

Észak-közép Budai Centrum (ÉKC) Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Budapest, II. Belgyógyászat,<sup>1</sup> I. Belgyógyászat,<sup>2</sup> Központi Intenzív Osztály,<sup>3</sup> Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc<sup>4</sup>

# Koronavírus-fertőzés cukorbetegeken – A 2020. évi COVID-19-járvány első fázisának tapasztalatai az ÉKC Új Szent János Kórházban

Schandl László dr.,<sup>(1)</sup> Veress Péter dr.,<sup>(1,2)</sup> Lengyel Zoltán dr.,<sup>(1)</sup>  
Nyulasi Tibor dr.,<sup>(3)</sup> Winkler Gábor dr.<sup>(1,4)</sup>

## Összefoglalás

A 2019-ben kitört koronavírus-járvány (COVID-19) sok tisztázatlan kérdést vetett fel az egészségügyi ellátórendszer számára. Közéjük tartozik egyes krónikus állapotok, pl. a cukorbetegség képviselte fokozott kockázat természete, a prevalencia és a betegség kimenetelének alakulása az össznépességben megfigyelhető képest. A szerzők az ÉKC Új Szent János Kórházban kialakított koronavírus-osztályok 2020. március 18. és június 3. közötti, bő 2,5 hónapos működése során szerzett tapasztalataikat ismertetik. Ezen időszak alatt 146, PCR-teszttel igazoltan koronavírus-sal megfertőződött személyt (75 férfit, 71 nőt) kezeltek, a cukorbetegek száma 36 (12 férfi, 24 nő) volt. A nem cukorbetegek közül 6 (5,34%), a cukorbetegekből 5 fő (13,88%) igényelt intenzív terápiás ellátást. A nem cukorbetegek közül 33 (31,81%), a cukorbetegekből 12 személyt (33,33%) veszítettek el. Megfigyeléseik – az irodalmi adatokkal összecsengően – megerősítik, hogy a diabetes a koronavírus-fertőzés jelentős kockázati tényezője, s a kimenetel alakulása tekintetében az életkor és a cardiopulmonalis rendszer – más vizsgálatokból ismert szerepe – mellett meghatározó a veseműködés állapota is.

■ **Kulcsszavak:** SARS-CoV-2-fertőzés, diabetes, kimeneteli mutatók, mortalitás

## **Coronavirus infection and diabetes. Experiences of the first period of the COVID-19 pandemic in the North-Middle Buda (ÉKC) Central New St. John's Hospital and Outpatient Unit**

*Summary: The coronavirus pandemic that erupted in 2019 (COVID-19) raised many unclear questions for the health care system. These include e.g. the risk inducing nature of certain chronic conditions, like the diabetes mellitus: tends its effect to increase rather the prevalence or the frequency of unfavourable outcome, or both when compared to the general population. The authors describe the experience gained during the more than 2.5 month period (between 18. March – 03. June, 2020) of the operation of the coronavirus departments in the North-Middle Buda Central (in Hungarian: ÉKC) New St. John's Hospital. During this period, 146 subjects (75 men, 71 women) with PCR-test proven SARS-CoV-2 infection were treated. The number of diabetics was 36 (12 men, 24 women). Of the non-diabetics, 6 patients (5.34%) and 5 of the diabetics (13.86%) required intensive care. Of the non-diabetics, 35 (31.81%) and 12 of the diabetics (33.33%) were lost. The*

Közlésre érkezett: 2020. július 8. • Közlésre elfogadva: 2020. augusztus 14.

A levelezésért felelős szerző: **Dr. Winkler Gábor**

ÉKC Új Szent János Kórház

1125 Budapest, Diós árok 1-3.

E-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu

observations underline data from the literature, that diabetes is an important risk factor of the coronavirus infection, and that the outcome of the disease beside the age and the state of the cardiorespiratory system – proved in earlier analyses – is strongly influenced also by the kidney function.

■ **Keywords:** SARS-CoV-2 infection, diabetes, outcome indicators, mortality

DIABETOLOGIA HUNGARICA 28 (Nº4) 225–235. 2020. szeptember

DOI: 10.24121/dh.2020.17

### Rövidítések

**ACE-2:** angiotenzinkonvertáló enzim-2 (angiotensin-converting enzyme 2); **AT-2:** angiotenzin-2; **CFR:** halálozási arány (case fatality rate); **CKD:** krónikus vesebetegség (chronic kidney disease); **COV:** koronavírus (corona virus); **COVID-19:** a 2019–20. évi koronavírus-betegség (corona virus disease 2019); **IL:** interleukin; **KAR:** karantén; **NF-κB:** nukleáris faktor κB; **PCR:** polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction); **PPRs:** mintafelismerő receptorok (pattern recognition receptors); **SARS-CoV-2:** súlyos akut légzőszervi szindróma-koronavírus 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2); **sIL:** szolúbilis IL; **TLR:** toll-like receptor

**A** mint arra előzetes adatok felhívták a figyelmet és a hazai koronavírus (SARS-CoV-2)-járvány (COVID-19) kezdeti tapasztalatai is megerősítették, a fertőződés kockázata egyes csoportok esetében különösen fokozott.

Körükben gyakoribb lehet a szövődmények megjelenése és a mortalitás is magasabb. Idetartoznak általában a 65 év fölöttiek, különösen a társbetegségekben – szív- és érrendszeri, előrehaladott vese-, légzőszervi, daganatos, immunológiai betegségekben – is érintettek, valamint a transzplantáció átesettek.<sup>1,2,3,4</sup> Fokozott veszélyeztetettséget jelent a cukorbetegség is, a gyakori társbetegségek, a cardiovascularis rizikó, a betegek többnyire magasabb életkora és gyakori túlsúlya folytán kiemelten annak 2-es típusú formája (T2DM).<sup>5,6</sup> Előző közleményünkben áttekintettük a járvány és a diabetes kapcsolatával foglalkozó irodalmi adatokat.<sup>7</sup> A jelen munkánkban a budapesti Új Szent János Kórházban koronavírus-fertőzés miatt megfigyelt, illetve kezelt cukorbeteg ellátása során szerzett tapasztalatainkról számolunk be. Feldolgozásunk „való élet” természetű, a rutin klinikai ellátás során nyert adatok retrospektív elemzésén alapul.

### Betegek, módszerek

Kórházunk 2020. március 18. és június 3. között változó kihasználtság mellett, maximálisan 240 ágyon biztosította SARS-CoV-2-fertőzésre gyanús, illetve -pozitív személyek közvetlen környezetéből kiemelt személyek fogadását („karanténosztály”,

KAR), továbbá a hazai epidemiológiai adatokhoz igazodóan március 30-tól ugyancsak június 3-ig, folyamatosan bővülő kapacitással, maximálisan 230 ágyon tette lehetővé koronavírus-fertőzésben szenvedő betegek ellátását (COV). Mindkét ellátó egység június 3. után is folytatta munkáját, azonban az ellátást igénylő betegek csökkent száma és az új beutalások napi 0–2-re mérséklődése miatt, az újabb utasításokat követve jelentősen csökkentett kapacitással.

Feldolgozásunkban az ezen részlegek megnyitásától június 3-ig eltelt időszak lezárt, hazabocsájtott, orr- és garattörletből nyert két negatív PCR-teszttel más ellátó egységbe áthelyezett, vagy elveszített eseteinek adatait szerepeltetjük. Június 3-án az addigi részlegeket összevonták. A COV részlegen 3 még kezelés alatt álló beteg maradt, a KAR-részleg kiürült. Az ezen dátum után felvett betegeket nem követtük.

A feldolgozott időszakban a fenti osztályainkon összesen 324 személyt (188 férfi, 136 nő) kezeltünk. Közülük 146 betegnél igazolódott – PCR-teszttel megerősítetten – a koronavírus-fertőzés. Életkori és nemi megoszlásukat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A KAR-részlegen – PCR-meghatározás alapján – 6 fő bizonyult SARS-CoV-2-pozitívnak. E betegek adatait – mivel átkerültek fertőző részlegekre – a COV-esetek tartalmazzák. A KAR-osztályon elhelyezett személyek ellátása a megfigyelésre korlátozódott – a gyógyszer(ek)e)t is szedők folytatták addigi beállított terápiájukat –, adataik részletezésétől ezért a továbbiakban eltekintünk.

**1. táblázat.** A 2020. március 18. és június 3. között koronavírus- (COV) és karantén- (KAR) osztályainkon kezelték főbb klinikai adatai

		COV (SARS-CoV-2 PCR-pozitív)			KAR	
		Összes*	Diabeteses	Nem diabeteses	Összes	Diabeteses
Kezelték (férfi/nő)		75/71	12/24	63/47	113/65	2/2
Életkor (év)	átlag±SD	70,00±17,37	76,6±8,8	68,7±18,7**	47,10±14,50	59,20±6,60
	szélső értékek	25–93	55–88	25–93	19–83	52–67

\* a feldolgozott időszakban a KAR részlegről áthelyezettekkel együtt

\*\* p=0,008 (diabeteses vs. nem diabeteses csoport)

A koronavírus-ellátás megindulásakor két, intenzív ellátást igénylő beteget – az akkori rendelkezéseknek megfelelően – az Észak-pesti Szent István és Szent László Kórházba, később egy kórházi dolgozót, kérésére, ugyancsak oda helyeztünk. Ellátási okokból egy beteget az SE Pszichiátriai Klinikájára, egy beteget pedig a Flór Ferenc Kórházba irányítottunk. Adataik feldolgozásunkban nem szerepelnek, csak a végig kórházunk kezelése alatt állók mutatóit elemeztük.

A COV osztályokon 36 (12 férfi, 24 nő) fő volt cukorbeteg. Döntő többségük kórházunk szorosan vett ellátási területén kívülről került felvételre, 9 fő kivételével nem álltak rendszeres diabetológiai gondozás alatt. A rendelkezésre álló klinikai adatok szerint valamennyiük diabeteze 2-es típusú volt. Életkori jellemzőiket az 1. táblázat tartalmazza. A diabeteshoz társuló idült szövődmények célzott

keresésére nem volt lehetőségünk, azok vonatkozásában anamnesztikus adatokra, illetve a dokumentációkban szereplőkre kellett szorítkoznunk.

A betegek kivizsgálása és kezelése, a klinikai jellemzők és laboratóriumi paraméterek monitorozása a szokásos gyakorlatot követte. A laboratóriumi értékek meghatározása automaták segítségével, standard eljárás szerint történt.

A COV részlegeken ellátott cukorbeteges és nem diabeteses személyek kimenetel szerinti megoszlását a 2. táblázat tartalmazza. Az intenzív ellátásra szoruló cukorbetegesek közül 1 személy gyógyult, 4 beteget elveszítettünk. Az intenzív részlegen kezelt nem cukorbetegesek közül ugyancsak egy gyógyult, a többi elveszítettük. A táblázat meghaltak rovatában az összes, intenzív osztályon kezelt és végállapotú betegségeik folytán oda nem került elvesztett

**2. táblázat.** A koronavírus-fertőzéssel kezelték kimeneteli mutatói (az adatok átlag±SD értékben megadva, a szélső értékek feltüntetésével, az eGFR esetében a medián értéket adtuk meg [páros számú minta esetén a két középső értéket])

	Összes	Diabeteses csoport	Nem diabeteses csoport	p
<b>Intenzív ellátás</b>				
n (férfi/nő)	11 (7/4)	5 (3/2)	6 (4/2)	
Kor (év)	77,0±9,2 (59–92)	76,6±7,7 (64–85)	77,3±10,0 (59–92)	=0,89*
Kreat. (µmol/l)	108,0±57,2 (25–217)	131,6±75,6 (25–217)	86,7±27,9 (52–127)	=0,26*
eGFR-EPI (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	58 (23 – >90)	58 (23–83)	55, 67 (32 – >90)	=0,52*
CKD-stádium**	2-4-4-1-0	1-1-2-1-0	1-3-2-0-0	
<b>Meghaltak (összes elvesztett beteg)</b>				
n (férfi/nő)	47 (24/23)	12 (7/5)	35 (17/18)	
Kor (év)	81,9±9,8 (57–97)	81,1±7,0 (64–93)	82,2±10,7 (57–97)	=0,69
Kreat. (µmol/l)	124,4±64,8 (35–372)	130,3±64,9 (35–250)	122,4±65,6 (54–372)	=0,71
eGFR-EPI (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	42 (7 – >90)	33, 45 (14 – >90)	42 (7 – >90)	=0,88
CKD-stádium**	5-11-22-6-3	2-2-5-2-1	3-9-17-4-2	

\* a p-érték az intenzív ellátásra szorulóknak esetében az alacsony mintaszám folytán csak tájékoztató jellegű

\*\* magyarázatát l. a szövegben

eset szerepel. A COV osztályokon kezelt nem cukorbetegék átlagos ápolási ideje 14, a cukorbetegéké 18 nap volt.

A koronavírus-fertőzéssel kezelt cukorbetegék felvételkor rögzített antidiabetikus kezelése szerinti csoportosítást a 3. táblázatban foglaltuk össze. Feltüntettük a betegek távoztatásakor alkalmazott vércukorcsökkentő terápiát is. Az elvesztett betegek esetében megjelöltük a közvetlen halálokokként szerepeltetett betegségeket is.

HbA<sub>1c</sub>-meghatározást nem végeztünk, az anyagcsere-állapotot a vércukorszint point of care

eszközzel, illetve laboratóriumban történő meghatározásával ellenőriztük. Vizsgáltuk a vizelet cukor- és acetontartalmát is.

Tablettás vércukorcsökkentő kezelésben részesülők esetében légúti gyulladás, pneumonia, szívelégtelenség, más akut szövődmény észlelésekor a metformint elhagytuk, a hypoglykaemizáló gyógyszerek dózisát a glykaemiás kontrollt biztosító minimálisra csökkentettük, illetve szükség esetén inzulin adagolására térünk át. Az állapot rendeződését követően az anyagcsere-státuszhoz igazodóan a kezelést revideáltuk

**3. táblázat.** A COV részlegeken kezelt cukorbetegék felvételkor, illetve távozáskor alkalmazott antidiabetikus terápiája, ismert kísérőbetegségei, halálzási adatok, közvetlen halálokok

Antidiabetikus kezelés formája a felvételkor	n	Ismert krónikus szövődmény, társbetegség	Antidiabetikus kezelés formája a távozáskor	Meghalt	Halállokként szereplő (társ)betegségek	
Életmódkezelés	11	CKD: 4 ISZB: 3 ASU: 1 DP: 1 Hypertonia: 6 Bronch. chr.: 1	Életmódkezelés: 9	2	Pneumonia (1) NSTEMI Septicaemia Sokszervi elégtelenség M. Crohn	
Tablettás kezelés	MET	3	ISZB: 3 CKD: 2 Hypertonia: 3 Npl. orbit.: 1 Npl. coli: 1	MET: 2	1	Pneumonia ISZB Npl. coli
	SU	6	ISZB: 2 DCM: 1 ASU: 2 Hypertonia: 2	SU: 5 Napszakos inzulinadás: 1	0	
	SU + DPP-4-i	1	Npl. ovarii ASU Gangr. pedis	Napszakos inzulinadás: 1	0	
	DPP-4-i	3	ISZB: 1 ASU: 1 Hypertonia: 2 CKD: 1	DPP-4-i: 1	2	ISZB Pneumonia (1) Urosepsis (1)
	BOT kezelés	4	ISZB: 1 ASU: 1 Npl. recti: 1 CKD: 2 Hypertonia: 1	BOT: 1 Humán bázisinzulin: 1	2	Npl. recti Pneumonia (1) Urosepsis (1)
	Napszakos inzulinterápia	8	ISZB: 3 ASU: 1 CKD: 4 Hypertonia: 5	Napszakos inzulinadás: 3	5	Pneumonia (3) ISZB HF HIV-fertőzés Npl. prostatae Sokszervi elégtelenség
<b>Összesen</b>	<b>36</b>		<b>24</b>	<b>12</b>		

ASU: érszűkület; CKD: krónikus vesebetegség (chronic kidney disease); DP: diabeteses polyneuropathia; ISZB: ischaemiás szívbetegség; HF: szívelégtelenség; HIV: HIV-fertőzés. BOT: bázisinzulinnal kiegészített orális antidiabetikus kezelés; MET: metformin; SU: szulfanilurea; DPP-4-i: dipeptidil-peptidáz-4-gátló

a hatályos kezelési irányelveknek megfelelően. Az antidiabetikus kezelést a rendszeresen, részben point of care eszközzel, részben laboratóriumban mért vércukorszintekhez igazítottuk.

Lélegeztetésre 4 beteg szorult (2-2 a diabetese, illetve a nem cukorbeteg csoportjában), ami minden esetben invazív módon, intratrachealis intubatio formájában történt. A lélegeztetett betegek emelt parciális nyomású oxigént tartalmazó levegőt alkalmaztunk. Pneumonia, egyéb légúti fertőzés fennállásakor a kielégítő spontán légzésű személyeknek orron át adtunk oxigént.

Tünetekkel rendelkező, SARS-CoV-2-pozitív személyek esetében – a hatályos útmutatásokat követve – oseltamivir-monoterápiát, pneumonia esetén azythromycin-hydroxychloroquin kombinációt alkalmaztunk tíz napon át. Emellett folytattuk vagy kiegészítettük az egyéb krónikus megbetegedésekre alkalmazott addigi kezelést. Plazmaterápiára kórházunkban nem került sor. Intenzív ellátást igénylő esetekben a feltételezett bakteriális felülfertőződés kivédése céljából széles spektrumú antibiotikumot adtunk addig, amíg a mikrobiológiai eredmények függvényében célzott terápia

alkalmazására nem kerülhetett sor. Leggyakrabban carbapenemet kezdtünk, esetenként más antibiotikumokkal – ha a veseműködés megengedte, amikacinnal – kombinációban.

A vizsgált jellemzőket (életkor, felvételi vércukor-, szérum kreatinin-szint) átlag $\pm$ SD értékben, valamint a szélső értékek feltüntetésével adtuk meg. Az eGFR esetében az értékek egy részének >90 volta folytán nem átlagot, hanem medián értéket adtunk meg. Páros számú minta esetén a két középső értéket tüntettük fel. Statisztikai elemzést folyamatos változók esetében nem-egyenlő szórási négyzeteket feltételező kétmintás t-próbával, két-szélű p-számítással; nem parametrikus változóknál Mann-Whitney U teszttel végeztünk. Két kimeneti lehetőség esetén a csoportokat *Yates* szerinti  $\chi^2$ -próbával vetettük össze. Szignifikáns különbségként a legalább  $p < 0,05$  értéket tekintettük. A statisztikai számítás a *socscistatistics.com*. programmal történt, *Lengyel Zoltán dr.* végezte.

A retrospektív adatgyűjtést kórházunk Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának (IKEB) bejelentettük, amely a beavatkozással nem járó feldolgozást tudomásul vette.

**4. táblázat.** A COVID-19-járvány országokénti (az Egyesült Királyság és a legnagyobb EU-tagállamok, a Lengyelországgal kiegészített közép-európai régió és a hazánkkal szomszédos országok) esetszáma és halálozása, valamint az adatok 14 napos kumulatív incidenciája alapján 100 000 lakosra vetítve a 2020. július 23-i adatok alapján (forrás: European Center for Disease Prevention and Control: COVID-19 situation for the EU/EEA and the UK [<https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea>] és Cabinet of Ministers of Ukraine: COVID-19 pandemic in Ukraine [<https://covid19.gov.ua/en/>])

Ország	Összes eset	Eset/százezer fő	Halálozás	Halál/százezer fő
Egyesült Királyság	295 817	14,1	45 422	1,5
Spanyolország	266 194	29,1	28 424	0,1
Olaszország	244 752	4,6	35 073	0,3
Németország	202 799	6,6	9 095	0,1
Franciaország	177 338	12,7	30 165	0,3
Lengyelország	48 896	43,6	1 697	0,7
Csehország	14 324	15,4	360	0,1
Szlovákia	2 021	4,7	28	0,0
Ausztria	19 679	14,3	710	0,8
Románia	39 133	49,0	2 074	1,4
Szlovénia	2 021	4,7	115	0,0
Horvátország	4 422	28,2	122	0,2
Magyarország	4 366	1,6	596	0,1
Ukrajna	61 851		1 551	
Szerbia	12 031		499	

### Megállapítások

A COV részlegeken kezelték túlnyomó többsége magas életkorú volt (az életkort minden esetben a naptári évre vonatkoztatva vettük figyelembe). A D (diabeteses) csoport átlagos életkora magasabb volt ( $p=0,008$ ) az ND (nem cukorbeteg) csoportnál (1. táblázat). A nem cukorbetegek között 69 fő (az ND csoportra vetítve 62,72, a teljes csoportra vonatkozóan 47,26%), a cukorbetegből 30 személy (a teljes csoportra vetítve 20,54, a diabetesesek 83,33%-a) volt 65 év fölötti. Figyelmet érdemel, hogy a pozitív PCR-tesztel rendelkezők közel negyedének (24,66%-nak) volt diabeteese!

Az ND csoport elvesztett betegei közül 31 (a teljes csoportra vetítve 28,18, az elhunytak 88,57%-a), a diabeteses csoportban 11 személy (a cukorbetegek 30,55, az elhunytak 91,66%-a) volt 65 év fölötti! Mind a D, mind az ND csoportban az elvesztett cukorbeteg átlagos életkora magasabb volt a fertőzést sikeresen átvészelőknél (D csoport:  $81,1\pm 7,0$  vs.  $74,4\pm 8,9$  év,  $p=0,03$ , ND csoport:  $82,2\pm 10,7$  vs.  $62,4\pm 18,3$ ,  $p=0,0002$ ). Betegeinknek az átlagnépességnél jóval magasabb átlagos életkora és életkori megoszlása magyarázhatja az országos átlaghoz képest nagyobb halálási arányt (4. táblázat).

A D és ND csoport elvesztett betegeinek egymáshoz viszonyított átlagos életkora érdemben nem különbözött egymástól. Ugyanezt találtuk az intenzív ellátást igénylők esetében is. Bár a halálozás százalékos aránya a D csoportban valamivel magasabb volt az ND csoportnál (33,33 vs. 31,81%), a különbség statisztikai ereje nem volt igazolható ( $\chi^2$ -teszt esetén  $p=0,29$ , Mann-Whitney-teszttel  $p=0,89$ ).

A diabetes ismert tartamára vonatkozóan csak anamnesztikus adatok álltak rendelkezésre, minden esetben  $>5$  év volt, 6–20 év között változott. A cukorbetegek közül 12 személyt veszítettünk el. Közülük felvételükkor ketten csak életmódkezelés alatt álltak, hárman orális vércukorcsökkentő, ketten BOT kezelésben részesültek, míg öten napszakos inzulinadagolást folytattak (3. táblázat).

A testsúly rögzítésére – a sürgősségi ellátás előtérben állása folytán – nem minden esetben került sor, a tápláltsági állapot – testtömegindexben kifejezett – számszerű megadásától ezért el kellett

tekintenünk. Betegeink többsége közel normális tápláltságú volt, sem alultápláltság, sem jelentős súlytöbblet nem fordult elő.

A felvételi átlagos vércukorszint és a betegség kimenetele tekintetében nem találtunk szignifikáns összefüggést. Nem volt érdemi különbség az elvesztett, illetve gyógyult betegek első mért vércukorértékeiben sem (ND csoport:  $5,6\pm 1,9$  vs.  $6,5\pm 7,1$ ,  $p=0,35$ ; D csoport:  $13,3\pm 7,6$  vs.  $15,4\pm 19,7$ ,  $p=0,85$ ).

Hyperglykaemiás anyagsere-kisiklás (ketoacidózis) egy, acidózissal nem kísért jelentős hyperglykaemia további egy, felvételi – változó mértékű, de tudatzavart nem okozó – hypoglykaemia négy esetben fordult elő. A ketoacidózissal felvett beteget elvesztettük, az extrém hyperglykaemiával (vércukor  $44,1$ , majd  $37,1$  mmol/l) beutalt személy állapota azonban sikeresen rendezhető volt.

A diabeteses és a nem cukorbeteg személyek felvételkor rögzített szérumkreatinin-értékeinek átlaga érdemben nem különbözött egymástól ( $100,9\pm 50,5$  vs.  $92,6\pm 46,9$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,39$ ). Az intenzív kezelést igénylő, illetve elvesztett betegek szérumkreatinin-értékeinek átlaga az ND csoportban nem különbözött érdemben a csoport egészétől, a D csoportban azonban szignifikánsan magasabb volt ( $p<0,01$ ) mind a gyógyult betegekéhez, mind a csoport egészéhez képest (2. táblázat).

A betegeket a felvételkor számított eGFR-érték alapján, az irodalmi ajánlásokat követve, öt csoportba (CKD 1–5) osztottuk (CKD-1:  $\geq 90$ , CKD-2: 60–89, CKD-3: 30–59, CKD-4: 15–29, CKD-5:  $<15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).<sup>8</sup> (A CKD-3 csoportban 3a, illetve 3b szerinti osztást nem alkalmaztunk.) A D csoportban a megoszlás 6 (16,6%), 12 (33,3%), 14 (38,8%), 3 (8,3%), illetve 1 (2,7%) volt. Az ND csoportban a megoszlás 38 (34,5%), 36 (32,7%), 28 (25,4%), 6 (5,4%), illetve 2 (1,8%) volt. A megoszlás arányának két csoporton belüli különbsége határértéken volt, statisztikai erő azonban nem volt igazolható ( $p=0,051$ ). A  $\leq 60$ -as értékkel rendelkezők aránya a D csoportban magasabb volt az ND csoport betegeivel szemben (49,8 vs. 31,6%). Adataink megerősítik, hogy a vesefunkció a koronavírus-fertőzés prognózisát jelentősen befolyásoló tényező. (Hasonló összevetés a felső értéktartomány már említett  $>90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> voltából adódóan az eGFR esetében nem volt lehetséges. Az elvesztett betegek

esetében azonban mind a D, mind az ND csoportban a sikeresen kezelt betegekénél lényegesen alacsonyabb átlagos értéket találtunk.)

A SARS-CoV-2-fertőzöttek között összesen 67 (a nem diabéteses csoportban 52, a cukorbetegek között 15) betegnél észleltünk radiológiailag is megerősített pneumóniát (a csoportok közötti különbség nem szignifikáns mértékű,  $p=0,62$ ), az érintett ND, illetve D csoportú betegek életkora nem különbözött egymástól ( $p=0,63$ ). Egyéb heveny légúti gyulladás 14 (8, illetve 6), krónikus obstruktív tüdőbetegség exacerbációja 4 esetben volt megállapítható. Négy-négy személy esetében állt fenn malignus alapterület, uroinfekciót 5 (3, illetve 2) esetben találtunk. Mellettük több esetben súlyos obliteráló érszűkület, ischaemiás szívbetegség, hypertonia, szívelégtelenség, a mnesztikus funkciók károsodását okozó érlemezésedés kísérte a fertőzést.

### Megbeszélés

Irodalmi adatokból ismert, hogy a cukorbeteg és a magasabb életkorú személyek – más-más okból – a koronavírus-fertőzés tekintetében fokozottan veszélyeztetettek közé tartoznak. Ennek magyarázatához, a háttérben álló okok megértéséhez át kell tekintenünk a SARS-CoV-2 szerkezetbeli sorát, a fertőzés kialakulásának mechanizmusát.

A fertőzés légúti közvetítéssel alakul ki. A szervezetbe jutó vírus a külső burkán elhelyezkedő tüskefehérjével kapcsolódik az angiotenzinkonvertáló enzim-2-höz (ACE-2). A komplex sejtbe jutását egy speciális enzim, a transzmembrán szerin proteáz-2 (TMPRSS2) segíti. A vírus sejtbe jutása kettős következménnyel jár. Egyfelől, a kapcsolódást követően degradálódik az – élettani feladata szerint az angiotenzin-2 (AT-2)-t hasító – ACE-2, egyidejűleg csökken expressziója is. Így emelkedik a szérum AT-2-szintje, ami egy további enzim, a dezintegrin és metalloproteáz (ADAM)-17 közvetítésével fokozza gyulladáscsökkentő citokinek (tumor necrosis faktor [TNF]-alfa, szolubilizáló interleukin [sIL]-6, IL-1, -12, interferon [INF]-gamma) termelődését. Fokozódik a gyulladáscsökkentő citokinek (transzformáló növekedési faktor-béta, IL-10) képződése is. Másfelől, a sejtbe jutott vírus ún. mintafelismerő receptorokon (pattern recognition receptorok: PPRs) keresztül aktiválja az NF- $\kappa$ B rendszert, ami ugyancsak gyulladáscsökkentő kaskád kialakulását eredményezi. Ebben számos tényező (IL-1 $\beta$ ,

inducibilis nitrogén-oxid-szintáz, IL-8 stb.) részvételét igazolták. (A PPR-ek között jelentős a toll-like receptorok [TLR], kiemelten a TLR-4 szerepe.) E reakciósorozat a magyarázata, hogy a SARS-CoV-2-fertőzés súlyos formái kétszakaszosak, amelyek közül az elsőt pneumonia – egy- vagy kétoldali, többnyire göccs megjelenésű, esetenként haemorrhagiás formájú –, a másodikat az előzővel csaknem egyidejűleg induló citokin release szindróma jellemzi (amelynek gyorsan kialakuló és rohamosan progrediáló eseteit az irodalom 'cytokine storm' [citokinvihar] néven említi).<sup>9,10,11,12,13</sup> Az immunválasz kimenetele, citokinvihar kialakulása vagy hiánya a pro- és antiinflammatorikus válasz viszonyának a függvénye.<sup>12,13</sup>

E reakciósorozat eredménye szepszis – ami a legnagyobb esetszámú kínai járvány tapasztalatai szerint a 8.-9. napon alakul ki – és légzéselégtelenség (heveny légzési elégtelenség szindróma). Kínai tapasztalatok szerint a fatális kimenetelű esetekben mindkettő 1-2 nappal később jelenik meg, a kezelés 14.-15. napjától kezdve azonban többszervi, elsősorban szív- és veseelégtelenség, valamint gyakori másodlagos fertőzés figyelhető meg.<sup>13</sup>

Újabb megfigyelés szerint a szérumentotelin-1-tartalom monitorozása jelezheti a SARS-CoV-2-fertőzés magas kockázatát, a keringési szövődmény kialakulásának veszélyét. A megfigyelés értékét korlátozza, hogy egyrészt, az endotelin-1 szintjének mérése nem tartozik a rutin klinikai laboratóriumi diagnosztikához, másrészt, hogy e pillanatban nem eldöntött az a tartomány, amely a fokozott veszélyt (esetleges citokinvihart) jelezheti.<sup>14</sup>

A cukorbeteg COVID-19 iránti veszélyeztetettsége döntő mértékben nem fokozott fogékonyságot, hanem súlyosabb kimenetelt jelent.<sup>14,15,16,17</sup>

Nagy esetszámú feldolgozások szerint a diabétes prevalenciája SARS-CoV-2-fertőzöttek között 8,3–12,9%, a magasabb korcsoportokban az előfordulás emelkedik.<sup>15,17</sup> Az adatokban ugyanakkor nagy a szórás, egy USA-ból származó közlés szerint pl. a prevalencia jóval magasabb. A hospitalizált, intenzív ellátásra szorulóknak között 32, az intenzív kezelést nem igénylők között 24%. Hosszabb a cukorbeteg kórházban tartózkodási ideje és magasabb a mortalitása is.<sup>17</sup> Magasabb gyakoriságról (36,0%) számol be egy olasz tanulmány is, míg egy másik, alacsony esetszámú (n=24) amerikai feldolgozásban az érintettek 58%-a volt cukorbeteg.<sup>18</sup>

Populációs vizsgálatok azt igazolták, hogy a cukorbetegség mindkét fő formája (T1-, illetve T2DM) a kórházon belüli halálozás fokozott kockázatával jár,<sup>19</sup> s hogy ennek a hyperglykaemia

mértéke, illetve a túlsúly független kockázati tényezője (hatékony kontrolljuk a kockázat csökkentését eredményezi).<sup>20</sup>

Az eltérő adatokat a járvány országokénti változó súlyossága és az érintettek etnikai és életkori összetételének különbségei is magyarázhatják. E tekintetben figyelemre méltó az amerikai pandémia különösen aggasztó mérete!

Irodalmi adatok szerint a cukorbetegség körében tapasztalt általában kedvezőtlenebb kimenetel a veleszületett és az adaptív immunrendszer diabetes okozta károsodására, valamint a gyakoribb társbetegségekre – kiemelt jelentőséggel a keringési szövődményekre és a veseműködés beszűkülésére – vezethető vissza.<sup>5,13,15,17</sup>

A veleszületett immunválasz nem cukorbetegétől való eltérései egyaránt érintenek humorális tényezőket (ilyen pl. a komplement C4 szintjének csökkenése, a keringő citokintartalom nyugalmi, illetve stimulusokra bekövetkező módosulása) és celluláris válaszreakciókat (pl. a kemotaxis vagy a fagocitózis csökkenése, a monocita-makrofág átalakulás károsodása).<sup>18,19,20</sup> Bár korábban elsősorban az 1-es típusú cukorbetegség (T1DM) immunológiai eltéréseit vizsgálták, újabb adatok azt támasztják alá, hogy az ott leírt eltérések T2DM-ben is megfigyelhetők,<sup>20,21</sup> sőt egyes elemei már prediabetesben is jelen lehetnek.<sup>22,23,24</sup> A T2DM-mel gyakran társuló túlsúly/elhízás az adipokinválasz további módosulásával jár. Mindezen eltérések eredményeként a SARS-CoV-2-fertőzés kiváltotta citokinválasz cukorbetegben kifejezettebb lehet.

A magasabb életkorúak, konszenzus szerint 65 év felettiek esetében mind a koronavírus iránti fogékonyság, mind a mortalitás nagyobb.<sup>12,25,26,27,28</sup>

A mortalitási kockázat jellemzésére újabban elterjedt a halálozási arány (case fatality rate: CFR) mutató használata. Ez az igazoltan az adott betegségben elhalálozottak és a megerősített összes eset hányadosa, s az értéket a százalékban történő kifejezés kedvéért 100-zal szorozzák.<sup>28,29</sup> A COVID-19-járvány Hubeiből (Kína) származó, 2020. január-februári adatai szerint a CFR értéke a 0–9 éves korcsoportban <0,01, a 10–19 évesek között <0,02, a 40–49 éves csoportban <0,4, az 50–59 évesek között 1,3, 60–69 évesen már 4,8, 70–79 év között 9,8, a ≥80 évesek esetében 18%.<sup>28</sup>

A fokozott fogékonyság<sup>27</sup> részben a légutak ciliaris működésének csökkenésével – és ennek révén

a kórokozó mélyebb légutakba jutásának felgyorsulásával –, részben az immunrendszer károsodásával függ össze.<sup>10,11,25,26</sup> Ez utóbbi – amelyet újabb keletű kifejezéssel immunosenescence néven említ az angol nyelvű irodalom (magyarra ’immunológiai öregedésként’ fordítható) – egyaránt érinti a humorális és a celluláris immunválaszt (pl. a naiv B- és T-sejtek számának csökkenése, a „virtuális” memóriasejtek irányában történő differenciálódás fokozódása stb.).<sup>26</sup> Az immunrendszer károsodása, proinflammatorikus citokinek fokozott képződése áll a magasabb életkorú személyeken kialakuló SARS-CoV-2-fertőzés magasabb mortalitásának hátterében is. Felerősödik ui. a citokinek gyulladást elősegítő helyi, valamint szisztémás hatása (ún. inflame-aging).<sup>12</sup> Gyakoribb a társbetegségek, elsősorban hypertonia, ischaemiás szívbetegség, krónikus légzőszervi betegségek jelenléte. További addicionális tényezőként szerepelhet az alacsonyabb D-vitamin-ellátottság – ez esetben a D-vitamin sejt szabályozó működésének csökkenéséről van szó –, valamint a csökkent nyomelem- – elsősorban cink- – bevitel.<sup>2,12,13,25,27</sup>

Feldolgozásunkban a tünetekkel rendelkező SARS-CoV-2-fertőzöttek közel negyedében volt diabetes igazolható. Az adatgyűjtés természetéből eredően munkánk nem ad választ arra vonatkozóan, hogy a cukorbetegség növelheti-e a fertőzés kockázatát. Kétségtelen, hogy anyagunkban a diabetesesek aránya magasabb az ismert hazai populációs megfigyelésekből származókéénál,<sup>30</sup> figyelembe kell azonban venni, hogy betegeink életkora eltért – magasabb volt – a felnőtt népességi átlagtól, s idősebbek körében a diabetes előfordulása gyakoribb.

A 36 cukorbeteg közül 5 (13,8%), a 110 nem cukorbeteg közül 6 fő (5,4%) esetében került sor intenzív osztályos ellátásra. A százalékos arányban mutatkozó különbség nagy, az alacsony esetszám és a súlyos állapotú betegek egy részének a fertőzéstől független végstádiumú betegsége folytán azonban az összevetés nem reális.

A cukorbetegek közül 12 (33,3%), a nem cukorbetegékből pedig 35 személyt (31,8%) veszítettünk el. A cukorbetegség esetében észlelt valamivel magasabb százalékos arány ellenére a különbség statisztikailag nem erősíthető meg. A tendencia azonban felveti a diabetes kimenetelt kedvezőtlenül befolyásoló természetét. Ebben közrejátszhat,



hogy e csoportban magasabb volt a prognózist rontó kísérőbetegségek – ISZB, hypertonia, atherosclerosis, krónikus vesebetegség – előfordulása (2. táblázat).

Az adatrögzítés hiányossága folytán a testtömeg-index számszerű megadásától el kellett tekintenünk, az intenzív ellátásra szoruló, illetve elvesztett cukorbeteg esetében jelentős túlsúly nem volt igazolható, így ez nem magyarázza a nem cukorbetegkéhez képest mutatkozó jelentős különbséget. Hyperglykaemiás anyagcsere-kisiklás két esetben fordult elő, az egyik betegen ketoacidózissal kíséretben. Ez utóbbi betegünket elvesztettük, a másik esetben az anyagcsere-állapot intenzív inzulinkezeléssel rövid idő alatt rendezhető volt.

A felvételnél alkalmazott orális antidiabetikus kezelést minden esetben módosítottuk, ha azt a fellépett akut kísérőbetegségek és/vagy a betegek anyagcsere-állapota indokolta. A módosítás minden esetben napszakos inzulinadagolás bevezetését jelentette. A fertőzés és szövödményei rendeződését követően az antidiabetikus terápiát revideáltuk. A felvételükön inzulint is kapó személyek inzulinkezelése hazabocsátásuk idején is megmaradt.

Irodalmi áttekintések a metforminnal és az SGLT-2-gátló készítményekkel való óvatosságot ajánlják, s hangsúlyozzák, hogy a GLP-1-receptoragonisták (RA-k) koronavírus-fertőzésben való alkalmazhatóságáról elegendő tapasztalat még nem áll rendelkezésre.<sup>7,15,18</sup> Betegünk között SGLT-2-gátló, illetve GLP-1-RA kezelést folytató személy nem volt.

A vírusfertőzés kezelésére az ajánlásokat követve oseltamivirt vagy hydroxychloroquint alkalmaztunk. Széles spektrumú, kombinált antibiotikus kezelést a társinfekciók megelőzésére az intenzív terápiás részlegen indítottunk. A hydroxychloroquint kapókon rendszeres EKG-monitorozás történt, QT-megnyúlást egy esetben észleltünk. Ritmuszavar nem követte, más terápiára tértünk át.

Újabb, előzetes megfigyelés szerint az ebola kezelésében sikeresnek bizonyuló remdesivir hatékonyabb a SARS-CoV-2-fertőzésben, mint az elsődlegesen maláriaellenes szerként ismert hydroxychloroquin.<sup>31</sup> A végleges állásfoglaláshoz meg kell várni a jelenleg folyó multicentrikus vizsgálat lezárását.

Adataink közreadása ismereteink szerint a cukorbeteg SARS-CoV-2-fertőzésével kapcsolatos

első hazai elemzést jelenti. Fontosnak tartjuk a saját tapasztalatok közreadását, de fel kell hívnunk a figyelmet arra, hogy megfigyeléseinket néhány tényező korlátozza.

Közülük a legfontosabb, hogy munkánk nem volt előre eltervezett, a klinikai ellátás során keletkezett adatok retrospektív feldolgozásán alapul. Egyes laboratóriumi mutatók – pl. az abszolút lymphocytaszám, a C-reaktív protein tartalom – kimenetelt potenciálisan befolyásoló voltával kapcsolatos közlések adatgyűjtésünk befejeződését követően láttak napvilágot, e részleteket ezért magunk nem vizsgáltuk. Az ellátásban részt vevők köre folyamatosan változott, ez magyarázza egyes adatok rögzítésének esetenkénti elmaradását. További korlátozó tényező, hogy koronavírusal fertőződött betegek életkori megoszlása eltolódott a felső korcsoportok felé, aminek döntő oka időotthonok lakóinak egyszerűen történő beutalása volt.

Feldolgozásunkban a vércukorszint, a glykaemiás állapot prognózist befolyásoló szerepe nem volt reálisan megítélhető. Részben, mert a felvételi vércukorszint vegyesen volt éhomi, illetve étkezés utáni minta, részben, mert betegek életkorából adódóan nem volt szükség „szoros” anyagcserekontroll elérésére. A napszakos vércukorértékek meghatározása változó számú mintából, point of care módszerre történt, éppen ezért az átlagos vércukorszint szerepeltetésétől eltekintettünk. A felvételi vércukorszint és a betegség kimenetele között nem találtunk összefüggést.

Cukorbetegünk magasabb életkora magyarázza azt is, hogy nagy részük anyagcsere-állapota rendszeres szakellátói ellenőrzés nélkül, életmódkezeléssel, illetve orális vércukorcsökkentők adásával is elfogadható volt. A többségében alapellátásban történő ellenőrzésre vezethető vissza, hogy a tablettás készítmények között nagyobb arányban került sor szulfanilurea-csoportú szer alkalmazására.

Fel kell hívnunk a figyelmet arra is, hogy hazánkban – és néhány szomszédos országban – a fertőzötték száma és halálozása egészében kedvezőbben alakult más európai és tengerentúli országokéhoz képest (4. táblázat).

A lehetséges magyarázatok részletezése meghaladja munkánk kereteit. Megemlítjük azonban, hogy a kedvezőbb kimenetelben több tényező együttes hatása valószínűsíthető. Így a rendszeres védőoltások – amelyek elősegíthetik

az immunrendszer fokozott reakciókészségét –, az idejében meghozott és a mindenkori járványügyi helyzethez igazodó prevenció intézkedések – a határok lezárása, a lakosság mozgásának korlátozása, a maszkviselés elrendelése, a nagy létszámú rendezvények beszüntetése, illetve korlátozása, a folyamatos tárgyyszerű tájékoztatás, karanténosztályok létesítése –, valamint a hatékony kórházi ellátás. A védőoltások között kiemelt figyelem kíséri a BCG vakcináció esetleges védőhatását, ezzel kapcsolatos multicentrikus nemzetközi és hazai vizsgálat jelenleg folyamatban van.

A diabetes valós veszélyeztető hatásáról nagyobb esetszámú megfigyelés adhat reális képet. Mindazonáltal nem lehet eléggé hangsúlyozni a speciálisan cukorbetegség körében alkalmazható preventív intézkedések kimenetelt befolyásoló hatását. A rendszeres anyagcserekontrollt, a lehetőség szerinti optimális anyagcsere-állapot hosszú távú fenntartását, társ kockázati tényezők célzott keresését és hatékony kezelését, a megfelelő betegdukációt az érintett személy minél jobb együttműködésének elnyerése érdekében.<sup>6</sup> Ha a fertőzés fellépett, kiemelt figyelmet kell fordítani a veseműködés rendezésére és a keringési rendszer

állapotának monitorozására. Romló anyagcsere-állapot esetén inzulinadagolás elkezdése szükséges, bevezetésével nem szabad késlekedni. A fertőzés szanálódását követően az antidiabetikus kezelés felülvizsgálata kívánatos, szükség szerint deeszkálációs lépésekkel.

### Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki a kórházunk COV részlegeit vezető főorvosoknak (*dr. Székely György, dr. Kazinczy Rita, dr. Stadler Péter, dr. Istráb Tünde, dr. Nyíry Péter, prof. dr. Kurimay Tamás*), az ellátást szervező és biztosító főnövéreknek, orvosoknak és szakdolgozóknak áldozatos munkájukért. Köszönetünket fejezzük ki feldolgozásunkat segítő hozzáállásukért, a kért adatok rendelkezésünkre bocsátásáért. Köszönjük a higiéniai osztály vezetője, *Rákay Erzsébet* főorvos asszony adatgyűjtésben és interpretációban, *Oláhné Geri Andrea*, a finanszírozási osztály vezetője és *Balogh Ágnes* titkárnő adatgyűjtésben és -feldolgozásban nyújtott segítségét.

### Irodalom

- Jin A, Yan B, Hua W, Feng D, Xu B, Liang L, et al.: Clinical characteristics of patients diagnosed with COVID-19 in Beijing. *Biosafety and Health* 2020. május 12. PMID: PMC7217107 DOI: 10.1016/j.bsheal.2020.05.003
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al.: Presenting characteristics, comorbidities and outcomes among 5700 patients with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; E1-E8. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O: Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system. A review. *JAMA Cardiol* 2020; 5(7): 831-840. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
- Zappala C: Predicting a worse COVID-19 outcome. *AMA* 2020, pp. 1-9. [https://ama.com.au/sites/default/files/AMA\\_PPE\\_Chris\\_Zappala\\_PREDICTING\\_WORSE\\_COVID19\\_OUTCOME.pdf](https://ama.com.au/sites/default/files/AMA_PPE_Chris_Zappala_PREDICTING_WORSE_COVID19_OUTCOME.pdf)
- Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al.: Diabetes is risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; e3319: 1-9. DOI: 10.1002/dmrr.3319
- Zhu L, She Z-G, Cheng X, Qin J-J, Zhang X-J, Cai J, et al.: Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020; 31: 1-10. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021
- Winkler G, Schandl L, Nyulasi T: A COVID-19 fertőzés diabetológiai vonatkozásai. *Diabetologia Hungarica* 2020; 28(2): 77-83. DOI: 10.24121/dh.2020.7
- Vaidya SR, Aeddula NR: Chronic renal failure. *STATPearls*, 2020. június. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>
- Hirano T, Murakami M: COVID-19: A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity* 2020; 52(5): 731-733. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.04.003
- Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q: Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Intern J Antimicrob Agents* 2020; 22: 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
- Ye Q, Wang B, Mao J: The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. *J Infect* 2020; 80: 607-613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
- Meftahi GH, Jangravi Z, Sahraei H, Bahari Z: The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of „inflammation-aging“. *Inflammation Research* 2020; 69: 825-839. DOI: 10.1007/s00011-020-01372-8
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Shadi Farhangrazi S, Moein Moghimi S: Elevated circulating endothelin-1 as a potential biomarker for high risk COVID-19 severity. *Precis Nanome* 2020; 3(3): 6. DOI: 10.33218/001c.13525
- Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC: COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. *Diab Res Clin Pract* 2020; 162: 108142. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108142
- CDC-COVID-19 Response Team: Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 – United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(13): 382-386. DOI: 10.15585/mmwr.mm6913e2

17. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al.: Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diab Sci Technol* 2020; 14(4): 813-821. DOI: 10.1177/1932296820924469
18. Kumar Singh A, Gupta R, Ghosh A, Misra A: Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(4): 303-310. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.004
19. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al.: Type 1 and Type 2 diabetes and COVID-19 related mortality in England: a whole population study. NHS, UK, 19. May, 2020. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2
20. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al.: Type 1 and Type 2 diabetes and COVID-19 realated mortality in England: a cohort study in people with diabetes. NHS, UK, 19. May, 2020. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0
21. Geerlings SE, Hoepelman AIM: Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26: 259-265. DOI: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x
22. Cole SA, Laviada-Molina HA, Serres-Perales JM, Rodriguez-Ayala E, Bastarrachea RA: The COVID-19 pandemic during the time of the diabetes pandemic: likely fraternal twins? *Pathogens* 2020; 9: 389. DOI: 10.3390/pathogens9050389
23. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R: Type 2 diabetes and its impact on the immune system. *Curr Diab Rev* 2020; 16: 442-449. DOI: 10.2174/1573399815666191024085838
24. Grossmann V, Schmitt VH, Zeller T, Panova-Noeva M, Schultz A, Laubert-Reh D, et al.: Profile of the immune and inflammatory response in individuals with prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(7): 1256-1364. DOI: 10.2337/dc14-3008
25. Perrotta F, Corbi G, Mazzeo G, Boccia M, Aronne L, D'Argano V, et al.: COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32(8):1599-1608. DOI: 10.1007/s40520-020-01631-y
26. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB: Immunosenescence and human vaccine immune response. *Immun Aging* 2019; 16: 25. DOI: 10.1186/s12979-019-0164-9.
27. Li H, Wang S, Zhang F, Bao W, Li Y, Liu L, et al.: Age-dependent risks of incidence and mortality of COVID-19 in Hubei province and other parts of China. *Front Med* 2020 Apr 30. DOI: 10.3389/fmed.2020.00190
28. Oke J, Heneghan C: Global Covid-19 case fatality rates. The Oxford COVID-19 Evidence Service. <https://www.cebm.net/covid-19/global-covid-19-case-fatality-rates>
29. Qi R, Ye C, Qin X-r, Yu X-j: Case Fatality Rate of novel coronavirus disease in China. *BMJ Yale MedRxiv* 2020 [online ahead of print]. DOI: 10.1101/2020.02.26.20028076
30. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismzéséről, a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk.: Jermendy Gy, írta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Lengyel Cs, Várkonyi T, Winkler G, Wittmann I). *Diabetologia Hungarica* 2020; 28(3): 119-204. DOI: 10.24121/dh.2020.14
31. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingmann BS, Kalil AC, et al.: Rem-desivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report. *Nes Engl J Med* 2020 May 22. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764