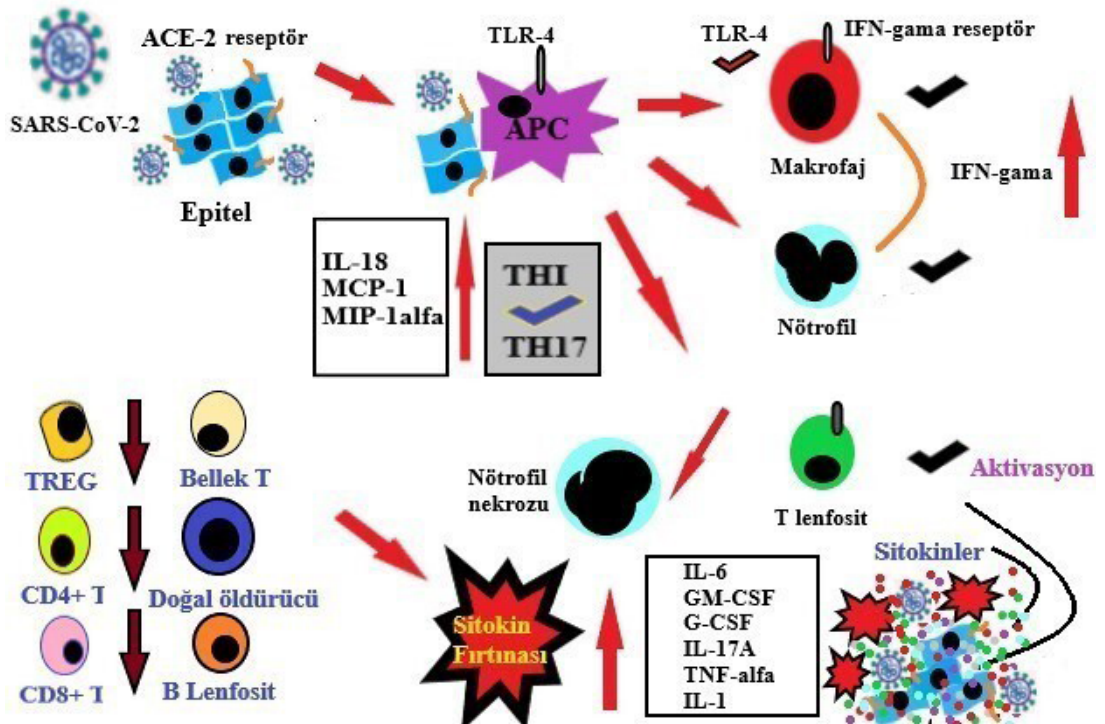


Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı ve konak hücre membranına tutunması

lenfositleri uyarır. İnterlökin (IL)-1 β , -6, -18 ve tümör nekroz faktör (TNF)- α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu ve salınmasını aktive eder. Doğal immün sistem hücrelerindeki pro-inflamatuvar sitokin fırtınası, koagülopati ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile sonuçlanır [12]. Pro-inflamatuvar sitokinlerin (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF- β) ve kemokinlerin (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10) immün efektör hücreleri tarafından aşırı miktarda salınımı sistemik inflamatuvar cevabı hızlandırarak devam ettirir. Sitokin fırtınasını vücudun bağışıklık sisteminin verdiği saldırı cevabı takip eder bu da ARDS ve çoklu organ yetmezliğine neden olur (Şekil 2) [14].

Hücre ölüm çeşitlerinden piroptoz belirteci olan kaspaz-1 tarafından kesilen pro-IL-1 β salınımını takiben inflamazom kompleksi ve olgun IL-1 β oluşumu gerçekleşmektedir. Dolayısıyla SARS-CoV-2 ile ilişkilendirilmiş olan IL-6, tümör nekroz faktör (TNF)- β ve IL-1 β akciğer inflamasyonu, yüksek vücut ısı ve fibrozis gibi semptomların açığa çıkmasına aracılık etmektedir. Viral enfeksiyonlarda inflamasyonu durduran IL-38'nin terapötik bir sitokin olabileceği ileri sürülmüştür [13]. COVID-19 hastalarında yüksek konsantrasyondaki sitokin fırtınasına bağlı olarak alveoler sistemde ödematöz sıvı birikimi, solunum yetmezliği ve ARDS geliştiği ayrıca kalp, böbrek ve karaciğerde

meydana gelen hasarlarla çoklu organ yetmezliği geliştiği gözlenmiştir. Sitokin fırtınası gözlemlenen hastaların serum analizlerinde IL-1 β , IL-2, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), IFN- γ , TNF- α sitokinlerinin ve interferon gama ile indüklenen protein-10 (IP-10), monosit inflamatuvar protein (MIP) 1A ve 1B seviyelerinde yüksek artış olduğu ortaya çıkmıştır [15]. Bu sitokin ve kemokinlerin çoğu Th-17 yanıtla ilişkilendirilmiştir. Myeloproliferatif neoplazi için geliştirilmiş FDA (Food and Drug Administration) onaylı fedratinib adlı Janus Kinaz 2 (JAK 2) inhibitörünün in vitro Th-17 hücrelerinde IL-17 ekspresyonunu baskıladığı ortaya konulmuştur [16]. Chu ve ark. [17] insan akciğer dokusundaki ex-vivo SARS-CoV ve SARS-CoV-2 profil karşılaştırmalarında, SARS-CoV-2 türünün daha hızlı çoğalma kapasitesine sahip olduğunu ve iki farklı formun da tip I ve II pnömosit hücrelerini ve alveolar makrofajları hedef aldığını göstermiştir. COVID-19 enfekte, pnömoni gelişmiş hafif (102 vaka) ve ağır (21 vaka) olarak tanımlanan yatan hastalarda sadece CD4+ T, CD8+ T, IL-6 ve IL-10 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu bildirilmiştir [18]. Chen ve ark. [19] hastalık şiddetleri farklı olan COVID-19 vakalarının immünolojik özelliklerini karakterize ederek karşılaştırmıştır. Bunun sonucunda hastalık seyri ağır 11 hastanın serum değerleri orta



Şekil 2. SARS-CoV-2 aracılı makrofaj aktivasyonu ve sitokin fırtınası. ACE-2 reseptörünün APC hücrelerine sunumu ve TLR-4–makrofaj etkileşimi sonucu IFN- γ aktivasyonu ve sitokin fırtınası

TLR: Toll benzeri reseptör; APC: antijen sunan hücre; TREG: düzenleyici T hücresi; IFN- γ : Interferon gama

şiddetteki 10 hasta ile karşılaştırıldığında IL-2R, IL-6, IL-10, TNF- α seviyelerinin artmış olduğunu bildirmişlerdir. Ağır vakalarda, orta şiddetteki vakalara kıyasla CD4+ T hücreleri tarafından salgılanan IFN- γ 'nın daha düşük seviyede olduğu bildirilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası solunum yetmezliği bulunan yetişkin bireylerde sitokin fırtınası sonucu ölümler IL-1 ve IL-6'nın aşırı miktarda artması ile ilişkilendirilmiştir [14]. Henüz etkin bir aşı ya da antiviral tedavinin bulunmaması nedeni ile özellikle IL-1 ve IL-6'nın antagonistlerinin COVID-19 tedavisinde kullanımı önerilmektedir. McGonagle ve ark. [20] IL-6 reseptör antagonisti (anti-IL-6R) uygulama zamanlamasının viral enfeksiyon bulgularının kontrol altına alınmasında önemli olduğunu bildirmişlerdir. Seyri ağırlaşan COVID-19 hastalarında lenfopeni sık görüldüğü için SARS-CoV-2'nin neden olduğu sitokin fırtınasına T hücreleri dışındaki lökositlerin de eşlik ettiği düşünülmektedir. Bu hastalarda lenfopeniye yaygın olarak total lökosit miktarında artış eşlik ettiğinden bu parametrenin COVID-19 için ayırt edici bir tanı kriteri olarak kullanılması önerilmektedir. Zhang ve ark. [21] IL-6, IL-1 ve TNF gibi sitokinleri baskılayan COVID-19 hastaları için etkin bir tedavi olabileceğini ileri sürmektedir. COVID-19 hastalarına mezenkimal kök hücre tedavisinin uygulandığı ve çoğunun tedaviye olumlu yanıt verdiği bildirilmiştir. Bu amaçla mezenkimal kök hücrelerin direkt uygulanması yerine anti-inflamatuvar özelliklerinin IFN- γ ile aktive edilerek tedavide kullanılmasını önermişlerdir [22]. Bununla birlikte COVID-19 kaynaklı inflamasyonun tedavisinde terapötik ajanların doğru zamanda uygulanması gerekliliği de gündemde olan önemli başka bir hedeftir ancak bu konuda elde edilen yeterli veri henüz mevcut değildir.

Tosilizumab, IL-6R antagonisti monoklonal bir antikor olup, kimerik antijen reseptör T hücre (CAR-T) tedavisini takiben romatoid artrit ve sitokin salınım sendromunun tedavisinde kullanılan FDA onaylı farmakolojik bir ajandır [23]. Tosilizumab uygulanan 21 kişilik COVID-19 hasta grubunun %75'inde solunum sıkıntısının hafiflemesi gibi olumlu klinik gelişmeler saptanmıştır [24]. ARDS gelişen 21 COVID-19 hastasına, 700 ile 1200 mg arasında değişen dozlarda IL-6'ya bağlanan kimerik bir monoklonal antikor olan siltuximab uygulanmıştır. Hastaların %33'ünde klinik iyileşme gözlenmiş, %43'ünde klinik olarak anlamlı durum değişikliği olmadığı ve %24'ünde kötüleşme durumunun yaşandığı belirtilmiştir. Bir hastanın hayatını kaybettiği bir hastada ise serebrovasküler komplikasyon geliştiği açıklanmıştır [12]. Anti-IL-6R'lerden bir diğeri olan sarilumab monoklonal antikorunun ise Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülmekte olan Faz II/III çalışmaları kapsamında farklı hastanelerde yatmakta olan COVID-19 hastaları üzerindeki etkisi hala çalışıl-

maktadır [25]. Sitokin hedefli olmayan tedavi önerileri kortikosteroidler, klorokin ve hidroklorokin, JAK inhibitörleri ve kolşisin olarak sayılabilir [12]. Çok yönlü yürütülmekte olan immün sistem hedefli araştırmalar umut vaat edici olsa da tatmin edici bir sonuca henüz ulaşılamaması, kişiden kişiye farklılık gösteren immün profilin aynı tedavi ajanına farklı tepkiler oluşturmaktan kaynaklanabileceği öngörülebilir.

COVID-19 ve komorbid hastalık ilişkisi

İmmün sistem mekanizmasının bir kronik sendrom ya da birden fazla sistemik işlev bozukluğu ile aktif olması yeni bir patojen ile karşılaştığında savunma gücünü olumsuz etkilemektedir. SARS-CoV-2 pozitif vakaların, kronik hastalık veya hastalıkları olan bireylerde ağır seyrettiği bildirilmiştir. COVID-19 hastalarında enfeksiyonun ilerlemesini ve derecesini gösteren üç fenotip gözlenmektedir. Spesifik olmayan az sayıda semptom gösteren hastalar hafif (%80), hipoksi ve lokal inflamasyon veya lokalize olmayan pnömoni ile hastaneye yatırılması gereken hastalar orta (%15) ve kritik bakım gerektiren ve ölüm riski taşıyan sistemik hiper inflamasyon ve ARDS hastaları şiddetli (%5) olarak bildirilmiştir [9, 12]. COVID-19'a eşlik eden kronik hastalıkların inflamasyon ve hücre solunum mekanizmaları üzerindeki olumsuz etkileri enfeksiyon tablosunun kötüleşmesine yol açmaktadır [15, 20, 21]. Adipoz dokudaki adiposit ve makrofajlardan TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi çeşitli sitokin ve kemokinlerin salındığı bilinmektedir. Bu inflamatuvar faktörlerin adipoz, karaciğer ve iskelet kası dokularındaki insülin sinyal mekanizmasına zarar verebileceği ileri sürülmektedir [26]. Yapılan çalışmalarda yüksek hassasiyetli tropoin-1 (Hs-Tn1) artışının, yüksek inflamasyon seviyeleri (nötrofiller, IL-6, C-reaktif protein ve prokalsitonin) ve düşük immün yanıt (lenfositler, monositler ve CD4+ ve CD8+ T hücreleri) ile ilişkili olduğu ve bu olumsuz tablonun kardiyovasküler komplikasyon ile bağlantılı olabileceği ileri sürülmektedir [27, 28]. Çin'de 25 Şubat 2020'ye kadar 1576 hastayı kapsayan meta-analiz çalışmasında vakaların tahmini rölatif risk oranı hipertansiyon 2.36, solunum sistemi 2.46 ve kardiyovasküler hastalık taşıyanlarda 3.41 olarak saptanmıştır [29]. 1527 COVID-19 hastasını içeren meta-analiz inceleme sonuçlarına göre hastaların %17,1'inde hipertansiyon ve %16,4'ünde kardiy-serebrovasküler hastalık, %9,7'sinin ise diyabet olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diyabet ve hipertansiyonu olan hastalarda COVID-19'un şiddetli seyri veya yoğun bakım ünitesine yatış riski iki kat artarken kardiy-serebrovasküler hastalığı olanlarda üç kat arttığı bildirilmiştir [30]. Hussain ve ark. [31] yaptığı çalışmada SARS-CoV-2'nin kronik inflamasyonu artırması ve pankreatik hasara neden olması diyabet ve COVID-19 arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır.

COVID-19'un immün sisteme olan olumsuz etkisinin yanı sıra, arka planda devam etmekte olan kronik bir hastalığa bağlı inflamasyon sürecine COVID-19 enfeksiyonunun eklenmesinin immün sistem üzerindeki olumsuz etkileri artırdığı söylenebilir.

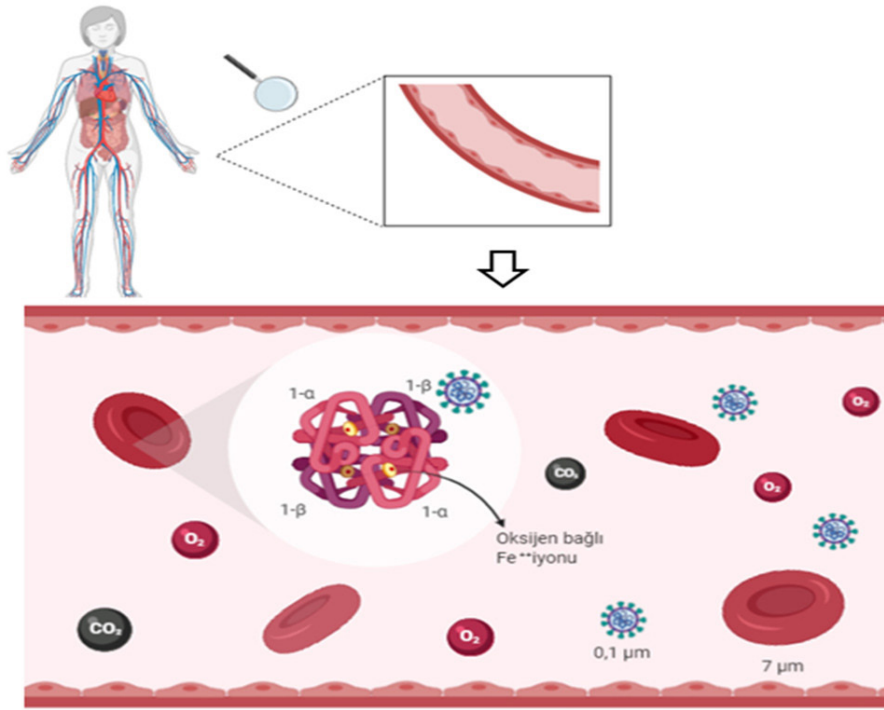
COVID-19 ve Diyabet

Diyabet metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar ile karakterize olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Diyabet göstergesi olan hiperglisemi ve insülin direncinde doku inflamasyonuna aracılık eden adezyon moleküllerinin yanı sıra glikasyon son ürünlerinin, pro-inflamatuvar sitokinlerin sentezinin ve oksidatif stres düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Bu inflamatuvar sürecin diyabetli hastaların COVID-19 enfeksiyonuna daha yüksek eğilim gösteriyor olmasının altında yatan mekanizma olabileceği düşünülmektedir [31, 32]. İnflamasyonla ilişkili biyobelirteçlerden serum IL-6, C-reaktif protein, ferritin düzeyleri diyabetik COVID-19 hastalarda, diyabetik olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum diyabetik hastaların inflamasyon bozukluğuna daha şiddetli yanıt verdiğini düşündürmektedir [33]. Meta-analiz çalışmaları ile diyabetik COVID-19'lu hastalarda ölüm oranının arttığı gösterilmiştir [34]. Diyabet varlığı COVID-19 hastalarında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Wuhan'da lokal bir hastanenin kayıtlarında, COVID-19 nedeniyle ölen 82 hastanın 15'inin (%18,3) aynı zamanda diyabet hastası olduğu bildirilmiştir [28]. Enfekte erkek hastaların %73'ünün altta yatan hastalıkları incelendiğinde %20'sinin diyabet hastası olduğu görülmüştür [15]. Tip I ve II diyabeti (T1DM, T2DM) olan COVID-19'lu hastalarda insülin direncinin genellikle hipokalemi ile ilişkili olarak kötüleştiği düşünülmektedir. Hipokaleminin T1DM ve T2DM hastalarında glukoz kontrolünü, pulmoner ACE-2'nin azalmış regülasyonu, anjiyotensin-2'nin bozulması ve artmış aldosteron sekresyonu ile ilişkili olarak olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir. Otoimmün bir hastalık olan T1DM'li kişilerde viral enfeksiyon ketoasidozun en büyük tetikleyicisidir. T1DM ve T2DM karşılaştırıldığında, retrospektif sonuçlara göre T1DM hastalarının enfeksiyona yakalanma riski daha fazladır. Ancak enfeksiyon sebepli ölüm oranları iki diyabetik durum için de benzer olarak açıklanmıştır [32, 35]. Diyabet hastalarında COVID-19'a yatkınlığı artırabilecek potansiyel mekanizmalar arasında etkili virüs girişi, azalmış viral klirens, azalmış T hücre fonksiyonu, hiperinflamasyon ve sitokin fırtınasına duyarlılığın artması sayılabilir. Diyabetik hastalarda nötrofil ve makrofaj fonksiyonlarının bozulması kazanılmış bağışıklığın başlamasında gecikmeye ve diyabette sitokin cevabın bozulmasına neden olabilir [6]. 25 Nisan 2020 tarihine kadar olan yayınlar (PubMed, EMBASE ve Google Scholar veri tabanları) incelendiğinde pank-

reas beta hücre hasarı, sitokin kaynaklı insülin direnci, hipokalemi ve COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların (kortikosteroidler, lopinavir / ritonavir gibi) diyabetik hastalarda glukoz kontrolünün kötüleşmesine katkıda bulunabileceği sonucuna varılmıştır. Buna bağlı olarak da, diyabetik COVID-19'lu hastaların glukoz kontrolünün güç olacağı belirtilmiştir [35].

SARS-CoV-2, konağa nüfuz ederek konaktaki bazı hayati fonksiyonları bozmakta ve bozulmuş olan fonksiyonları kendi sağ kalım mekanizması için kullanmaktadır. Diyabet hastalığının tanısı için son 90 gün içindeki ortalama glukoz seviyesini gösteren hemoglobin A1c (HbA1c) ölçümü yapılmakta ve $\geq 6,5$ diyabet olarak kabul edilmektedir [36]. Hemoglobin eritrositlerde bulunan ve oksijeni akciğerlerden dokulara taşımak ile görevli oksijen bağlayıcı bir proteindir. Hemoglobin molekülü, dört polipeptit zincirinden (iki alfa, iki beta) oluşan bir globulin proteini ile her biri bir protoporfirin halkası ve merkezi ferröz (Fe^{++}) iyon içeren 4 hem grubundan meydana gelir. Her hem parçasındaki demir molekülü, oksijeni bağlayarak vücutta taşınmasına izin vermektedir [37]. Deoksihemoglobin oksitlenmiş hemoglobine kıyasla virüs saldırılarına karşı daha savunmasızdır. COVID-19'da görülen solunum yetmezliğinde deoksihemoglobin artışı dokulara yeterli oksijen taşınmamasının nedeni olabilir. COVID-19 hastalarının tedavisinde kullanılan klorokin ilacı anormal hemoglobin metabolizmasını düzeltmeye yöneliktir. SARS-CoV-2 pozitif hastalarının biyokimyasal durumları incelendiğinde hemoglobin seviyelerinde azalma görülmektedir. SARS-CoV-2'nin hemoglobin tetramer yapısında 1- β zincirinde sırası ile ORF1ab, ORF3a, ORF10 proteinlerine saldırdığı böylece pnömositlerde oksijen alışverişinin bozulmasından dolayı inflamasyon ve buzlu cam görüntüsünün geliştiği düşünülmektedir (Şekil 3) [38, 39].

T2DM bireylerde pro-inflamatuvar sitokinlerden özellikle IL-1 β 'nın ve bazı kemokinlerin artışı dolayısı ile makrofajların pankreas adacıklarına göçünün tetiklendiği bilinmektedir. Bu lokal inflamasyon, β hücre apoptozunun indüklenmesine, adacık kütesinin azalmasına ve sonuçta insülin salınımının azalmasına neden olmaktadır. TNF, IL-1 β , IL-6 gibi birkaç pro-inflamatuvar sitokin ve kemokin seviyelerinin COVID-19 hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur [15, 40]. Yan ve ark. [41] tek merkezli retrospektif çalışmalarında, 48 ağır COVID-19'lu diyabetik hastanın laboratuvar sonuçlarını sadece COVID-19'lu hastalar ile karşılaştırdıklarında artmış nötrofil ve azalmış lenfosit oranının yanı sıra inflamasyon göstergesi olarak IL-2 reseptör, IL-6 ve TNF- α artışına dikkat çekmişlerdir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan sitokin fırtınasının T2DM hastalarındaki inflamasyon sürecine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. ACE inhibitörleri (ACEI) ve



Şekil 3. SARS-CoV-2'nin hemoglobin yapısındaki 1-β zincirine saldırması

anjiyotensin 2 reseptör inhibitörleri (ARB) hipertansiyon ve diyabet ile ilişkili böbrek, kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. SARS-CoV-2, ACE-2 reseptörünü kullanarak konağa girdiği için ACEI ve ARB ilaçlarının COVID-19 gelişme riskini artırdığı düşünülmektedir [42]. T2DM yaşlı hastalarda, COVID-19'a bağlı ölüm oranlarında artış eğilimi bildirilmiş olmasına rağmen, retrospektif çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonuyla birlikte diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalarda ACEI / ARB ilaçlarının kullanımına ilişkin anlamlı bir etki bildirilmemiştir [43]. ACE-2 reseptör blokleri kullanan kişilerin COVID-19 enfeksiyonu için daha yüksek risk altında olduğu hakkında tartışmalı çalışmalar mevcuttur, ACE-2 reseptör blokajının kalp ve akciğerlere virüs girişini engelleyerek pozitif etki göstereceği, ancak gelişecek geri bildirim mekanizması sonucu ACE-2 reseptörünün olası yukarı regülasyonuna bağlı negatif sonuçlar doğurabileceği de bildirilmiştir [44]. ACE-2 ekspresyonu muhtemelen glikozilasyon nedeniyle diyabetik hastalarda azalır buda COVID-19 ve ARDS yatkinliğini açıklayabilir. Yang ve ark. [45] tarafından yapılan çalışmada daha önce diyabet hastalığı olmayan ve steroid tedavisi almayan 39 SARS-CoV enfekte hasta aynı sayıda sağlıklı birey ile karşılaştırılmış ve bu hastaların 14'ünde hastaneye yatıştan üç gün sonra, 20'sinde iki hafta sonra diyabet geliştiği gösterilmiştir. SARS koronavirüsünün pankreas adacıklarında akut hasara yol açarak diyabete neden olabileceği bildirilmiştir. Üç yıl takipten sonra 20 diyabetik hastanın sadece ikisinde diyabetin görülmesi

üzerine SARS-CoV tarafından adacıkların zarar görmesinin geçici olduğu vurgulanmıştır. Tip II diyabet hastalarının hiperglisemi ve insülin direnci seviyeleri ile ilişkili olarak akciğer fonksiyonlarının etkilendiği bilinmektedir. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) beslenmeye yanıt olarak distal ileumun L hücreleri tarafından üretilen bir hormondur. GLP-1 insülin salınımını artırmakta ve glukozla bağlı olarak glukagon salınımı azalmaktadır. Böylece vücuttaki glukoz seviyesi dengelenmektedir. Yetişkinlerde T2DM tedavisinde kullanılan GLP-1 agonisti olan FDA onaylı liraglutid hem obezite hem de komorbiditesi olan hastalar için reçete edilebilmektedir. Ancak akciğerlerde GLP-1R ekspresyonunu artırdığı bilinmektedir. Aynı zamanda ACE ve ACE-2 ekspresyonlarını da artırmaktadır [46]. Bu nedenle liraglutid tedavisi görmekte olan diyabetik hastalar, COVID-19'a yakalandıklarında hastalığın üstesinden gelmekte güçlük çecekleri düşünülebilir. Sodyum Glukoz Taşıyıcı-2 inhibitörleri (SGLT-2i), GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA), pioglitazon ve hatta insülin ACE-2 reseptörünün aşırı ekspresyonunu indükleyebileceği ileri sürülmüştür [47]. Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4)'ün miyeloid hücrelerde eksprese olması nedeni ile inhibitörlerinin immün sistem ve inflamasyon mekanizmasında olası rolü dikkati çekmektedir [48]. T2DM hastalarında DPP-4 inhibitör (vildagliptin ve sitagliptin) tedavileri kullanılmaktadır. DPP-4 hem katalitik hem de katalitik olmayan mekanizmalar üzerinden T2DM hastalarında inflamasyonu artırmaktadır. Ancak hastaneye yatışı yapılan 85 T2DM

toplam 403 COVID-19 hastasında DPP-4 inhibitör etkisinin diyabetli bireyler ile olmayanlar arasında benzer olduğu açıklanmıştır [49]. Standart diyabet tedavisinde kullanılan metformin ve SGLT-2i veya GLP-1R analoglarının pandemi süresince ani kesilmeleri önerilmektedir. Ciddi solunum yetmezliği olan hastalarda stabilizasyon sağlanana kadar sadece insülin tedavisine devam edilmesi gerektiği tartışılmaktadır. COVID-19’lu diyabetik hastalarda hipergliseminin neden olacağı pankreas hasarının moleküler mekanizmaları ile ilgili henüz yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Garg ve ark. [50] pandemide yeni başlangıçlı T1DM hastalarının tedavisinde internet üzerinden diyabetik tıp stratejilerinin etkili bir yaklaşım olduğunu bildirmişlerdir. Diyabetik COVID-19’lu hastalarda yüksek ölüm oranı gözlemlendiğinden hastalarda kan glukoz düzeyindeki dalgalanmalarının önüne geçilmesi temel hedeflerden biri olmalıdır. Pandemi süresince diyabetik hastaların COVID-19 kontrolünde çevrimiçi sağlık haberleşmesi veya giyilebilir teknolojiler ile uzaktan kontrol konuları önem kazanmaktadır.

Sonuç olarak, Çin’in Wuhan kentinde ortaya çıkan COVID-19 tanımlandığı günden bu yana dünya genelinde geniş bir yayılım spektrumu göstermiştir. İmmün sistemde doğal immün hücrelerinin düzensiz aktivasyonu, sitokin fırtınası ile beraberinde kazanılmış bağışıklığın baskılanması diyabet veya diğer kronik hastalıklara sahip COVID-19 hastalarında önemli bir mortalite belirleyicisi olarak karşımıza çıkmaktadır. COVID-19’a eşlik eden kronik hastalıklarda gelişen moleküler mekanizmalar hakkında daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulduğu açıktır. Ayrıca immün sistemi kişisel parmak izi olarak tanımlarsak, kronik hastalıkların eşlik ettiği enfeksiyon tablolarının da kişiye özgü değişkenlere bağlı olarak kişiselleştirilmiş tıp kapsamında tedavisine yönelik yeni çalışmalar hedeflenebilir görüşündeyiz.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – A.B.B., D.K.Ç., B.N.B., S.B.; Tasarım – A.B.B., D.K.Ç., B.N.B., S.B.; Denetleme – A.B.B., D.K.Ç., B.N.B., S.B.; Kaynaklar – A.B.B., D.K.Ç., B.N.B., S.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – A.B.B., D.K.Ç., B.N.B., S.B.; Analiz ve/veya Yorum – A.B.B., D.K.Ç., B.N.B., S.B.; Literatür Taraması – A.B.B., D.K.Ç., B.N.B., S.B.; Yazıyı Yazan – A.B.B., D.K.Ç., B.N.B., S.B.; Eleştirel İnceleme – A.B.B., D.K.Ç., B.N.B., S.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – A.B.B., D.K.Ç., B.N.B., S.B.; Design – A.B.B., D.K.Ç., B.N.B., S.B.; Supervision – A.B.B., D.K.Ç., B.N.B., S.B.; Resources – A.B.B., D.K.Ç., B.N.B., S.B.; Data Collection and/or Processing – A.B.B., D.K.Ç., B.N.B., S.B.; Analysis and/or Interpretation – A.B.B., D.K.Ç., B.N.B., S.B.; Literature Search – A.B.B., D.K.Ç., B.N.B., S.B.; Writing Manuscript – A.B.B., D.K.Ç., B.N.B., S.B.; Critical Review – A.B.B., D.K.Ç., B.N.B., S.B.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.022. [\[Crossref\]](#)
2. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* 2019; 11: 59. [\[Crossref\]](#)
3. Ceccarelli M, Berretta M, Venanzi Rullo E, Nunnari G, Cacopardo B. Differences and similarities between severe acute respiratory syndrome (SARS)-CoronaVirus (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose by another name smell as sweet? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 2781-83.
4. Gao Y, Yan L, Huang Y, Liu F, Zhao Y, Cao L, et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science* 2020; 368: 779-82. [\[Crossref\]](#)
5. Rizzo P, Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L, Rappezzini C, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm? *Basic Res Cardiol* 2020; 115: 31. [\[Crossref\]](#)
6. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 318: E736-E41. [\[Crossref\]](#)
7. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J* 2019; 16: 1-22. [\[Crossref\]](#)
8. Van Dorp L, Acman M, Richard D, Shaw LP, Ford CE, Ormond L, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol* 2020; 83: 104351. [\[Crossref\]](#)
9. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39: 405-7. [\[Crossref\]](#)
10. Abassi ZA, Skorecki K, Heyman SN, Kinaneh S, Armaly Z. Covid-19 infection and mortality: a physiologist’s perspective enlightening clinical features and plausible interventional strategies. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020; 318: L1020-2. [\[Crossref\]](#)
11. Gulati K, Guhathakurta S, Joshi JC, Rai N, Ray A. Cytokines and their role in health and disease: A Brief overview. *MOJ Immunol* 2016; 4: 00121. [\[Crossref\]](#)
12. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune respon-

- ses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102567. [\[Crossref\]](#)
13. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34: 10-5.
14. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. Cytokine and growth factor reviews the cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine / chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020; 53: 25-32. [\[Crossref\]](#)
15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506. [\[Crossref\]](#)
16. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK 2 inhibitor fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53: 368-70. [\[Crossref\]](#)
17. Chu H, Chan JFW, Wang Y, Yuen TTT, Chai Y, Hou Y, et al. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; ciae410. [\[Crossref\]](#)
18. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv* 2020; DOI: 10.1101/2020.02.10.20021832. [\[Crossref\]](#)
19. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130: 2620-9. [\[Crossref\]](#)
20. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102537. [\[Crossref\]](#)
21. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun* 2020; 87: 59-73. [\[Crossref\]](#)
22. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* 2020; 27: 1451-4. [\[Crossref\]](#)
23. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020; DOI: 10.1001/jama.2020.6019. [\[Crossref\]](#)
24. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 10970-5. [\[Crossref\]](#)
25. Sanofi and Regeneron begin global Kevzara (sarilumab) clinical trial program in patients with severe COVID-19 [news release]. Available from: <http://www.news.sanofi.us/2020-03-16-Sanofi-and-Regeneron-begin-global-Kevzara-R-sarilumabclinical-trial-program-in-patients-with-severe-COVID-19>.
26. Meshkani R, Vakili S. Tissue resident macrophages: Key players in the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications. *Clin Chim Acta* 2016; 462: 77-89. [\[Crossref\]](#)
27. Wu C, Hu X, Song J, Du C, Xu J, Yang D, et al. Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *medRxiv* 2020; DOI: 10.1101/2020.02.26.20028589. [\[Crossref\]](#)
28. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Feng F, Feng J, Jia Y, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One* 2020; 15: e0235458. [\[Crossref\]](#)
29. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 91-5. [\[Crossref\]](#)
30. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020; 109: 531-8. [\[Crossref\]](#)
31. Hussain A, Bhowmik B, Moreira NV do C. COVID-19 and Diabetes: knowledge in Progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162: 108142. [\[Crossref\]](#)
32. Peric S, Stulnig TM. Diabetes and COVID-19: Disease management people. *Wien Klin Wochenschr* 2020; 20: 1-6.
33. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; e3319. [\[Crossref\]](#)
34. Wu ZH, Tang Y, Cheng Q. Diabetes increases the mortality of patients with COVID 19: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2020; 1-6. [\[Crossref\]](#)
35. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14: 513-7. [\[Crossref\]](#)
36. American Diabetes Association. 15. Diabetes care in the hospital: standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1): S193-S202. [\[Crossref\]](#)
37. Fujiwara T, Harigae H. Biology of heme in mammalian erythroid cells and related disorders. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 278536. [\[Crossref\]](#)
38. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *Chemrxiv* 2020.
39. Read RJ, Keith T, Building P, Road H. Flawed methods in "COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism". *Chemrxiv* 2020; DOI: 10.26434/chemrxiv.12120912. [\[Crossref\]](#)
40. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020; 395: 1517-20. [\[Crossref\]](#)
41. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diab Res Care* 2020; 8: e001343. [\[Crossref\]](#)
42. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for

- COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020; 8: e21. [\[Crossref\]](#)
43. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care* 2020; 43: 1399-407. [\[Crossref\]](#)
 44. Rico-Mesa JS, White A, Anderson AS. Outcomes in patients with COVID-19 infection taking ACEI/ARB. *Curr Cardiol Rep* 2020; 22: 31. [\[Crossref\]](#)
 45. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010; 47: 193-9. [\[Crossref\]](#)
 46. Romaní-Pérez M, Outeiriño-Iglesias V, Moya CM, Santesteban P, González-Matías LC, Vigo E, et al. Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology* 2015; 156: 3559-69. [\[Crossref\]](#)
 47. Ceriello A, Stoian AP, Rizzo M. COVID-19 and diabetes management: What should be considered? *Diab Res Clin Pract* 2020; 163: 108151. [\[Crossref\]](#)
 48. Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev* 2014; 35: 992-1019. [\[Crossref\]](#)
 49. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Bonora BM, Pinelli S, Selmin S, et al. Exposure to DPP-4 inhibitors and COVID-19 among people with type 2 diabetes. A case-control study. *Diabetes Obes Metab* 2020; DOI: 10.1111/dom.14097.
 50. Garg SK, Rodbard D, Hirsch IB, Forlenza GP. Managing new-onset type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic: Challenges and opportunities. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22: 431-9.