

Potentiellt orsakssamband mellan sars-cov-2 och diabetes

Covid-19-pandemin har kommit att dominera hälso- och sjukvården och konsumera dess resurser globalt det senaste året. Även om huvudproblematiken kring covid-19 med all rätt är centrerad kring allvarliga respiratoriska aspekter har också metabola konsekvenser av virusen kommit att utkristalliseras.

Baserat på kliniska iakttagelser under det gångna året stod det mycket tidigt klart att patienter med diabetes, framför allt typ 2-diabetes men även typ 1-diabetes, var kraftigt överrepresenterade bland personer med slutenvårdskrävande covid-19, särskilt dem med intensivvårdsbehov [1]. En fråga som därmed inställer sig är huruvida sars-cov-2 orsakar diabetes eller om diabetespatienter - särskilt de med samtidig övervikt eller fetma - är mer benägna att utveckla svår covid-19 (liksom andra infektioner), eller om en kombination av båda dessa alternativ förklarar den kraftiga samsjukligheten.

I Figur 1 illustreras potentiella mekanismer varigenom infektion med sars-cov-2 på olika sätt kan rubba glukoshomeostasen.

Syftet med denna kommentar är att utifrån framför allt ett empiriskt kliniskt perspektiv resonera kring dessa aspekter och att stimulera till ökad vaksamhet och medvetenhet kring metabola konsekvenser av covid-19. Då pandemin är mycket färsk finns ännu inte mycket evidensbaserat underlag för konklusiva



Åke Sjöholm, professor, överläkare, sektionen för diabetologi och endokrinologi, VO internmedicin, Gävle sjukhus; Centrum för forskning och utveckling, Uppsala universitet/Region Gävleborg; Högskolan i Gävle
 ● ake.sjoholm@regiongavleborg.se

slutsatser beträffande kausalsamband. En snabbtitt på www.clinicaltrials.gov med söktermerna covid-19+diabetes ger dock, föga förvånande, vid handen att massiva forskningsinsatser initierats för att adressera orsakerna till den opropor­tionerliga samvariationen mellan covid-19 och diabetes och de bakomliggande mekanismerna. Upprinnelsen till en hypotes­bildning inom medicinsk forskning är inte sällan, som i detta fall, kliniska iakttagelser av atypiska mönster i sjukdomsbild eller sjukdomsförlopp, och detta utgör basen för

nedanstående resonemang.

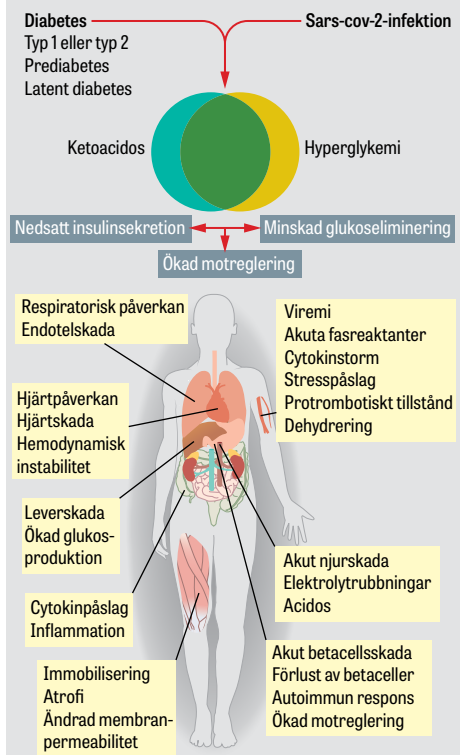
Covid-19 och störd glukoshomeostas

Typ 1-diabetes. Trots att vi under 2021 firar 100-årsjubileum av upptäckten av insulin måste samtidigt konstateras att vi egentligen inte alls har någon tydlig bild av varför människor drabbas av typ 1-diabetes, och mekanismerna för sjukdomens innersta väsen har förblivit oklara. Lovande resultat från djurmodeller har visat sig påfallande svåra att överföra till humanpatologin och även den sedan länge förhärskande dogmen om typ 1-diabetes som en T-cellsmedierad autoimmun sjukdom har allt mer kommit att sättas i fråga [2].

Så länge jag kan minnas har olika virusinfektioner diskuterats som en etiologisk faktor vid typ 1-diabetes, bland annat baserat på säsongsvariabilitet i incidensen och djurexperimentella fynd, men detta är och förblir hypoteser som ännu inte låtit sig ledas i bevis [3].

Enligt egna och andras [1] erfarenheter under det gångna året har inte bara ett påfallande stort antal patienter med nydebuterad typ 1-diabetes också visat sig vara covid-19-positiva, utan osedvanligt många av dem har även debuterat med synnerligen grav ketoacidosis med svåra rubbningar i syra-basstatus (pH-värden omkring 6,7). Återigen med reservationen att denna kliniska observation inte är vetenskapligt underbyggd med statistik, bjuder sig frågan: Vad beror detta på? Slump? Ökad medvetenhet om covid-19? Eller kan det rent av finnas ett kausalsamband, det vill säga kan sars-cov-2 orsaka typ 1-diabetes, såsom föreslagits i bland annat fallrappor-

FIGUR 1. Möjliga samband mellan covid-19 och rubbad glukoshomeostas



► Figuren avser att illustrera de potentiella sambanden mellan infektion med sars-cov-2 och olika störningar i glukoshomeostasen (typ 1-diabetes, typ 2-diabetes, prediabetes och utveckling av tidigare latent diabetes). Mekanismerna för dessa metabola avvikelser innefattar nedsatt glukos användning samt minskad insulinsekretion eller ökad motreglering, det vill säga ökad sekretion av hormoner (till exempel glukagon) som motverkar effekterna av insulin. Underlag från [1] med tillstånd från Springer Nature.

ter [4-7]? Om det sistnämnda är fallet, skulle en ökad incidens av typ 1-diabetes kunna skönjas kommande år.

Covid-19 karaktäriseras av en mycket kraftig proinflammatorisk reaktion, bland annat innefattande så kallad cytokinstorm. Sedan många år, baserat huvudsakligen på studier in vitro, har det inom diabetologin debatterats huruvida vissa cytokiner utsöndrade av makrofager (som IL-1, IL-6 och TNF-alfa) har en patogentisk roll vid typ 1-diabetes genom funktionell hämning och destruktion av betacellerna [8]. I kliniska prövningar har man dock inte noterat någon sjukdomsmodi-

HUVUDBUDSKAP

- Metabola konsekvenser av covid-19 har kommit att utkristalliseras med en övntad stor proportion av diabetes av olika slag hos patienter med svår covid-19.
- Cytokinstormen orsakad av infektionen, störningar i pankreas mikrocirkulation och kanske även viruset per se kan tänkas leda till störningar i glukoshomeostasen.
- Här diskuteras om och i så fall hur sars-cov-2 kan orsaka olika typer av diabetes.
- Det är för tidigt att utvärdera duration och reversibilitet av sars-cov-2-infektionens diabetogena effekter.

fierande effekt av till exempel neutraliserande antikroppar mot IL-1 eller IL-1-receptorantagonister hos patienter med nydebuterad typ 1-diabetes [9]. Det skulle dock vara intressant att studera om sådan intervention kan bromsa utvecklingen av typ 1-diabetes vid samtidig covid-19 med dess cytokinstorm. I skrivande stund (februari 2021) finns dock inga sådana studier anmälda till clinicaltrials.gov. Blockad av andra cytokiner än IL-1 skulle också vara intressant att studera i detta sammanhang. Även om cytokiner per se kanske inte har någon patogenetisk betydelse vid human typ 1-diabetes så kan konsekvenserna av cytokinstormen vid covid-19, till exempel kraftig proinflammatorisk reaktion med åtföljande insulinresistens, vara relevanta för utvecklingen av typ 1-diabetes. Nyare studier har visat att just sådana faktorer kan aggraveras den betacellsdysfunktion som karaktäriserar tidiga faser av typ 1-diabetes och därmed tänkas påskynda utbrottet av manifest typ 1-diabetes [10].

Det är också möjligt att sars-cov-2 kan utöva direkt cytolytiska effekter på betacellerna med snabb insulinbrist som följd, vilket rapporterats för andra virus in vitro [11]. Sars-cov-2 infekterar celler genom att binda till ACE-2 (angiotensinkonvertas-2) och TMPRSS2 (transmembranserinproteas 2), som finns rikligt uttryckt i många vävnader inklusive endokrina pankreas [12, 13]. Den nedreglering av ACE-2 som sker i värdcellerna vid sars-cov-2-infektion resulterar i kraftigt förhöjda nivåer av angiotensin-II [14], en potent vasokonstriktor, som i djurmodeller visats strypa blodflödet till de langerhanska öarna och därige-

»I februari publicerades en provokativ studie som visar att sars-cov-2 kan infektera celler i exokrina och endokrina pankreas hos människa ex vivo och in vivo ...«

nom minska insulinsekretionen [15]. Detta, eller trombotisering av endokrina pankreas mikrovaskulatur av viruset, skulle kunna bidra till uppkomsten av nedsatt glukostolerans och diabetes.

I februari publicerades en provokativ studie som visar att sars-cov-2 kan infektera celler i exokrina och endokrina pankreas hos människa ex vivo och in vivo [16]. Humana betaceller uttrycker ACE-2

och TMPRSS2, och sars-cov-2 kan infektera och replikeras i humana langerhanska öar ex vivo. Infektionen är associerad med morfologiska och funktionella förändringar hos betacellerna, inklusive nedsatt glukostimulerad insulinsekretion. I obduktionsmaterial upptäcktes sars-cov-2-nukleokapsidprotein i exokrina pankreas och i celler som uttrycker betacellsmarkören Nkx-6.1. Studien identifierar pankreas som ett mål för human sars-cov-2-infektion och föreslår att betacellsinfektion kan bidra till den överrepresentation av nydebuterad diabetes och urspårad glykemisk kontroll som observerats hos patienter med covid-19.

Typ 2-diabetes. Såväl fetma som typ 2-diabetes är redan före covid-19 förknippade med lågradig inflammation, bland annat i fettvävnad, och denna kan genom olika mekanismer påverka insulinkänsligheten negativt [17]. Cytokinstormen och det hyperinflammatoriska tillståndet vid covid-19 har visats inducera insulinresistens, betacellsdysfunktion och försämrad glukostolerans hos icke-diabetiska patienter, vilket skulle kunna orsaka prediabetes eller manifest diabetes [18, 19]. I vissa fall kan även diabetesketoacidosis eller hyperosmolärt syndrom (eller blandformer av dem) uppkomma. Samma mekanismer kan på goda grunder antas kraftigt försämma den glykemiska kontrollen hos patienter med etablerad diabetes (typ 1- och typ 2-diabetes), med ökad risk för diabetesketoacidosis eller hyperosmolärt syndrom (eller blandformer av dem). Det är ännu för tidigt att bedöma deras duration och reversibilitet, det vill säga huruvida det är en övergående stresshyperglykemi, som inte sällan ses vid andra svåra infektioner, eller utvecklas till en permanent diabetes. Framtida studier får utvisa detta.

Eftersom glukokortikoider besitter kraftfulla antiinflammatoriska egenskaper har man studerat huruvida dessa kan användas terapeutiskt för att bromsa det hyperinflammatoriska tillståndet vid covid-19. I RECOVERY-studien fann man att den syntetiska glukokortikoiden dexametason kunde minska korttidsmortaliteten hos vissa covid-19-patienter, något som nödvändiggjort en omfattande användning av dexametason vid covid-19 [20]. Föga förvånande, då glukokortikoider besitter kraftigt diabetogena egenskaper, stod det snabbt klart att många patienter, både med och utan känd diabetes, snabbt och markant drabbades av försämrad glukostolerans vid behandling med dexametason.

UK National Diabetes Inpatient COVID-19 Response Group har tagit fram riktlinjer för diagnostik och behand-

ling av störningar i glukostoleransen vid covid-19, och man förespråkar starkt en mycket aktiv vaksamhet på utveckling av glukostolerans som snabbt kan progrediera [18, 19].

Slutsatser och framåtblick

Låter sig då frågan huruvida sars-cov-2 kan orsaka diabetes besvaras? Även om den kliniska erfarenheten tyder på en ökning av diabetes under pandemiåret, och flera attraktiva hypoteser som mekanistiskt skulle kunna förklara detta existerar, måste vi invänta kommande analyser av incidens av olika typer av diabetes och i olika åldersgrupper. Hyperglykemins eventuella reversibilitet kommer också att klarna över tid. Den tidigare nämnda studien om sars-cov-2-infektion av pankreasceller [16] kommer att stimulera till fortsatta ansatser att påvisa en etiologisk roll för sars-cov-2 vid human typ 1-diabetes. Forskningsfronten rör sig mycket snabbt i detta mycket unga fält, som ska bli spännande att följa. En utförlig översikt publicerades helt nyligen [21].

Ett internationellt nätverk och en databas för rapportering av nya fall av diabetes hos covid-positiva patienter (CoviDiab Global Live Registry) har etablerats och kommer förhoppningsvis inom en inte alltför avlägsen framtid att konklusivt kunna besvara ovanstående frågeställningar, som uppkommit genom globala kliniska iakttagelser. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Åke Sjöholm har uppburit föreläsnings- och konsultarvoden från Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, MSD, Astra Zeneca, Sanofi och Pfizer.

Citera som: *Läkartidningen. 2021;118:21039*

REFERENSER

1. Accili D. Can COVID-19 cause diabetes? *Nat Metab.* 2021;3(2):123-5.
2. Skog O, Korsgren S, Melhus A, et al. Revisiting the notion of type 1 diabetes being a T-cell-mediated autoimmune disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(2):118-23.
3. Op de Beeck A, Eizirik DL. Viral infections in type 1 diabetes mellitus – why the β cells? *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(5):263-73.
4. Hollstein T, Schulte DM, Schulz J, et al. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report. *Nat Metab.* 2020;2(10):1021-4.
5. Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, et al. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany. *JAMA.* 2020;324(8):801-4.
6. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, et al. New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the UK. *Diabetes Care.* 2020;43(11):e170-1.
7. Seow CJ, Wei Choon Koh A, Lian JX, et al. Non autoimmune type 1B diabetes after mild COVID-19: Report of three cases. *Diabetes Metab Res Rev.* Epub 3 feb 2021. doi: 10.1002/dmrr.3438.
8. Bender C, Rajendran S, von Herrath MG. New insights into the role of autoreactive CD8 T cells and cytokines in human type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11:606434.
9. Moran A, Bundy B, Becker DJ, et al; AIDA Study Group. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet.* 2013;381(9881):1905-15.
10. Redondo MJ, Evans-Molina C, Steck AK, et al. The influence of type 2 diabetes-associated factors on type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1357-64.
11. Stafford JD, Shaheen ZR, Yeo CT, et al. Inhibition of mitochondrial oxidative metabolism attenuates EMCV replication and protects β -cells from virally mediated lysis. *J Biol Chem.* 2020;295(49):16655-64.
12. Fignani D, Licata G, Brusco N, et al. SARS-CoV-2 receptor angiotensin I-converting enzyme type 2 (ACE2) is expressed in human pancreatic β -cells and in the human pancreas microvasculature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:596898.
13. Kusmartseva I, Wu W, Syed F, et al. Expression of SARS-CoV-2 entry factors in the pancreas of normal organ donors and individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020;32(6):1041-51.
14. Cao X, Song LN, Yang JK. ACE2 and energy metabolism: the connection between COVID-19 and chronic metabolic disorders. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(3):535-54.
15. Carlsson PO, Berne C, Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia.* 1998;41(2):127-33.
16. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab.* 2021;3(2):149-65.
17. Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab.* 2012;15(5):635-45.
18. Rayman G, Lumb A, Kennon B, et al. New guidance on managing inpatient hyperglycaemia during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med.* 2020;37(7):1210-3.
19. Rayman G, Lumb A, Kennon B, et al. Guidance on the management of diabetic ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic. *Diabet Med.* 2020 Jul;37(7):1214-1216.
20. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
21. Drucker DJ. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. *Cell Metab.* 2021;S1550-4131(21)00016-4.