

Diabetes mellitus a COVID-19: obojstranný vzťah

Diabetes mellitus and COVID-19: reciprocal relationship

Martin Jankovský, Peter Jackuliak, Magdaléna Kovářová, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH, FEFIM | peter.jackuliak@fmed.uniba.sk | www.uniba.sk

Doručené do redakcie | Received 1. 4. 2022

Prijaté po recenzii | Accepted 6. 4. 2022

Abstrakt

COVID-19 je ochorenie, ktoré výrazne negatívne ovplyvnilo morbiditu a mortalitu našich pacientov s chronickými ochoreniami. Diabetes mellitus je považovaný za rizikový faktor vzniku infekcie, ťažkého priebehu, ale aj vyššieho rizika úmrtia pacientov. Na druhej strane, COVID-19 má vplyv na vznik diabetes mellitus, 1. alebo 2. typu a taktiež do budúcnosti väčšinou negatívne ovplyvňuje našich pacientov s diabetes mellitus. Článok predstavuje prehľad poznatkov obojstranného vplyvu diabetes mellitus a COVID-19.

Kľúčové slová: COVID-19 – diabetes mellitus – morbidita – mortalita

Abstract

COVID-19 is a disease that has significantly negatively affected the morbidity and mortality of our patients with chronic diseases. Diabetes mellitus is considered a risk factor for infection, severe course but also a higher risk of patient death. On the other hand, COVID-19 has an effect on the development of type 1 or type 2 diabetes mellitus and also in the future mostly negatively affects our patients with diabetes mellitus. The article presents an overview of the findings of the mutual impact of DM and COVID-19.

Key words: COVID-19 – diabetes – morbidity – mortality

Úvod

COVID-19 je infekčné ochorenie vyvolané koronavírusom SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Prvé prípady COVID-19 boli hlásené z čínskeho mesta Wu-chan v provincii Chu-pej v decembri 2019. Vzhľadom k celosvetovému šíreniu ochorenia, Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) vyhlásila v marci 2020 ochorenie COVID-19 za pandémiu [1]. SARS-CoV je obalený jednolátkový RNA-vírus, pochádzajúci z čelade koronavírusov (*Coronaviridae*). Sekvencie SARS-CoV-2 sa na 80 % zhodujú s SARS-CoV [2]. Koronavírus ma 4 štrukturálne proteíny: obal, membrána, nukleokapsida a spike-proteín. Spike-proteín vyčnieva z povrchu a dáva mu špecifický vzhľad pripomínajúci „korunu“. Klinický priebeh ochorenia je veľmi rozmanitý. Prejavy sa pohybujú od asymptomatických či miernych až po kritický priebeh končiaci smrťou. Medzi príznaky prebiehajúceho ochorenia patrí horúčka, únava, suchý kašeľ, bolesti svalov, bolesť hlavy, dýchavičnosť [3]. Obvykle sa ochorenie prejavuje ako infekcia horných dýchacích ciest, v ťažkých prípadoch vyvoláva pneumóniu a môže viesť k úmrtiu pacienta. Medzi rizikové faktory ťažkého priebehu patria vysoký vek, mužské

pohlavie, obezita, fajčenie, hypertenzia, cukrovka, ischemická choroba srdca, chronické ochorenie obličiek, chronické ochorenie pľúc, nádorové ochorenia [4].

Ochorenie COVID-19 má tiež nepriamy vplyv na všetkých ľudí, ktorí vyžadujú zdravotnú starostlivosť. Pacienti s COVID-19 preťažujú systémy zdravotnej starostlivosti vo všetkých krajinách, bez ohľadu na ekonomickú vyspelosť. Výsledkom je veľký počet pacientov, ktorí nemajú ochorenie COVID-19 a zostávajú bez potrebnej zdravotnej starostlivosti.

Existuje vzájomný vzťah medzi ochorením COVID-19 a diabetes mellitus (DM). Na jednej strane je DM spojený so zvýšeným rizikom závažného priebehu ochorenia COVID-19. Na druhej strane sa u pacientov s koronavírusovou infekciou pozoroval de novo rozvoj DM alebo závažné metabolické komplikácie už existujúceho DM.

Prečo sú ľudia s cukrovkou vystavení zvýšenému riziku závažnosti ochorenia a úmrtnosti v dôsledku infekcie COVID-19?

Všeobecne platí, že všetky formy DM sú primárnym rizikovým faktorom pre rozvoj ťažkého priebehu infek-

cie, vrátane vírusovej pneumónie, v najhorších prípadoch i septického stavu. Hoci DM má spojitost s horšími výsledkami u pacientov s COVID-19, náchylnosť na infekciu SARS-CoV-2 nemusí byť u ľudí s DM vyššia. Podľa niekoľkých štúdií je prevalencia DM u ľudí infikovaných vírusom približne rovnaká ako u bežnej populácie [5]. Existuje niekoľko hypotéz, ktoré vysvetľujú ťažší priebeh infekcie COVID-19 u ľudí s DM. Inzulínová rezistencia v dôsledku inhibície inzulínovej signalizácie vedie k hyperglykémii a následne k sérii imunitných odpovedí, ktoré exacerbujú prozápalový stav. Defekty imunitnej odpovede u diabetických jedincov zahŕňajú dysfunkciu neutrofilov, makrofágov i adaptívnej imunitnej odpovede. Tieto deficity sú zodpovedné za oslabenú schopnosť imunitného systému brániť sa proti invazívnym patogénom [6].

U pacientov s DM 1. (DM1T) aj 2. (DM2T) typu bola pozorovaná znížená chemotaxia polymorfonukleárných leukocytov, a taktiež ich znížená fagocytová kapacita v porovnaní s polymorfonukleárnymi u jedincov bez DM. Vrodená imunita je ďalej narušená zníženou aktivitou prirodzených zabíjačov (Natural Killer cells – NK) buniek u pacientov s DM2T [7]. Slabšia fagocytová aktivita, ktorá je kľúčová pri potlačení a zabíjaní patogénov, môže čiastočne vysvetliť zvýšenú náchylnosť na infekcie. Naproti tomu koncentrácie protilátok v sére u jedincov s DM sú normálne. Príkladom je štúdia, ktorá dokazuje, že protilátková odpoveď na pneumokokovú polysacharidovú vakcínu nie je u dospelých diabetikov narušená [8].

Pri DM2T dochádza k nerovnováhe medzi koaguláciou a fibrinolýzou. To znamená zvýšené hladiny faktorov zrážanlivosti a relatívna inhibícia fibrinolytického systému. Inzulínová rezistencia je spojené s endotelovou dysfunkciou a zvýšenou agregáciou a aktiváciou krvných doštičiek. Tieto abnormality podporujú vývoj hyperkoagulačného protrombotického stavu [9].

V súčasnosti však nie je dostatok dôkazov o tom, že ľudia s DM majú väčšiu pravdepodobnosť nákazy ochorením COVID-19 ako bežná populácia. Skutočným problémom u diabetikov je riziko závažných komplikácií, ktorému čelia, ak sa nakazia vírusom [10].

Vzťah diabetes mellitus a COVID-19 je obojstranný

Klinické prejavy infekcie COVID-19 sú veľmi podobné prejavom ťažkého akútneho respiračného syndrómu (SARS)-CoV a blízkovýchodného respiračného syndrómu (MERS – Middle East Respiratory Syndrome). Asociácia DM s vírusovými ochoreniami je zrejma. DM bol identifikovaný ako hlavný prispievateľ k závažnosti ochorenia a úmrtnosti pri MERS [10]. Pacienti postihnutí SARS, ktorí mali komorbidný DM, mali vyššiu úmrtnosť a prítomnosť DM bola nezávislým prediktorom smrti na SARS [11].

Komorbidný DM u pacientov s COVID-19 je spojený so zhoršením ochorenia až dokonca smrťou. U diabetikov pozorujeme vyššie riziko rozvoja syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome) [12]. ARDS je hlavnou príčinou úmrtia

na COVID-19 a vyskytuje sa v dôsledku prehnanej zápalovej reakcie, ktorá je spôsobená uvoľnením prozápalových cytokínov, ako sú interleukíny (IL) a TNF (Tumor Necrosis Factor).

Diabetici sú náchylnejší na účinok cytokínovej búrky ako pacienti bez DM. Cytokínová búrka je prehnaná autoimunitná reakcia, pri ktorej imunitný systém spôsobuje nekontrolované a nadmerné uvoľňovanie cytokínov a imunitných buniek, ktoré neničia iba vírus, ale poškadzujú aj orgány v tele pacienta. Cytokínová búrka sa s väčšou pravdepodobnosťou vyvinie u pacientov s DM, pretože už samotný DM je charakterizovaný chronickým zápalom. Pacienti s COVID-19 a s DM majú vyššie koncentrácie zápalových markerov v sére, ako sú C-reaktívny proteín, feritín a IL6 (interleukín 6) a vyššiu mieru sedimentácie erytrocytov v porovnaní s COVID-19 pozitívnymi pacientmi bez DM. Navyše, diabetici majú výraznejšiu leukocytózu a lymfopéniu [13]. Ďalej u diabetických pacientov pozorujeme zvýšenú prozápalovú hladinu ďalších cytokínov, najmä IL1 a TNF α (Tumor Necrosis Factor Alpha). Tento stav tak môže ďalej akcentovať cytokínovú búrku pri ochorení COVID-19, čo vedie k závažnejšiemu priebehu a komplikáciám [14].

Dobrá glykemická kontrola je spojená s výrazne nižšou úmrtnosťou v porovnaní s jedincami so zle kontrolovanou bazálnou glykémiou počas hospitalizácie [15]. Ukazuje sa, že glykemická variabilita je dôležitým ukazovateľom a možným prediktorom rizika úmrtia a iných komplikácií u jedincov s DM2T. Vplyv hyperglykémie na patogenézu vírusových respiračných ochorení zostáva nejasný. Zvýšená hladina glykémie zvyšuje koncentráciu glukózy v sekréte dýchacích ciest, čo môže narušiť obrannú kapacitu epitelu dýchacích ciest. Na druhej strane nadmerné užívanie antidiabetík za účelom kontroly glykémie zvyšuje riziko ťažkej hypoglykémie, čo môže viesť k zvýšenej úmrtnosti [16].

Patomechanizmus infekcie SARS-CoV-2 u diabetes mellitus

DM je spojený s prozápalovým stavom a útlmom vrodenej imunitnej odpovede. Metabolické poruchy môžu zhoršiť funkciu makrofágov a lymfocytov, a tým viesť k nižšej imunitnej odpovedi, čo predisponuje diabetikov ku komplikáciám. Okrem už spomenutých imunosupresných mechanizmov, ktorými DM predisponuje k infekciám vo všeobecnosti, existuje niekoľko špecifických faktorov zodpovedných za zvýšené riziko a závažnosť infekcie SARS CoV2 pri DM.

Angiotenzín konvertujúci enzým (ACE) je glykoproteín, ktorý štiepi angiotenzín 1 na účinný hormón angiotenzín 2. Je súčasťou systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS), ktorý ovplyvňuje výšku krvného tlaku a bilanciu vody a solí. Lieky, ktoré znižujú prirodzenú aktivitu ACE (ACE inhibítory – ďalej ACEi), sa používajú pri liečbe arteriálnej hypertenzie a srdcového zlyhávania. ACEi a blokátory receptorov pre angiotenzín II (ARB) sú odporúčané ako lieky prvej voľby u pacientov s anamnézou cukrovky [17]. Angiotenzín 2 konvertujúci enzým (ACE2) je enzým, ktorý

možno nájsť buď na membráne buniek v tráviacom trakte, obličkách, semenníkoch, žľázke srdci alebo v rozpustnej forme cirkulujúci v krvi [18]. ACE2 premieňa angiotenzín 2 (Ang2) na angiotenzín (1–7)/Ang (1–7), ktorý je špecifický svojimi vazodilatačnými, antioxidačnými a antifibróznymi vlastnosťami prostredníctvom Mas-receptora (MAS-R). Dôležitou funkciou ACE2 je pôsobiť ako protiváha ACE [19]. Týmto spôsobom RAS funguje ako dvojité endokrinný systém. Vazokonstrikčné, a teda proliferatívne účinky ACE sú protiváhou ACE2, ktorý funguje ako vazodilatátor s antiproliferatívnym účinkom.

Prítomnosť vírusu SARS-CoV v pľúcach, obličkách a gastrointestinálnom trakte napovedá skutočnosti, že vírus používa ACE2-receptor na vstup do bunky pomocou S1 časti spike-proteínu vírusu [20]. ACE2 je naviazaný spike proteínom koronavírusu, čo spôsobí membránovú fúziu, vstup vírusu do bunky endocytózou a jeho následnú replikáciu. Naviazanie ACE2 vírusom SARS-CoV-2 vedie k strate funkcie ACE2 na povrchu bunky, a tým zabraňuje degradácii Ang2 na Ang (1–7), čo by mohlo prispievať k poškodeniu pľúc a fibróze spojenej s COVID-19 [21].

Je pravdepodobné, že vírus môže spôsobiť pleiotropné zmeny metabolizmu glukózy, ktoré by mohli skomplikovať patofyziológiu už existujúceho DM, alebo viesť k novým mechanizmom ochorenia. Akútna hyperglykémia zvyšuje expresiu ACE2 na bunkách, čo by mohlo uľahčiť vstup vírusov do bunky [22]. Vírusový spike-proteín sa viaže na ACE2 po jeho aktivácii transmembránovou serínovou proteázou 2. typu (TMPRSS2). SARS-CoV-2 používa receptor SARS-CoV ACE2 na vstup a serín proteázu TMPRSS2 na priming spike-proteínu [23]. Takže okrem ACE2, vstup vírusu do bunky hostiteľa závisí na transmembránovej serínovej proteáze 2. typu (TMPRSS2), ktorá sa vyskytuje v pľúcach a v tkanivách gastrointestinálneho traktu, vrátane žalúdka, pankreasu, pečene a čriev [24]. ACE2 má protizápalové a antifibrótické účinky v pľúcnom parenchýme. Chronická hyperglykémia znižuje expresiu ACE2, čo spôsobuje, že bunky sú citlivejšie na poškodenie vírusom [25].

Nové poznatky ukázali, že expresia ACE2 v pankrease, a to hlavne v bunkách Langerhansových ostrovčiek je ešte vyššia ako v pľúcach. Vírus SARS-CoV-2 sa môže viazať na tento receptor a vstúpiť do B-buniek pankreasu, čo má za následok dysfunkciu s akútnou hyperglykémiou [26]. Prítomnosť ACE2 na pankreatických B-bunkách môže viesť k potencionálnemu poškodeniu funkcie pankreasu vírusom. Štúdie ukazujú, že cukrovka je nielen rizikovým faktorom závažnej formy ochorenia COVID-19. Infekcia SARS-CoV-2 by mohla vyvolať aj nový nástup DM [27]. Tropizmus SARS-CoV-2 pre B-bunku môže spôsobiť akútne poškodenie sekrécie inzulínu alebo zničenie B-buniek, čo by viedlo k rozvoju DM. Akútna strata sekrečnej kapacity inzulínu spolu so stresovým stavom a cytokínovou búrkou môžu viesť k rýchlemu metabolickému rozvratu s rozvojom diabetickej ketoacidózy alebo hyperglykemického hyperosmolárneho syndrómu. Okrem toho hyperglykemický hyperosmolárny syndróm

môže zvýšiť riziko trombózy. Pacienti s novodiagnostikovaným DM majú vyššie riziko úmrtnosti ako pacienti so známym DM. Nedostatočná kontrola glykémie pri prijímaní do nemocnice a počas hospitalizácie zhoršuje prognózu pacientov. Existuje dôvodné podozrenie na existenciu priameho účinku SARS-CoV-2 na funkciu a prežitie B-buniek. To môže mať za následok zhoršenie metabolickej kontroly u ľudí s už existujúcim DM, alebo vznik cukrovky u pacientov doteraz neliečených na DM [28].

Dipeptidyl-peptidáza 4 (DPP4) je aminopeptidáza, ktorá cirkuluje v plazme. Hrá dôležitú úlohu v metabolizme glukózy a je zodpovedná za degradáciu inkretínov. Aktivita DPP4 reguluje glukózovú homeostázu a zápal prostredníctvom enzymatickej aktivity a imunomodulačných procesov. Na princípe inhibície aktivity tohto enzýmu funguje relatívne nová trieda perorálnych hypoglykemických inhibítorov nazývaných inhibítory DPP4 (DPP4i). DPP4i, nazývané tiež gliptíny, inhibujú aktívne miesta na DPP4. Inhibujú degradáciu glukagón podobného peptidu 1 (GLP1), a tým predlžujú dobu jeho účinku. GLP1 zvyšuje sekréciu v B-bunke a znižuje sekréciu glukagónu. K zníženiu glykémie dochádza dôsledkom týchto dvoch procesov.

DPP4 slúži ako receptor pre MERS-CoV, rovnako ako ACE-2 je receptor pre SARS CoV a SARS CoV2 [29]. Predpokladáme, že zvýšenie cirkulujúcej DPP4 v krvi môže prehĺbovať závažnosť ochorenia COVID-19. DPP4 podporuje lokálny a systémový zápal prostredníctvom svojej imunomodulačnej aktivity. DPP4 spúšťa samotnú aktiváciu T-buniek, proliferáciu a produkciu cytokínov alebo priamo interaguje s antigén prezentujúcimi bunkami. U diabetikov 2. typu je zvýšená expresia DPP4 na T-lymfocytoch a priamo koreluje s inzulínovou rezistenciou a glykovaným hemoglobínom. DPP4 interaguje s proteínmi medzibunkovej hmoty (ECM), ktoré sa podieľajú na migrácii buniek a remodelovaní tkanív. Väzbou na fibronektín DPP4 sprostredkuje migráciu a akumuláciu T-buniek v oblastiach so zvýšenými proteínmi ECM, ako sú napríklad poškodené krvné cievy [30]. DPP4 má okrem imunomodulačných účinkov priame škodlivé účinky na cievnu stenu, pretože priamo podnecuje proliferáciu buniek hladkého svalstva, a tým umožňuje rozvoj endotelovej dysfunkcie [31].

Záver

Diabetici infikovaní vírusom SARS-CoV-2 majú vyššiu mieru hospitalizácie, ťažší priebeh a vyššiu úmrtnosť v porovnaní s pacientami neliečenými na DM. Chronická hyperglykémia môže ohroziť vrodenu aj humorálnu imunitu. Okrem toho je DM spojený s chronickým zápalovým stavom, ktorý napomáha rozvoju prehnanej zápalovej reakcie, a teda aj výskyt syndrómu akútnej respiračnej tiesne. Nedávne dôkazy ukázali, že SARS-CoV-2 je tiež schopný spôsobiť priame poškodenie pankreasu, čo by mohlo mať za následok zhoršenie hyperglykémie, a dokonca vyvolať nástup DM u predtým nediabetických jedincov.

Manažment cukrovky u pacientov s ochorením COVID-19 predstavuje veľkú výzvu pre lekárov. Vzťah medzi cukrov-

kou a COVID-19 by mal podnietiť ďalší výskum. Je nutné objasniť, do akej miery špecifické mechanizmy vírusu (napr. jeho tropizmus pre pankreatické B-bunky) prispievajú k zhoršeniu kontroly glykemického ochorenia, k rozvoju diabetickej ketoacidózy alebo hyperglykemického hyperosmolárneho syndrómu, prípadne k rozvoju DM u pacientov predtým neliečených na DM. Nie sú k dispozícii dostatočné znalosti o tom, ako lieky znižujúce hladinu glukózy môžu modulovať imunitnú odpoveď pacienta. Pochopenie klinického priebehu ochorenia COVID-19 a jeho patomechanizmus má zásadný význam pre ďalšiu liečbu diabetikov.

Literatúra

1. Ghebreyesus TA. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19–11 March 2020. World Health Organization, 2020, 11 March 2020. Dostupné z WWW: <<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>>.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270–273. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>>.
3. Zhang J, Dong X, Cao YY et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 75(7):1730–1741. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/all.14238>>.
4. Wolf D, Nee S, Hickey NS et al. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection* 2021; 49(1): 15–28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s15010-020-01509-1>>.
5. Fadini GP, Morieri ML, Longato E et al. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 2020;43(6): 867–869. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40618-020-01236-x>>.
6. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI et al. Type 2 diabetes and its impact on the immune system. *Curr Diabetes Rev* 2020; 16(5): 442–449. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>>.
7. Delamare M, Maugendre D, Moreno MC et al. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14(1): 29–34. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199701\)14:1<29::AID-DIA300>3.0.CO;2-V](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199701)14:1<29::AID-DIA300>3.0.CO;2-V)>.
8. Lederman MM, Schiffman G, Rodman HM. Pneumococcal immunization in adult diabetics. *Diabetes* 1981; 30(2): 119–121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diab.30.2.119>>.
9. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD et al. Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 2020; 395(10229): 1063–1077. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33221-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33221-0)>.
10. Dunn EJ, Grant PJ. Type 2 diabetes: an atherothrombotic syndrome. *Curr Mol Med* 2005; 5(3): 323–332. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/1566524053766059>>.
11. Yang JK, Feng Y, Yuan MY et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 2006; 23(6): 623–628. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>>.
12. Wu C, Yanping Cai YC et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180(7): 934–943. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>>.
13. Guo W, Li M, Dong Y et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; e3319. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3319>>.
14. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26(3–4): 259–265. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x>>.
15. Zhu L, She ZG, Cheng X et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020; 31(6): 1068–1077.e3. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>>.
16. Philips BJ, Meguer JX, Redman J et al. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Med* 2003; 29(12): 2204–2210. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-1961-2>>.
17. Zhang Y, Ding X, Hua B et al. Real-world use of ACEI/ARB in diabetic hypertensive patients before the initial diagnosis of obstructive coronary artery disease: patient characteristics and long-term follow-up outcome. *J Transl Med* 2020; 18(1): 150. Dostupné z DOI: <<http://10.1186/s12967-020-02314-y>>.
18. Liu M, Wang T, Zhou Y et al. Potential role of ACE2 in coronavirus disease 2019 (COVID-19) prevention and management. *J Transl Int Med* 2020; 8(1): 9–19. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2478/jtim-2020-0003>>.
19. Chamsi-Pasha MA, Shao Z, Tang WH. Angiotensin-converting enzyme 2 as a therapeutic target for heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2014; 11(1): 58–63. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11897-013-0178-0>>.
20. Ding Y, He L, Zhang Q et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol* 2004; 203(2): 622–630. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/path.1560>>.
21. Zhang H, Penninger JM, Li Y et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020; 46(4): 586–590. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>>.
22. Zhou P, Xing-Lou Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270–273. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>>.
23. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181(2): 271–280.e8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>>.
24. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol* 2014; 88(2): 1293–1307. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1128/JVI.02202-13>>.
25. Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A et al. The ACE-2 in COVID-19: foe or friend?. *Horm Metab Res* 2020; 52(5): 257–263. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/a-1155-0501>>.
26. Liu F, Long X, Zhang B et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(9): 2128–2130.e2. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.040>>.
27. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(6): 546–550. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)>.
28. Li H, Shenghua Tian S, Ting Chen T et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(10): 1897–1906. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.14099>>.
29. Gierer S, Bertram S, Kaup F et al. The spike protein of the emerging betacoronavirus EMC uses a novel coronavirus receptor for entry, can be activated by TMPRSS2, and is targeted by neutralizing antibodies. *J Virol* 2013; 87(10): 5502–5511. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00128-13>>.
30. Valencia I, Peiró C, Lorenzo O et al. DPP4 and ACE2 in diabetes and COVID-19: therapeutic targets for cardiovascular complications?. *Front Pharmacol* 2020; 11: 1161. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.01161>>.
31. Romacho T, Vallejo S, Villalobos LA et al. Soluble dipeptidyl peptidase-4 induces microvascular endothelial dysfunction through proteinase-activated receptor-2 and thromboxane A2 release. *J Hypertens* 2016; 34(5): 869–876. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000000886>>.