

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И COVID-19. ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМНОГО ВЛИЯНИЯ ДВУХ ПАНДЕМИЙ

**КОВАЛЕНКО ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7236-7341; канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(952)813-17-96, e-mail: julendo@mail.ru

**ИВАНОВА ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-5302-3802; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(988)242-13-90, e-mail: endocrinkgmu@mail.ru

**КОРОЛЬ ИННА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-3909-9007; канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(918)414-44-19, e-mail: innakorol1@mail.ru

**БИЖЕВА ТАМИЛА ВЯЧЕСЛАВОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-3098-8350; ординатор второго года обучения кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(964)937-71-13, e-mail: tamila.bechmukova@mail.ru

**Реферат. Введение.** Возникшая в конце 2019 г. в Китае пандемия COVID-19 по-прежнему остается глобальной проблемой здравоохранения. Растущая заболеваемость сахарным диабетом делает необходимой оценку взаимного влияния этих двух заболеваний на прогноз пациентов. **Цель исследования** – провести обзор актуальной информации о влиянии вируса SARS-CoV-2 на течение сахарного диабета и смертность, рассмотреть вероятность развития впервые выявленного сахарного диабета у пациентов, перенесших COVID-19, проанализировать возможности сахароснижающей терапии в лечении сахарного диабета на фоне COVID-19. **Материал и методы.** Проведен поиск литературных источников в базе данных PubMed по ключевым словам: COVID-19, SARS-CoV-2 и сахарный диабет. В анализ включались обзоры литературы, метаанализы, систематические обзоры, клинические исследования. **Результаты и их обсуждение.** После просмотра около 9000 источников литературы были проанализированы 295 наиболее значимых публикаций, 60 из которых вошли в данную работу. Плохо контролируемый сахарный диабет, по-видимому, независимо связан с тяжестью течения COVID-19 и высоким риском смерти. Пациенты с тяжелым течением COVID-19 на фоне сахарного диабета более подвержены разрушительному влиянию «цитокинового шторма». На фоне присоединения к сахарному диабету инфекции SARS-CoV-2 возникает декомпенсация заболевания с гипергликемией, трудно поддающейся коррекции даже с помощью инсулинотерапии. Вирус SARS-CoV-2 обладает способностью связываться с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, которые экспрессируются в  $\beta$ -клетках, что может привести к быстрому ухудшению метаболизма с развитием диабетического кетоацидоза или гипергликемического гиперосмолярного синдрома. Существует гипотеза о потенциальной связи между инфекцией SARS-CoV-2 и развитием впервые выявленного сахарного диабета посредством прямого влияния вируса на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы. Прием некоторых сахароснижающих препаратов может быть продолжен при заражении вирусом SARS-CoV-2 с положительным эффектом. **Выводы.** Необходимы дополнительные исследования для определения роли вируса SARS-CoV-2 в развитии острых осложнений и манифестации сахарного диабета. Возможности современной сахароснижающей терапии диабета при COVID-19 в целом оцениваются позитивно и требуют дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, сахарный диабет, гипергликемия, сахароснижающие препараты.

**Для ссылки:** Сахарный диабет и COVID-19. Особенности взаимного влияния двух пандемий / Ю.С. Коваленко, Л.А. Иванова, И.В. Король, Т.В. Бижева // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 4. – С. 58–66. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).58-66.

## DIABETES MELLITUS AND COVID-19. FEATURES OF THE MUTUAL INFLUENCE OF THE TWO PANDEMICS

**KOVALENKO JULIYA S.**, ORCID ID: 0000-0002-7236-7341; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(952)813-17-96, e-mail: julendo@mail.ru

**IVANOVA LIUDMILA A.**, ORCID ID: 0000-0001-5302-3802; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(988)242-13-90, e-mail: endocrinkgmu@mail.ru

**KOROL' INNA V.**, ORCID ID: 0000-0002-3909-9007; C. Med. Sci., associate professor of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(918)414-44-19, e-mail: innakorol1@mail.ru

**BIZHEVA TAMILA V.**, ORCID ID: 0000-0002-3098-8350; second year clinical resident of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(964)937-71-13, e-mail: tamila.bechmukova@mail.ru

**Abstract. Background.** The COVID-19 pandemic that emerged in China in late 2019 continues to be a global public health problem. The growing incidence of diabetes mellitus makes it necessary to assess the mutual impact of these

two diseases on the patient prognosis. **Aim.** The aim of the study was to review the current information about the effect of SARS-CoV-2 virus on the course of diabetes mellitus and mortality, to consider the probability of developing newly diagnosed diabetes mellitus in patients who underwent COVID-19, and to analyze the possibilities of hypoglycemic therapy in the treatment of COVID-19 diabetic disease. **Material and methods.** Literature sources were searched in the PubMed database, using the keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, and diabetes mellitus. The analysis included literature reviews, meta-analyses, systematic reviews, and clinical trials. **Results and discussion.** After reviewing about 9,000 sources of literature, 295 of the most relevant publications were analyzed, 60 of which were included in this paper. Insufficiently controlled diabetes mellitus appears to be independently associated with COVID-19 severity and high risk of death. Patients with severe COVID-19 in the background of diabetes mellitus are more susceptible to the damaging effects of the cytokine storm. Against the background of SARS-CoV-2 infection joining diabetes mellitus, decompensation of the disease with hyperglycemia occurs, which is difficult to correct even with insulin therapy. SARS-CoV-2 virus has the ability to bind to angiotensin-converting enzyme type 2 receptors that are expressed in  $\beta$ -cells, which can lead to rapid metabolic deterioration with the development of diabetic ketoacidosis or hyperglycemic hyperosmolar syndrome. There is a hypothesis of a potential link between SARS-CoV-2 infection and the development of newly diagnosed diabetes through a direct effect of the virus on pancreatic  $\beta$ -cells. Certain blood glucose-lowering drugs can be continued when infected with SARS-CoV-2 with a positive effect. **Conclusions.** More research is needed to determine the role of SARS-CoV-2 virus in the development of acute complications and manifestation of diabetes mellitus. Possibilities of modern hypoglycemic therapy of diabetes in COVID-19 are generally evaluated positively and require further study.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, diabetes mellitus, hyperglycemia, antihyperglycemic agents.

**For reference:** Kovalenko JuS, Ivanova LA, Korol' IV, Bizheva NV. Diabetes mellitus and COVID-19. Features of the mutual effects of the two pandemics. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (4): 58-66.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2021.14(4).58-66.

**В**ведение. В XXI в., в эпоху эпидемии сахарного диабета (СД), человечество столкнулось с новой проблемой, которая приобрела размеры пандемии, – инфекцией SARS-CoV-2. По данным Международной федерации диабета, в 2019 г. СД стал причиной смерти 4,2 млн людей, 463 млн в возрасте от 20 до 79 лет поставлен диагноз СД. Согласно прогнозам к 2045 г. число больных диабетом вырастет до 700 млн [1]. Несмотря на создание вакцин, с высокой эффективностью способных защищать от заражения вирусом SARS-CoV-2, заболеваемость и смертность от COVID-19 остаются высокими. В связи с этим изучение особенностей течения СД на фоне инфекции COVID-19 и оценка взаимного влияния двух заболеваний на прогноз представляют большой интерес.

**Цель исследования** – обзор актуальной информации о влиянии вируса SARS-CoV-2 на течение СД и смертность, оценка вероятности развития впервые выявленного СД у пациентов, перенесших COVID-19, анализ возможностей сахароснижающей терапии в лечении СД на фоне COVID-19.

**Материал и методы.** Проведен поиск литературных источников в базе данных PubMed по ключевым словам: COVID-19, SARS-CoV-2 и diabetes mellitus. В анализ включались обзоры литературы, метаанализы, систематические обзоры, клинические исследования. Был проведен отбор наиболее информативных и актуальных статей. Глубина поиска не ограничивалась, поскольку абсолютное число найденных работ были опубликованы за последние 2 года.

**Результаты и их обсуждение.** После просмотра около 9000 источников литературы были проанализированы 295 наиболее значимых публикаций, 60 из которых вошли в данную работу.

**Краткая характеристика вируса SARS-CoV-2.** SARS-CoV-2 – это вирус, представляющий собой одноцепочечный геном РНК, который заключен в белково-липидный бислой. SARS-CoV-2 на 82% гомологичен человеческому SARS-CoV, кото-

рый вызывает тяжелый острый респираторный синдром [2]. В клетках человека основным рецептором для SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) [3], который широко представлен в альвеолярных клетках легких, сердечных миоцитах, эндотелии сосудов и различных других типах клеток [4]. У людей основным путем передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный [5]. Как правило, у пациентов с COVID-19 симптомы развиваются через 5–6 дней после заражения. Подобно SARS-CoV и связанному с ним ближневосточному респираторному синдрому (MERS)-CoV, инфекция SARS-CoV-2 вызывает легкие симптомы на начальной стадии в среднем в течение 2 нед, но может перерасти в тяжелое заболевание, включая синдром системного воспалительного ответа, острый респираторный дистресс-синдром, поражение нескольких органов и шок [6].

**Связь между СД и тяжелым течением COVID-19, влияние на смертность.** Уровень смертности от COVID-19, по разным оценкам, составляет 0,5–1,0% [7, 8]. На риск смерти и тяжелого течения инфекции влияет много факторов, но наибольшее значение имеет пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний, включая СД. Так, недавние исследования показали, что у пожилых лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и легких и/или СД риск осложнений от инфекции SARS-CoV-2 значительно повышен [9]. Действительно, высокие показатели глюкозы в крови и недостаточный гликемический контроль могут способствовать усилению воспалительной реакции, нарушениям в системе свертывания крови и дыхательной функции, что приводит к тяжелому течению COVID-19 и увеличению смертности [10]. Кроме того, наличие типичных осложнений СД (сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек) в сочетании с COVID-19 ухудшают прогноз [11]. Пациенты с СД, как правило, попадают в более высокие категории тяжести инфекции SARS-CoV-2, чем те,

у кого нет диабета [12, 13]. Неудовлетворительный контроль гликемии ведет к повышению потребности в лекарствах и госпитализации, а также к увеличению смертности [14, 15]. В большинстве доступных публикаций о COVID-19 не проводится различий между типами СД и в основном обсуждается СД II типа из-за его высокой распространенности. В ряде исследований показано, что пациенты с СД II типа чаще нуждаются в госпитализации и лечении в отделении интенсивной терапии, а также имеют более длительный срок пребывания в стационаре и более высокую смертность от COVID-19 [11, 16, 17]. Многоцентровое ретроспективное исследование в Китае показало, что высокий уровень глюкозы натощак ( $\geq 7,0$  ммоль/л) при поступлении в стационар был независимым предиктором повышенной смертности у пациентов с COVID-19, у которых ранее не было СД [18].

Наличие СД и индивидуальные показатели глюкозы крови, по-видимому, независимо связаны с тяжестью COVID-19 и высоким риском смерти [19]. Так, в Китае показатель летальности составлял 7,3% среди пациентов с диабетом (преимущественно СД II типа), в то время как общий показатель летальности был равен 2,3% [6]. В ретроспективном исследовании, проведенном в США, смертность составила 14,8% среди пациентов с диабетом и 28,8% – с диабетом и неконтролируемой гипергликемией по сравнению с 6,2% больных без нарушений углеводного обмена [20]. Результаты популяционного когортного исследования в Великобритании показали, что общий уровень смертности пациентов с СД II типа составлял 260 на 100 000 человек по сравнению с 27 на 100 000 человек в общей популяции без диабета с поправкой на возраст, пол, социально-экономические факторы и другие сопутствующие заболевания [относительный риск (ОР) – 1,80 при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,75–1,86] [11]. Таким образом, не остается сомнений о взаимном влиянии СД и инфекции SARS-CoV-2, которые отягчают течение друг друга и требуют повышенного внимания к данной категории пациентов.

Возраст, ожирение и другие сопутствующие патологии коррелируют с тяжестью заболевания при диабете в наблюдаемых исследованиях, но взаимосвязь между этими факторами риска является сложной [21]. Как диабет, так и ожирение, по-видимому, являются независимыми факторами риска тяжелого течения COVID-19, но в зависимости от изучаемой популяции и исхода один из них может оказаться сильнее другого. Например, распространенность диабета растет с возрастом, который является сильным предиктором смерти от COVID-19. СД II типа, как правило, является заболеванием пожилого возраста, поэтому нельзя однозначно сказать, является ли СД фактором риска COVID-19 в данном случае. Ожирение обратно связано с возрастом, что может снизить его силу как фактора риска смертности. Тем не менее ожирение уже является воспалительным состоянием, поскольку адипоциты секретируют провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины-1, -6 и -10 [22]. Кроме того, ожирение вызывает

ограничение дыхания из-за висцерального жира, что является сильным фактором риска госпитализации, поступления в отделение интенсивной терапии и дыхательной недостаточности [12].

**Иммунологические маркеры тяжелого течения COVID-19 на фоне СД.** У пациентов с тяжелым течением COVID-19 развивается «цитокиновый шторм», который является потенциально опасным для жизни состоянием [23]. Пациенты с COVID-19 и СД более подвержены разрушительному действию «цитокинового шторма», чем пациенты без диабета [24]. Ретроспективное исследование 317 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 показало наличие в крови активных воспалительных маркеров (интерлейкин-6 и лактатдегидрогеназа) в течение 24 ч после госпитализации, которые коррелировали с тяжестью заболевания. Кроме того, уровни ИЛ-6 и лактатдегидрогеназы в крови являются независимыми предикторами тяжести COVID-19 [25]. За счет усиления окислительного стресса ИЛ-6 может повреждать белки, липиды и дезоксирибонуклеиновую кислоту, а также ухудшать структуру и функции организма. Предполагается, что этот эффект может привести к быстрому прогрессированию COVID-19 у пациентов с СД [26]. У пациентов с COVID-19 и СД отмечается не только повышение ИЛ-6, но и высокие концентрации других биомаркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, сывороточный ферритин и более высокая скорость оседания эритроцитов по сравнению с пациентами без диабета [16]. Эти данные подтверждаются результатами многоцентрового исследования в китайской популяции пациентов с COVID-19 (952 с диабетом и 6385 без диабета), в котором показано, что у лиц с диабетом была более высокая частота лимфопении (44,5% против 32,6%) и повышение биомаркеров воспаления (С-реактивного белка на 57,0% против 42,4% и прокальцитонина на 33,3% против 20,3%) [10]. Глюкозотоксичность, повреждение эндотелия вследствие воспаления, окислительного стресса и выработки цитокинов способствуют повышению риска тромбозомболических осложнений и повреждению жизненно важных органов у пациентов с СД [27]. Поэтому разумно контролировать уровень глюкозы и лечить ухудшающуюся гипергликемию. Глюкокортикоидная терапия, вероятно, снижает выработку цитокинов и предотвращает их пагубное воздействие у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [26]. В дальнейшем для подтверждения этого положения необходимы долгосрочные исследования, особенно у пациентов с СД.

**COVID-19 и углеводный обмен.** Впервые выявленная гипергликемия у больного с COVID-19 может оказаться самостоятельным дебютом СД или стать результатом прямого повреждения  $\beta$ -клеток вирусом SARS-CoV-2, или быть следствием воспалительной реакции на вирус [28]. Известно, что плохо контролируемый СД является фактором риска вирусного заражения в целом. В свою очередь, высокий уровень глюкозы в плазме и диабет являются независимыми предикторами смертности и заболеваемости у пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями [29]. Ретроспективное исследование

в китайской провинции Ухань показало, что из 41 пациента с COVID-19 32% имели сопутствующие заболевания, среди них 20% составлял диабет [30]. Таким образом, пациенты с диабетом могут быть подвержены повышенному риску развития COVID-19 и иметь худший прогноз.

В моноцитах человека повышение уровня глюкозы непосредственно повышает репликацию вируса SARS-CoV-2. Наряду с этим гликолиз поддерживает репликацию SARS-CoV-2 посредством продукции митохондриальных активных форм кислорода и активации индуцируемого гипоксией фактора 1 $\alpha$  [10]. В результате гипергликемия может способствовать пролиферации вируса. В соответствии с этим предположением гипергликемия или наличие в анамнезе СД I и II типа были признаны независимыми предикторами заболеваемости и смертности пациентов с SARS-CoV-2 [16]. Важно отметить, что острая гипергликемия наблюдалась при поступлении в стационар у значительного процента пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, независимо от наличия у них в анамнезе СД [9].

Поскольку COVID-19 может вызвать интенсивную воспалительную реакцию, сложно понять, является ли гипергликемия причиной или следствием тяжелой инфекции. Поэтому представляет собой интерес оценка влияния гликемического контроля до заражения COVID-19 на риск развития тяжелого заболевания. Так, в Великобритании был проведен анализ более 10 000 смертей лиц с диабетом преимущественно II типа и COVID-19, который выявил связь между существовавшей ранее гипергликемией и смертностью [19]. При СД II типа риск смертности был выше при значениях гликированного гемоглобина 7,6–8,9% по сравнению с диапазоном 6,5–7% (ОР – 1,22 при 95% ДИ 1,15–1,30) и увеличивался по мере роста уровня гликированного гемоглобина. При СД I типа риск смерти был существенно выше при значениях гликированного гемоглобина выше 10% по сравнению со значением показателя от 6,5 до 7% (ОР – 2,23 при 95% ДИ 1,15–3,30).

Следует отметить, что ухудшение гликемии является типичным осложнением COVID-19 у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе или СД. На фоне присоединения к СД SARS-CoV-2 происходит декомпенсация заболевания с повышением цифр гликемии до высоких значений, трудно поддающихся коррекции, даже с помощью инсулинотерапии. Например, у пациентов на инсулинотерапии инфекция SARS-CoV-2 была связана с быстро растущей потребностью в высоких дозах инсулина (часто приближавшихся или превышавших 100 МЕ в день) [31]. Изменения потребности в инсулине, по-видимому, связаны с уровнем воспалительных цитокинов [32]. Кроме того, препараты, часто используемые для лечения пациентов с COVID-19, такие как системные кортикостероиды или противовирусные препараты, могут способствовать ухудшению гипергликемии [26]. Поскольку назначение системных кортикостероидов показано только при тяжелых формах инфекции для купирования «цитокинового шторма», то порочный круг нарастания гипергликемии у этих пациентов замыкается. Однако высокие цифры

глюкозы крови не являются противопоказанием к терапии глюкокортикоидами, а лишь требуют их коррекции необходимыми дозами инсулина для преодоления инсулинрезистентности.

**COVID-19 и диабетический кетоацидоз.** В настоящее время известно об увеличении числа случаев развития диабетического кетоацидоза или гипергликемического гиперосмолярного синдрома у пациентов с COVID-19 [33]. Два клинических случая диабетического кетоацидоза и гипергликемического гиперосмолярного синдрома имели неблагоприятный исход на фоне инфекции COVID-19 [34]. У 6,4% пациентов с COVID-19 был выявлен кетоз [35], и его распространенность повысилась до 11,6% у пациентов с COVID-19 на фоне СД, что привело к высокой смертности (33,3%) [24]. Хотя кетоацидоз, как правило, развивается у больных СД I типа, во время COVID-19 кетоацидоз может возникать у лиц с СД II типа. Например, в систематическом обзоре 77% пациентов с COVID-19, у которых развивался кетоацидоз, имели СД II типа [36]. В исследовании CORONADO из 11,1% участников, страдавших СД, 132 имели тяжелую гипергликемию при поступлении у 40 из них был выявлен кетоз, а 19 из них имели диабетический кетоацидоз [12]. Хотя кетоз мог стать следствием прекращения приема сахароснижающих препаратов из-за анорексии перед госпитализацией (необходимо учитывать прямой эффект SARS-CoV-2). Как установлено, вирус связывается с рецепторами АПФ-2, которые, кроме прочего, экспрессируются в ткани поджелудочной железы и, в частности, в  $\beta$ -клетках [37]. Поэтому острая потеря секреторной способности инсулина наряду со стрессовым состоянием и «цитокиновым штормом» может привести к быстрому ухудшению метаболизма с развитием диабетического кетоацидоза или гипергликемического гиперосмолярного синдрома. Более того, гипергликемический гиперосмолярный синдром, вероятно, увеличивает риск тромбоза, который уже характеризует тяжелый COVID-19. Из-за тяжести диабетического кетоацидоза у пациентов с COVID-19 в Великобритании были выпущены специальные рекомендации по его лечению [33].

**Риск развития СД de novo при COVID-19.** В настоящее время известна гипотеза о возможности развития СД I типа после некоторых перенесенных вирусных инфекций. Так, существуют работы, в которых вирус Коксаки В и цитомегаловирус были связаны с развитием СД I типа [38]. В частности, вирус Коксаки был обнаружен при аутопсии в большом количестве  $\beta$ -клеток у лиц с диабетом [39].

В связи с тем, что вирус SARS-CoV-2 экспрессируется в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы человека, возникает вопрос, может ли вирус SARS-CoV-2 вызывать развитие СД путем прямого повреждения  $\beta$ -клеток?

В исследовании А. Janis et al. показано, что SARS-CoV-2 инфицирует клетки экзокринной и эндокринной части поджелудочной железы человека *ex vivo* и *in vivo*. При патолого-анатомическом исследовании всего тела на COVID-19 исследователи обнаружили нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 в экзокринных клетках поджелудочной железы и в

клетках, положительно окрашиваемых на маркер NKX6.1 β-клеток, и клетках, находящихся в непосредственной близости от островков Лангерганса [40]. Другая группа исследователей, используя различные реагенты и антитела, показала, что АПФ-2 действительно присутствует в островках поджелудочной железы человека, где преимущественно экспрессируется инсулинпродуцирующими β-клетками. Высокая и умеренная экспрессия АПФ-2 обнаружена в перicyтах микрососудов поджелудочной железы и в редких рассеянных клетках протоков соответственно. Используя различные антитела к АПФ-2, авторы доказали, что недавно описанная изоформа короткого АПФ-2 также преимущественно экспрессируется в β-клетках человека [9].

В другой опубликованной части своей работы эти же авторы отмечали, что провоспалительные цитокины увеличивают экспрессию АПФ-2 в β-клетках, таким образом повышая чувствительность β-клеток к SARS-CoV-2 во время «цитокинового шторма». Совокупность этих данных указывает на потенциальную связь между инфекцией SARS-CoV-2 и диабетом через прямой тропизм вируса к β-клеткам поджелудочной железы [9]. В совокупности эти наблюдения подтверждают гипотезу о потенциальном диабетогенном эффекте COVID-19, выходящем за рамки общепризнанной реакции на стресс, связанной с тяжелым заболеванием. Однако неясно, сохраняются ли изменения метаболизма глюкозы, возникающие при внезапном начале тяжелой формы COVID-19, или исчезают, когда инфекция проходит. Насколько часто встречается впервые возникший диабет и является ли это классическим диабетом I или II типа, или диабетом нового типа? Остается ли у этих пациентов повышенный риск развития диабета или диабетического кетоацидоза? Изменяет ли COVID-19 у пациентов с ранее существовавшим диабетом основную патофизиологию и естественную историю болезни? Ответы на эти вопросы для оказания необходимой помощи больным и последующего наблюдения за пораженными пациентами являются приоритетными [41].

В систематическом обзоре восьми ретроспективных когортных исследований (3700 пациентов с тяжелым COVID-19) диабет был впервые диагностирован у 0,6–62% [42]. Имеются данные о клинических случаях развития впервые выявленного СД I типа с кетоацидозом, возникшим в начале заболевания COVID-19 [43], и впервые выявленного СД I типа без кетоацидоза, когда кетоацидоз возник через несколько недель после очевидного выздоровления от COVID-19 [44]. Также сообщалось о 29 пациентах без СД, у которых гипергликемия развивалась впервые во время лечения COVID-19, и показатели гликированного гемоглобина были нормальными [45]. Между тем в 2020 г. в специализированные центры по лечению СД в Италии поступало меньше детей с СД I типа, чем ожидалось [46]. В то же время отмечалось увеличение госпитализации пациентов с тяжелым кетоацидозом на северо-западе Лондона и увеличение на 80% случаев впервые возникшего СД I типа у детей во время пандемии COVID-19 [47]. Противоречия полученных результатов могут быть

связаны с небольшим числом проанализированных данных: они могли быть случайными или вызванными отсутствием возможности оказания медицинских услуг во время пандемии COVID-19. Установить, существует ли истинная связь между COVID-19 и впервые выявленным СД I типа, можно будет спустя время по мере накопления анализируемых данных.

**COVID-19 и антигипергликемические препараты.** Прием пероральных сахароснижающих препаратов у пациентов с СД и COVID-19 может быть продолжен в случае, если пациент самостоятельно употребляет пищу и имеет при этом удовлетворительный гликемический контроль. Перевод на инсулинотерапию показан при тяжелом течении COVID-19, а также при гликемии выше 15,0 ммоль/л или при появлении кетонов в моче, или повышении содержания лактата крови [48].

#### *Метформин*

Несмотря на то что при тяжелой патологии печени и почек, дыхательной недостаточности, из-за риска лактацидоза метформин должен быть отменен, имеются данные о действии его как препарата, препятствующего проникновению вируса в клетка-мишени [49]. В экспериментальных работах показано снижение экспрессии фактора некроза опухоли альфа и ИЛ-6 на фоне продолжающегося применения метформина при сепсисе [50]. Это может указывать на возможный положительный эффект на течение COVID-19 у больных СД, продолжающих прием метформина.

#### *Ингибиторы дипептидилпептидазы 4*

Нет убедительных доказательств как в пользу, так и против применения ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4) у пациентов с СД и COVID-19. В некоторых исследованиях установлена связь применения ингибиторов ДПП-4 с риском заражения SARS-CoV-2 и осложнений, в то время как в других исследованиях эта связь опровергнута [51, 52]. Рандомизированных контролируемых исследований по оценке влияния ингибиторов ДПП-4 на инфекцию COVID-19 с другими сахароснижающими препаратами не проводилось. Скорее всего, прием ингибиторов ДПП-4 может быть продолжен у пациентов, принимавших данную терапию до заражения COVID-19, при адекватном контроле гликемии с учетом показаний и противопоказаний.

#### *Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1*

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) успешно применяются для лечения хронических воспалительных заболеваний, таких как неалкогольная жировая болезнь печени, атеросклероз и нейродегенеративные расстройства, что обусловлено их противовоспалительным эффектом [53]. Может ли оказаться полезным противовоспалительный эффект этих препаратов при COVID-19, пока неизвестно. Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая болезнь почек ухудшают прогноз COVID-19 при СД [11]. Учитывая доказанную эффективность агонистов рецепторов ГПП-1 в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек, лечение следует продолжить при заражении SARS-CoV-2 [54]. Однако

следует помнить, что агонисты рецепторов ГПП-1 могут усиливать анорексию, вызывать тошноту и рвоту и должны быть отменены у тяжелобольных пациентов с COVID-19 из-за потенциального риска аспирации [55].

*Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа*

В работе E. Cure et al. было показано, что дапаглифлозин может снижать вирусную нагрузку и предотвращать тяжелое течение инфекции при COVID-19 путем снижения внутриклеточного pH и увеличения концентрации лактата. Это позволяет рассматривать его как препарат с противовирусным эффектом [56]. Однако международное исследование DARE-19 по оценке влияния дапаглифлозина на снижение прогрессирования заболевания, осложнений и смертности от всех причин у всех пациентов, госпитализированных с COVID-19, недавно завершилось нейтральным результатом, по-видимому, из-за недостаточной статистической мощности [57]. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа должно сопровождаться достаточным потреблением жидкости из-за опасности гиповолемии, что невозможно у пациентов в тяжелом состоянии. Кроме того, данный класс препаратов не показан тяжелым больным из-за риска развития кетоацидоза [58].

*Тиазолидиндионы*

Тиазолидиндионы, являясь агонистами PPAR-γ-рецепторов, обладают противовоспалительным эффектом и способны улучшать течение тяжелой вирусной пневмонии, блокируя «цитокиновый шторм» [59]. Однако терапия тиазолидиндионами была связана с увеличением веса и отеками и, что более важно, была связана с обострением сердечной недостаточности [60]. Эти данные указывают на то, что применение тиазолидиндионов у пациентов с осложнениями СД и тяжелой формой COVID-19 не показано. И все же необходимы дополнительные клинические исследования, показывающие соотношение риска и пользы от применения тиазолидиндионов у пациентов с COVID-19.

**Выводы.** Несмотря на огромные усилия по предотвращению распространения пандемии COVID-19 во всем мире, высокая смертность и передача инфекции от человека к человеку по-прежнему представляют значительную угрозу для общественного здравоохранения. Спустя год после начала пандемии появились новые мутации вируса SARS-CoV-2: «британский», «индийский». Высока вероятность, что в будущем могут появиться еще новые штаммы. Учитывая тяжелое течение COVID-19 при СД и высокий риск заражения, существует необходимость не только в эффективной противовирусной терапии и вакцинах, но и в разработке новых стратегий и методов комплексного лечения этих двух заболеваний. Лекарственная терапия, используемая для лечения СД, должна быть соответствующим образом скорректирована при инфицировании SARS-CoV-2. Пациенты с СД должны быть особенно осторожны, соблюдать меры профилактики (мытьё рук, ношение маски в общественных местах, вакцинация) и вести

здоровый образ жизни. Наконец, необходимы дополнительные исследования, которые помогут понять, каким образом вирус SARS-CoV-2 способствует ухудшению гликемического контроля, развитию диабетического кетоацидоза или гипергликемического гиперосмолярного синдрома, а также, возможно, развитию новых случаев сахарного диабета.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. McGuire, J. The Biomechanics of Diabetic Foot Amputation Wounds / J. McGuire, A. Thomson, P.G. Kennedy. – 2021. – WNDS20210414-2.
2. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2020. – № 395. – P.507–513.
3. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein / A.C.Walls [et al.] // Cell. – 2020. – № 181. – P.281–292.
4. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target / H. Zhang, J.M. Penninger, Y. Li [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. – № 46. – P.586–590.
5. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2020. – № 395. – P.497–506.
6. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J.M. McGoogan // JAMA. – 2020. – № 323. – P.123–1242.
7. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis / R. Verity [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P.669–677.
8. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France / H. Salje [et al.] // Science. – 2020. – № 369. – P.208–211.
9. SARS-CoV-2 receptor Angiotensin I-Converting Enzyme type 2 (ACE 2) is expressed in human pancreatic β-cells and in the human pancreas microvasculature / D. Fignani, G. Licata, N. Brusco [et al.] // BioRxiv. – 2020. – DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.07.23.208041>.
10. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes / L. Zhu, Z.G. She, X. Cheng [et al.] // Cell Metabolism. – 2020. – Vol. 31, № 6. – P.1068–1077.
11. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study / E. Barron, C. Bakhai, P. Kar [et al.] // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2020. – Vol. 8, № 10. – P.813–822.
12. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study / N. Holman [et al.] // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2020. – Vol. 8, № 10. – P.823–833.
13. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study / B. Cariou, S. Hadjadj, M. Wargny [et al.] // Diabetologia. – 2020. – Vol. 63, № 8. – P.1500–1515.

14. Type 1 and type 2 diabetes and COVID-19 related mortality in England: a cohort study in people with diabetes / N. Holman, P. Knighton, P. Kar [et al.] // HNS England. – 2020. – URL: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/05/Valabhji-COVID-19-and-Diabetes-Paper-2-Full-Manuscript.pdf>
15. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by Covid-19: can we do more on glycemic control / C.ardu C, N. D'Onofrio, M.L. Balestrieri [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – № 43. – P.1408–1415.
16. Type 1 diabetes and COVID-19: preliminary findings from a multicenter surveillance study in the US / O.A. Ebekezi, N. Noor, M.P. Gallagher, G.T. Alonso // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43, № 8. – P.83–85.
17. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 / W. Guo, M. Li, Y. Dong [et al.] // Diabetes Metabolism Research and Reviews. – 2020. – Vol. 36, № 7. – P.3319.
18. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19 / G. Targher, A. Mantovani, X.B. Wang [et al.] // Diabetes Metabolism. – 2020. – Vol. 46, № 4. – P.335–337.
19. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study / S. Wang [et al.] // Diabetologia. – 2020. – Vol. 63, № 3. – P.2102–2111.
20. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States / B. Bode, V. Garrett, J. Messler [et al.] // Journal of Diabetes Science and Technology. – 2020. – Vol. 14, № 4. – P.813–821.
21. COVID-19 in People With Diabetes: Urgently Needed Lessons From Early Reports / M.C. Riddle, J.B. Buse, P.W. Franks [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – № 43. – P.1378.
22. Канорский, С.Г. COVID-19 и ожирение: что известно об особенностях патогенеза и лечения? / С.Г. Канорский // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2, № 1. – С.17–24. – DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-17-24.
23. The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine- receptor system / F. Coperchini, L. Chiovato, L. Croce [et al.] // Cytokine Growth Factor Reviews. – 2020. – № 53. – P.25–32.
24. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes / M. Apicella, M.C. Campopiano, M. Mantuano [et al.] // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2020. – Vol. 8, № 9. – P.782–792.
25. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China / Z. Zeng [et al.] // Critical Care. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P.525.
26. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management / S. Lim, J.H. Bae, H.S. Kwon, M.A. Nauck // Nature Reviews Endocrinology. – 2021. – Vol. 17, № 1. – P.11–30.
27. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18, № 4. – P.844–847.
28. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes / T. Sathish, R.J. Tapp, M.E. Cooper, P. Zimmet // Diabetes Metabolism. – 2021. – Vol. 47, № 2. – P.101204.
29. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS / J.K. Yang, Y. Feng, M.Y. Yuan [et al.] // Diabetic Medicine. – 2006. – Vol. 23, № 6. – P.623–628.
30. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B.Hu, C. Hu [et al.] // JAMA. – 2020. – № 323. – P.1061.
31. Wu, L. COVID-19 and diabetes: insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients / L. Wu, C.M. Girgis, N.W. Cheung // Clinical Endocrinology. – 2020. – № 93. – P.390–393.
32. Managing hyperglycemia in the COVID-19 inflammatory storm / R. Gianchandani [et al.] // Diabetes. – 2020. – № 69. – P.2048–2053.
33. Guidance on the management of diabetic ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic / G. Rayman, A. Lumb, B. Kennon [et al.] // Diabetic Medicine. – 2020. – № 37. – P.1214–1216.
34. Acute hyperglycemic crises with coronavirus disease-19: case reports / N.Y. Kim, E. Ha, J.S. Moon [et al.] // Diabetes Metabolism. – 2020. – № 44. – P.349–353.
35. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis / J. Li, X. Wang, J. Chen [et al.] // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2020. – Vol. 22, № 10. – P.1935–1941.
36. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review of literature / R. Pal, M. Banerjee, U. Yadav, S. Bhattacharjee // Diabetes Metabolism. – 2020. – № 14. – P.1563–1569.
37. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report / T. Hollstein, D.M. Schulte, J. Schulz [et al.] // Nature Metabolism. – 2020. – № 2. – P.1021–1024.
38. Filippi, C.M. Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons / C.M. Filippi, M.G. von Herrath // Diabetes. – 2008. – № 57. – P.2863–2871.
39. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients / F. Dotta, S. Censini, A.G. van Halteren [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2007. – № 104. – P.5115.
40. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas / J. Muller, R. Grob, C. Conzelmann [et al.] // Nature Metabolism. – 2021. – № 3. – P.149–165.
41. Rubino, F. New-Onset Diabetes in COVID-19 / F. Rubino, S.A. Amiel // The New England Journal of Medicine. – 2020. – № 383. – P.789–790.
42. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / T. Sathish, N. Kapoor, Y. Cao [et al.] // Diabetes Obesity Metabolism. – 2021. – № 23. – P.870.
43. COVID-19 symptoms masking inaugural ketoacidosis of type 1 diabetes / L. Potier [et al.] // Diabetes Metabolism. – 2020. – Vol. 47, № 1. – P.101162.
44. Marchand, L. Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19 / L. Marchand, M. Pecquet, C. Luyton // Acta Diabetologica. – 2020. – Vol. 57, № 10. – P.1265–1266.
45. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19 / S.M. Smith [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2021. – Vol. 93, № 1. – P.409–415.
46. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? / I. Rabbone [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – № 43. – P.2870–2872.
47. New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the U.K. / R. Unsworth [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – № 43. – P.170–171.
48. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11» / Министерство здравоохранения РФ. – Москва: МЗ РФ, 2021. — 225 с.
49. Sharma, S. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes / S. Sharma, A. Ray, B. Sadasivam // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2020. – № 164. – P.108183.

50. Metformin suppresses lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory response in murine macrophages via activating transcription factor-3 (ATF-3) induction / J. Kim, H.J. Kwak, J.Y. Cha [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2014. – Vol. 289, № 33. – P.23246–23255.
51. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and prognosis of COVID-19 in hospitalized patients with type 2 diabetes: A propensity score analysis from the CORONADO study / R. Roussel, P. Darmon, M. Pichelin [et al.] // *Diabetes Obesity Metabolism*. – 2021. – № 23. – P.1162.
52. No significant association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and adverse outcomes of COVID-19 / J.H. Zhou, B. Wu, W.X. Wang [et al.] // *World Journal of Clinical Cases*. – 2020. – № 8. – P.5576.
53. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / D. Athauda [et al.] // *Lancet*. – 2017. – № 390. – P.1664–1675.
54. Glucose – lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases / F. Prattichizzo [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2019. – № 26. – P.73–80.
55. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 / S.R. Bornstein, F. Rubino, K. Khunti [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinology*. – 2020. – Vol. 8, № 6. – P.546–550.
56. Cure, E. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis / E. Cure, C.M. Cure // *Diabetes & Metabolic Syndrome*. – 2020. – № 14. – P.405–406.
57. Effects of dapagliflozin on prevention of major clinical events and recovery in patients with respiratory failure because of COVID-19: Design and rationale for the DARE-19 study / M. Kosiborod [et al.] // *Diabetes Obesity Metabolism*. – 2021. – Vol. 23, № 4. – P.886–896.
58. Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms / K. Hahn, A.A. Ejaz, M. Kanbay [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2016. – Vol. 12, № 12. – P.711–712.
59. Pharmacological (or Synthetic) and Nutritional Agonists of PPAR- $\gamma$  as Candidates for Cytokine Storm Modulation in COVID-19 / C. Ciavarella, I. Motta, S. Valente, G. Pasquinelli // *Disease. Molecules*. – 2020. – Vol. 25, № 9. – P.2076.
60. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack / W.N. Kernan [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2016. – № 374. – P.1321–1331.
7. Verity R, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20 (6): 669-677.
8. Salje H, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. 2020; 369: 208-211.
9. Fignani D, Licata G, Brusco N, et al. SARS-CoV-2 receptor Angiotensin I-Converting Enzyme type 2 (ACE 2) is expressed in human pancreatic  $\beta$ -cells and in the human pancreas microvasculature. *BioRxiv*. 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.23.208041>
10. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, Lei F, Wang H, Xie J, Wang W, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*. 2020; 31 (6): 1068-1077.
11. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020; 8 (10): 813-822.
12. Holman N, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020; 8 (10): 823-833.
13. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020; 63 (8): 1500-1515.
14. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Type 1 and type 2 diabetes and COVID-19 related mortality in England: a cohort study in people with diabetes. *HNS England*. 2020; <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/05/Valabhji-COVID-19-and-Diabetes-Paper-2-Full-Manuscript.pdf>
15. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by Covid-19: can we do more on glycemic control. *Diabetes Care*. 2020; 43: 1408-1415.
16. Ebekezien OA, Noor N, Gallagher MP, Alonso GT. Type 1 diabetes and COVID-19: preliminary findings from a multicenter surveillance study in the US. *Diabetes Care*. 2020; 43 (8): 83-85.
17. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2020; 36 (7): 3319.
18. Targher G, Mantovani A, Wang XB, et al. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19. *Diabetes Metabolism*. 2020; 46 (4): 335-337.
19. Wang S, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*. 2020; 63 (3): 2102-2111.
20. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2020; 14 (4): 813-821.
21. Riddle MC, Buse JB, Franks PW, et al. COVID-19 in People with Diabetes: Urgently Needed Lessons From Early Reports. *Diabetes Care*. 2020; 43: 1378.
22. Kanorskiy SG. COVID-19 i ozhirenie: chto izvestno ob osobennostyah patogeneza i lecheniya? [COVID-19 and obesity: what is known about the features of pathogenesis and treatment?]. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki [South Russia Journal of Therapeutic Practices]*. 2021; 2 (1): 17-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-17-24.
23. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Reviews*. 2020; 53: 25-32.

## REFERENCES

1. McGuire J, Thomson A, Kennedy PG. The Biomechanics of Diabetic Foot Amputation. *Wounds*. 2021; WND20210414-2.
2. Chen N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 395: 507-513.
3. Walls AC, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020; 181: 281-292.
4. Zhang H, Penninger, JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 586-590.
5. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 395: 497-506.
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323: 1239-1242.



24. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020; 8 (9): 782-792.
25. Zeng Z, et al. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. *Critical Care*. 2020; 24 (1): 525.
26. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021; 17 (1): 11-30.
27. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18 (4): 844-847.
28. Sathish T, Tapp RJ, Cooper ME, Zimmet P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes Metabolism*. 2021; 47 (2): 101204.
29. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic Medicine*. 2006; 23 (6): 623-628.
30. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323: 1061.
31. Wu L, Girgis CM, Cheung, NW. COVID-19 and diabetes: insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients. *Clinical Endocrinology*. 2020; 93: 390-393.
32. Gianchandani R, et al. Managing hyperglycemia in the COVID-19 inflammatory storm. *Diabetes*. 2020; 69: 2048-2053.
33. Rayman G, Lumb A, Kennon B, et al. Guidance on the management of diabetic ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic. *Diabetic Medicine*. 2020; 37: 1214-1216.
34. Kim NY, Ha E, Moon JS, Lee Y-HH, Choi EY. Acute hyperglycemic crises with coronavirus disease-19: case reports. *Diabetes Metabolism*. 2020; 44: 349-353.
35. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020; 22 (10): 1935-1941.
36. Pal R, Banerjee M, Yadav U, Bhattacharjee S. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review of literature. *Diabetes Metabolism*. 2020; 14: 1563-1569.
37. Hollstein T, Schulte DM, Schulz J, et al. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report. *Nature Metabolism*. 2020; 2: 1021-1024.
38. Filippi CM, von Herrath MG. Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons. *Diabetes*. 2008; 57: 2863-2871.
39. Dotta F, Censini S, van Halteren AG, et al. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104: 5115.
40. Muller J, Grob R, Conzelmann C, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nature Metabolism*. 2021; 3: 149-165.
41. Rubino F, Amiel SA. New-Onset Diabetes in Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 383: 789-790.
42. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, et al. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2021; 23: 870.
43. Potier L, et al. COVID-19 symptoms masking inaugural ketoacidosis of type 1 diabetes. *Diabetes Metabolism*. 2020; 47 (1): 101162.
44. Marchand L, Pecquet M, Luyton C. Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19. *Acta Diabetologica*. 2020; 57 (10): 1265-1266.
45. Smith SM, et al. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2021; 93 (1): 409-415.
46. Rabbone I, et al. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care*. 2020; 43: 2870-2872.
47. Unsworth R, et al. New – onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the U.K. *Diabetes Care*. 2020; 43: 170-171.
48. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossiyskoy Federatsii [Ministry of Health of the Russian Federation]. *Vremennye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)» [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)»]. Moskva [Moscow]. 2021; 11: 225 p.*
49. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020; 164: 108183.
50. Kim J, Kwak HJ, Cha JY, et al. Metformin suppresses lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory response in murine macrophages via activating transcription factor-3 (ATF-3) induction. *Journal of Biological Chemistry*. 2014; 289 (33): 23246-23255.
51. Roussel R, Darmon P, Pichelin M, et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and prognosis of COVID-19 in hospitalized patients with type 2 diabetes: A propensity score analysis from the CORONADO study. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2021; 23:1162.
52. Zhou JH, Wu B, Wang WX, et al. No significant association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and adverse outcomes of COVID-19. *World Journal of Clinical Cases*. 2020; 8: 5576.
53. Athauda D, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 390: 1664-1675.
54. Prattichizzo, F. et al. Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019; 26: 73-80.
55. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2020; 8(6): 546-550.
56. Cure E, Cure CM. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2020; 14: 405-406.
57. Kosiborod M, et al. Effects of dapagliflozin on prevention of major clinical events and recovery in patients with respiratory failure because of COVID-19: Design and rationale for the DARE-19 study. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2021; 23 (4): 886-896.
58. Hahn K, Ejaz AA, Kanbay M, Lanasma MA, Johnson RJ. Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms. *Nature Reviews Nephrology*. 2016; 12 (12): 711-712.
59. Ciavarella C, Motta I, Valente S, Pasquinelli G. Pharmacological (or Synthetic) and Nutritional Agonists of PPAR-γ as Candidates for Cytokine Storm Modulation in COVID-19 Disease. *Molecules*. 2020; 25 (9): 2076.
60. Kernan WN, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *The New England Journal of Medicine*. 2016; 374: 1321-1331.