

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.379-008.6498-036-07-08:578

Сахарный диабет и COVID-19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы

А. Ю. Бабенко, М. Ю. Лаевская

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Бабенко Алина Юрьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: alina_babenko@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
19.05.20 и принята к печати 25.05.20.*

Резюме

Инфекционная эпидемия COVID-19, вызванная новым коронавирусом, характеризуется тяжелым течением у пациентов, вовлеченных в другую, неинфекционную эпидемию — сахарный диабет (СД), уже многие годы набирающую темп. Сегодня, по данным Международной диабетической федерации, в мире насчитывается 463 миллиона больных СД. Тяжесть эпидемии COVID-19 в значительной степени объясняется частым сочетанием двух этих патологий. На основании накопленных знаний по предшествующим эпидемиям гриппа и уже имеющихся по текущей можно утверждать, что СД и ожирение являются предикторами более тяжелого течения COVID-19 и смерти. С другой стороны, SARS-CoV-2 может усугублять течение СД, воздействуя непосредственно на бета-клетки поджелудочной железы, повреждая их, а также вызывая повреждение печени, усугубляя инсулинорезистентность. В статье обсуждены механизмы взаимосвязи между коронавирусной инфекцией и СД, обозначены последствия их взаимного влияния. Также в статье затронуты вопросы персонализированного выбора терапии у пациентов с различными формами COVID-19. Своевременный контроль и поддержание уровня гликемии в целевом диапазоне, определенном для каждого конкретного пациента, лежат в основе успешной профилактики COVID-19 и его лечения в случае заражения. Тяжесть заболевания определяет тактику лечения и выбор сахароснижающей терапии.

Ключевые слова: COVID-19, сахарный диабет, ангиотензинпревращающий фермент 2

Для цитирования: Бабенко А. Ю., Лаевская М. Ю. Сахарный диабет и COVID-19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):304–311. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-304-311

Diabetes mellitus and COVID-19. How are they connected? Current strategy of fight

Yu. Babenko, M. Yu. Laevskaya
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Alina Yu. Babenko,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: alina_babenko@mail.ru

*Received 19 May 2020;
accepted 25 May 2020.*

Abstract

Infectious epidemic of COVID-19 caused by the new coronavirus is characterized by severe course in patients with diabetes mellitus, which presents another noninfectious pandemic accelerating for last decades. Today, according to the International Diabetic Federation data, there are 463 million patients with diabetes mellitus in the world. The burden of the COVID-19 epidemic is largely explained by a frequent combination of these two pathologies. From the previous flu epidemics and already available data of the current epidemic, diabetes mellitus and obesity are considered to be the predictors of more severe course of COVID-19 and mortality. On the other hand, SARS-CoV-2 can aggravate diabetes mellitus, via direct damage of pancreatic beta cells and the liver injury, resulting in higher insulin resistance. We discuss the mechanisms underlying the relation between coronavirus infection and diabetes mellitus and consequences of their mutual influence. Also the article reviews potential strategies of personalized therapy in COVID-19. Timely control and maintenance of individualized target glycemic level is the cornerstone of successful prevention of COVID-19 complications. Disease severity defines strategy of treatment and the choice of antihyperglycemic therapy.

Key words: COVID-19, diabetes mellitus, angiotensin converting enzyme 2

For citation: Babenko AYu, Laevskaya MYu. Diabetes mellitus and COVID-19. How are they connected? Current strategy of fight. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(3):304–311. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-304-311

Инфекционная эпидемия COVID-19, вызванная новым коронавирусом, — вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом 2 (Severity Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2), начала свое губительное шествие в декабре 2019 года в Ухане (Китай) и молниеносно распространилась практически на все страны мира. На 12 мая 2020 года, по данным Всемирной организации здравоохранения, зарегистрировано 4058252 подтвержденных случая COVID-19, в том числе 281736 летальных случаев.

Тяжесть этой эпидемии в значительной степени объясняется широким (эпидемическим) распространением сахарного диабета (СД) и ожирением, нали-

чие которых усугубляет течение инфекции. Данные за первые месяцы 2020 года показывают, что у большинства людей с тяжелым течением COVID-19 есть сопутствующие заболевания, наиболее распространенными из которых являются СД, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания и артериальная гипертензия [1].

«Азиатская» и «гонконгская» эпидемии гриппа 1957 и 1960 годов, а также пандемия H1N1 вируса гриппа А 2009 года уже показали, что ожирение и СД сопряжены с повышенным риском тяжелого течения заболевания и более высокой смертностью, даже при отсутствии других хронических состояний, которые повышают риск гриппа [2, 3].

В условиях сегодняшней пандемии накоплены данные, с одной стороны, свидетельствующие о связи ожирения и СД с более тяжелым течением COVID-19 и смертью [4–6], с другой стороны, о том, что COVID-19 связан с развитием гипергликемии, особенно у пожилых людей с СД 2-го типа [7].

Для понимания взаимосвязи этой инфекции с СД важны некоторые особенности строения вируса и его взаимодействия с клетками человеческого организма. Коронавирус 2 относится к РНК-3-содержащим вирусам, имеющим оболочку, в структуре которой имеется несколько элементов (гликопротеинов), обеспечивающих структурную целостность вириона и его проникновение в клетку-мишень. Вирус использует специальный поверхностный гликопротеин, названный «шипом», чтобы соединиться с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) и войти в клетку [8]. АПФ2 как элемент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) был идентифицирован в начале XXI века [9]. Его давно и хорошо изученный гомолог — ангиотензинпревращающий фермент — является положительным регулятором активности РААС, обеспечивая превращение ангиотензина I (АнгI) в ангиотензин II (АнгII) путем удаления дипептида из С-терминального конца декапептида АнгI. АнгII — профиброгенный, вазоконстрикторный, провоспалительный пептид, который связывает и активирует рецептор ангиотензина 1-го типа (AT1R). АПФ2 проявил себя как отрицательный регулятор активности РААС, так как, расщепляя остаток АнгII в другом месте, производит ангиотензин (1–7), гептапептид, обладающий мощным сосудорасширяющим, противовоспалительным и антиоксидантным эффектом. Он также может расщеплять АнгI, производя ангиотензин (1–9), обладающий аналогичными свойствами [10].

В эксперименте генетическое или фармакологическое моделирование низкой экспрессии АПФ2 сопровождалось развитием нарушения толерантности к глюкозе и уменьшением первой фазы секреции инсулина [11]. Уменьшение экспрессии АПФ2 отмечалось в животных моделях СД и в биоптатах почек пациентов с СД и было ассоциировано с усилением альбуминурии и наличием морфологических признаков диабетической нефропатии в биоптатах [12]. Полагают, что недостаточность АПФ2 играет важную роль как в развитии СД, так и в прогрессии его почечных и сердечных осложнений [13].

Еще одной важной поверхностной структурой вируса являются белки рgM и E, критичные для формирования окончательной конфигурации вириона [8]. Эти гликопротеины могут быть точкой приложения некоторых вариантов терапии, которых мы коснемся позже.

АПФ2 и изменение его экспрессии играют важную роль в механизмах взаимодействия СД и COVID-19. Крайне важным является тот факт, что вирус, связываясь с АПФ2, вызывает его down-регуляцию, что может давать следующее объяснение тяжелому поражению легких при СД и сердечно-сосудистых заболеваниях — эти пациенты исходно имеют низкую экспрессию АПФ2 вследствие СД 2-го типа и дальнейшее ее уменьшение под воздействием вируса приводит к тяжелому дефициту Анг1–7 и 1–9 и выраженному доминированию эффектов АнгII в легочной ткани, что и детерминирует тяжелое поражение легких [14].

Легкое оказывается наиболее уязвимым органом-мишенью, во-первых, вследствие того, что обширная площадь поверхности легких делает их очень восприимчивыми к вдыхаемым вирусам. Кроме того, в работе Y. Zhao и соавторов (2020) было продемонстрировано, что 83 % клеток, экспрессирующих АПФ2, были альвеолярными эпителиальными клетками типа II, и эти клетки предположительно могут служить резервуаром для вирусной инвазии [15]. Высокая экспрессия рецептора АПФ2, кроме легких, также была обнаружена во многих внелегочных тканях, включая уже упомянутые выше поджелудочную железу и почки, а также сердце, эндотелий и кишечник [16].

Было показано, что острая гипергликемия усиливает экспрессию АПФ2 в клетках, что может способствовать проникновению вирусных клеток. Однако хроническая гипергликемия, как уже отмечено, снижает экспрессию АПФ2, делая клетки уязвимыми к воспалительному и повреждающему действию вируса. Взаимодействие между COVID-19 и СД может иметь двунаправленный характер. Как было отмечено выше, SARS-CoV-2 проникает в клетки человека через АПФ2 [17]. АПФ2 широко экспрессируется в печени и поджелудочной железе, а его дефицит играет роль в развитии инсулинорезистентности и нарушении секреции инсулина. После эндцитоза вирусного комплекса экспрессия АПФ2 снижается [18], что приводит к двум типам последствий. Во-первых, попадание SARS-CoV-2 в островковые клетки поджелудочной железы может непосредственно усугубить повреждение бета-клеток [19]. Во-вторых, подавление АПФ2 после проникновения вируса может привести к продукции ангиотензина II без противодействия, что ухудшает секрецию инсулина [20].

Эти данные предполагают, что инфекция может вызвать развитие СД или, как минимум, тяжелой стресс-гипергликемии [19, 21]. Факт, что инфекция COVID-19 вызывает гипергликемию у людей без ранее существовавшего СД, уже зарегистрирован

некоторыми исследователями. Было показано, что гипергликемия сохраняется в течение 3 лет после выздоровления от ОРВИ, что указывает на преходящее повреждение бета-клеток [19]. Сегодня мы еще не можем говорить о последствиях воздействия SARS-CoV-2, но в ближайшем будущем долгосрочные последствия этой инфекции безусловно будут оценены.

Между тем выраженное ингибирование АПФ2 является не единственной причиной более тяжелого течения заболевания COVID-19 у больных СД. Существует несколько дополнительных механизмов, объясняющих увеличение частоты и тяжести инфекции COVID-19 у людей с СД.

У людей со всеми формами СД уже имеется нарушение как гуморального, так и клеточного иммунитета (первичное нарушение иммунитета), которое способствует повышенному риску инфицирования и более тяжелому течению инфекции. Плохой гликемический контроль нарушает иммунный ответ на вирусную инфекцию в легких (вторичное нарушение иммунитета) [22].

Для пациентов с СД 2-го типа характерно наличие ожирения, которое вносит свой вклад в риск развития тяжелых форм COVID-19. Пациенты с ожирением имеют хронически более высокие концентрации лептина (провоспалительный адипокин) и более низкие концентрации адипонектина (противовоспалительный адипокин). Эта неблагоприятная гормональная среда также приводит к нарушению регуляции иммунного ответа [23]. Пациенты с ожирением и СД имеют более высокую концентрацию ряда провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО альфа), моноцитарный хемотаксический фактор 1 (MCP-1) и интерлейкин 6 (ИЛ-6), в основном вырабатываемых висцеральной и подкожной жировой тканью [22]. Было показано, что ожирение ослабляет адаптивные иммунные реакции на вирус гриппа, и нарушение регуляции провоспалительного ответа способствовало тяжелым поражениям легких, наблюдаемым у пострадавших во время пандемии гриппа [24]. Вероятно, в случае COVID-19 это тоже имеет место. Наличие ожирения у пациента с СД 2-го типа может увеличить риск тромбоэмболических осложнений. Развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и высокая частота венозных тромбоэмболий сопровождают тяжелые формы COVID-19 с более высокой частотой у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) $> 35 \text{ кг/м}^2$. Ожирение также затрагивает функцию легких, уменьшая объем форсированного выдоха и жизненную емкость легких. Вместе эти кардиометаболические, тромботические и кардиореспираторные последствия ожирения при СД 2-го типа приводят к ослаблению

метаболического ответа и увеличению тяжести течения COVID-19. Во французском исследовании риск искусственной вентиляции легких у пациентов с инфекцией COVID-19, поступивших на интенсивное лечение, был более чем в семь раз выше у людей с ИМТ $> 35 \text{ кг/м}^2$ по сравнению с пациентами с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ [5].

Еще один механизм, который может играть существенную роль в развитии тяжелых форм коронавирусной инфекции при СД 2-го типа с ожирением, ассоциирован с изменением активности фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). ДПП-4 представляет собой трансмембранный гликопротеин II типа, который экспрессируется во многих тканях, включая иммунциты. ДПП-4 участвует в деградации множества гормонов и пептидов, ее функции многообразны и изучены не в полном объеме [25]. Тем не менее на данный момент установлено, что ДПП-4 играет важную роль в метаболизме глюкозы и инсулина, обеспечивая быстрое расщепление инкретинов — глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулиноотропного пептида, модулирующих секрецию инсулина в ответ на прием пищи. При висцеральном ожирении, неизменно сопутствующем СД 2-го типа, экспрессия ДПП-4 повышена в висцеральной жировой ткани и прямо коррелирует с воспалением и инсулинорезистентностью [26]. Повышение активности ДПП-4 приводит к уменьшению секреции инсулина и нарушению метаболизма жировой ткани. ДПП-4 также играет важную роль в регулировании иммунного ответа, активируя Т-клетки и увеличивая активность воспаления при СД 2-го типа с помощью как каталитических, так и некаталитических механизмов [27].

Между тем ДПП-4 была идентифицирована как функциональный рецептор для спайк-протеина hCoV-EMC коронавируса. При связывании с ДПП-4 hCoV-EMC также вмешивается в регуляцию иммунного ответа. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что антитела, направленные к ДПП-4, ингибируют инфицирование hCoV-EMC бронхиальных эпителиальных клеток и Huh-7 клеток [28, 29]. Однако разные коронавирусы могут использовать разные структуры для проникновения в клетку. Коронавирусы можно условно поделить на SARS-коронавирусы, к которым относится и вирус SARS-CoV-2, вызвавший текущую пандемию COVID-19, и MERS-коронавирусы. При этом SARS-коронавирусы используют для проникновения в клетку АПФ2, а MERS-коронавирусы используют для этой цели ДПП-4. В связи с этим при инфицировании MERS-коронавирусом ингибирование ДПП-4 однозначно уменьшает проникновение вирусов в клетки, но в отношении SARS-коронавирусов

это не доказано [30]. Между тем есть существенные основания предполагать наличие позитивных эффектов ингибирования ДПП-4 и при SARS-CoV-2. Это явилось основанием для старта клинических исследований, поставивших целью оценить влияние ингибиторов ДПП-4, в частности линаглиптина, на течение коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [31].

Особое внимание следует уделять больным СД 1-го типа с уровнем гликированного гемоглобина выше целевых значений из-за высокого риска метаболической декомпенсации. Диабетический кетоацидоз (ДКА) возникает в результате дефицита инсулина и усиления контррегуляторных реакций, которые способствуют выработке кетонов. Фактически, любая тяжело протекающая инфекция увеличивает риск развития острых осложнений СД с высокой частотой. Инфекция является причинным фактором у 30–60 % пациентов с гипергликемическим гиперосмолярным состоянием и у 15–58 % пациентов с ДКА [32].

Взаимодействия между SARS-CoV-2 и РААС могут обеспечить еще один механизм в патофизиологии ДКА. Описанная выше down-регуляция АПФ2 под воздействием как SARS-CoV-2, так и гипергликемии может способствовать острому ухудшению функции бета-клеток поджелудочной железы и усугублять течение ДКА.

Кроме того, отношения между SARS-CoV-2 и РААС могут усложнить управление ДКА. Чрезмерное введение жидкости может усилить острый респираторный дистресс-синдром, так как ангиотензин II увеличивает проницаемость легочных сосудов и ухудшает повреждение паренхимы легких [33]. Также ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона, усиливая риск гипокалиемии, что может потребовать дополнительного введения калия для продолжения внутривенного введения инсулина для подавления кетогенеза.

Учитывая высокий риск развития тяжелых форм и смерти при СД, важно уделять большое внимание профилактике заболевания COVID-19 у пациентов с СД. С этой целью рекомендуется избегать плановых визитов в лечебные учреждения, консультации специалистов, в частности эндокринолога, при наличии технической возможности должны быть заменены на телемедицинские консультации, телемониторинг или на консультации по телефону и Скайпу [34]. Пациенты должны пристальное внимание уделять поддержанию эугликемии, достаточной гидратации, контролю массы тела. Полезен прием витаминов С (стандартные дозы при ОРВИ) и D. Учитывая, что дефицит витамина D также ухудшает иммунный ответ, а режим самоизо-

ляции усугубляет данный дефицит, рекомендуется прием высоких доз витамина D (прием витамина D в дозе 10 000 МЕ в день в течение нескольких недель с последующим переходом на прием 5000 МЕ в сутки довольно быстро повышает уровень 25(ОН)D крови до целевого и, возможно, способствует профилактике COVID-19) [35]. Пожилым пациентам также полезно принимать препараты цинка (рекомендуется сульфат цинка в дозе 20–45 мг/сут), так как дефицит цинка очень распространен у пожилых людей и ассоциирован с более тяжелым течением и высокой летальностью вирусных пневмоний [36].

Тактика ведения пациентов с СД и COVID-19 определяется тем, в какой форме протекает заболевание. Обычно у 80 % людей инфекция протекает в легкой форме, которая не требует госпитализации пациента, и больные получают лечение дома в режиме самоизоляции. Как отмечено выше, у пациентов с СД чаще встречаются тяжелые формы. В случае легкого течения пациенту следует увеличить частоту контроля гликемии до ежедневного каждые 4–6 часов, пациентам с высоким риском развития кетоацидоза (СД 1-го типа, СД 2-го типа с абсолютной инсулинопенией (с уровнем С-пептида < 0,25 нмоль/л) или ее высоким риском (длительно получающие высокие дозы инсулина)) при повышении уровня гликемии выше 13 ммоль/л следует проводить контроль кетонурии или кетонемии. Необходимо обеспечить достаточную гидратацию — потребление не менее 2,5–3 л воды в день (при отсутствии противопоказаний), проводить паровые ингаляции, прием парацетамола при гипертермии. Так как целевой уровень гликемии для больных COVID-19 не установлен, следует использовать стандартные целевые уровни гликемии для пациентов СД с учетом возраста и коморбидной патологии [47]. Для пациентов с легким течением COVID-19 рекомендуется строгая цель контроля гликемии (глюкоза плазмы натощак 4,4–6,1 ммоль/л, 2-часовая постпрандиальная глюкоза плазмы 6,1–7,8 ммоль/л). Следует избегать не только гипергликемии, но и избыточного снижения уровня глюкозы, особенно < 3,9 ммоль/л, из-за риска гипогликемии [37]. Пациенты с СД 1-го типа, получающие терапию с использованием систем непрерывного введения инсулина и непрерывного мониторинга гликемии, должны быть проинформированы о том, что некоторые постоянные датчики контроля глюкозы (Dexcom G5, Medtronic Enlite и Guardian) подвергаются воздействию ацетаминофена (парацетамола) и в период его приема они должны использовать только тест-полоски [38].

Если контроль гликемии в целевом диапазоне, следует продолжить прием антидиабетических пре-

паратов в прежнем объеме, при развитии гипергликемии — обсудить вопрос об усилении терапии с лечащим врачом. Выбор препаратов для усиления терапии достаточно сложен у пациента с СД 2-го типа и COVID-19. Следует избегать использования препаратов, которые могут вызвать дегидратацию (глифлозины) или гипогликемию (глибенкламид, другие препараты сульфонилмочевины). Терапия глифлозинами ассоциирована с повышением риска развития эугликемического ДКА [39]. Этот риск значительно возрастает при ургентных состояниях, поэтому FDA рекомендует прерывать терапию глифлозинами при тяжелом течении инфекции. Также необходим очень взвешенный подход к решению вопроса об отмене метформина у пациентов с СД 2-го типа и COVID-19. С одной стороны, риск развития лактацидоза у пациентов, получающих метформин, очень низкий и составляет 4,3 случая на 100 тысяч пациентов в год [40]. Эти случаи приходится в основном на пациентов, злоупотребляющих алкоголем, с тяжелым нарушением функции печени или почек. Поэтому у пациентов с легким течением коронавирусной инфекции отмена метформина с большей вероятностью приведет к развитию выраженной гипергликемии и повышению риска утяжеления течения заболевания, чем к развитию лактацидоза. Между тем при развитии тяжелых форм коронавирусной инфекции с выраженной дыхательной недостаточностью риск развития лактацидоза становится существенным, и таких пациентов следует вести на инсулинотерапии. Терапия глитазонами ассоциирована с увеличением экспрессии АПФ2 и усилением задержки жидкости [41]. Значение увеличения экспрессии АПФ2 (соотношение польза/риск) сейчас активно дискутируется. Известно, что лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина II, которое получают практически все больные СД 1-го и 2-го типов, может увеличить экспрессию АПФ2 и, соответственно, ускорить проникновение вируса в клетки. Однако, поскольку SARS-CoV-2 может снижать экспрессию АПФ2 и увеличивать активность ангиотензина II, использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II может защитить от тяжелого повреждения легких после инфекции [42]. Однако описанный для тиазолидиндионов риск развития сердечной недостаточности в совокупности с высокой частотой развития сердечной недостаточности при тяжелых формах COVID-19 делает терапию этой группой препаратов достаточно рискованной. Таким образом, при необходимости усиления терапии наиболее безопасным является

усиление терапии иДПП4 или «мягкими» препаратами сульфонилмочевины (гликлазид, гликвидон). Терапия иДПП-4 с учетом вышеописанной роли ДПП-4 в развитии коронавирусной инфекции требует отдельного обсуждения. Данные метаанализа, в котором оценивалось влияние иДПП-4 на течение респираторных инфекций, продемонстрировали нейтральный эффект [43], а результаты экспериментальных исследований не исключают возможность снижения риска заражения. Кроме того, в последние годы активно обсуждается возможность безопасного использования данной группы препаратов даже у достаточно тяжелых пациентов [44].

Еще одной группой препаратов с вероятно позитивными эффектами на течение COVID-19 являются ингибиторы α -гликозидаз. Эти препараты привлекли к себе внимание еще в период эпидемии лихорадки Денге, вызванной сходным по структуре с SARS-CoV-2 вирусом (DENV-1). Эти вирусы, так же, как и SARS-CoV-2 имеют в структуре оболочки гликопротеины ргМ и Е. α -глюкозидаза 1 — фермент, играющий решающую роль в вирусном созревании за счет инициации формирования олигосахаридов гликопротеинов вирусных оболочек (ргМ и Е). Ингибиторы α -гликозидаз ингибировали активность сходных с SARS-CoV-2 вирусов (DENV-1), вмешиваясь в конфигурацию структурных белков ргМ и Е, которые обеспечивают решающий шаг секреции вириона [45]. Однако эти препараты, продемонстрировав значительное снижение вирусной нагрузки в эксперименте на животных, оказали достаточно слабый эффект у людей. Это может быть обусловлено локальным действием данных препаратов в желудочно-кишечном тракте.

У пациентов со сниженным аппетитом, симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта может потребоваться снижение дозировки антидиабетических препаратов или перевод с таблетированных препаратов на инсулин.

Пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением показана госпитализация в специализированные стационары, адаптированные для лечения COVID-19. Более подробное описание схем лечения этой категории пациентов можно найти в рекомендациях по ведению больных COVID-19, недавно опубликованных на сайте ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России [46]. При развитии ДКА и/или гиперосмолярного состояния ведение осуществляется в соответствии с общепринятыми стандартами лечения данных состояний [47].

Пациенты, у которых в период течения COVID-19 развилась стресс-гипергликемия, должны получать интенсивное лечение в период госпитализации (поддержание уровня гликемии 6,1–7,8 ммоль/л),

а в дальнейшем, после выписки, они нуждаются в периодическом контроле уровня гликемии, так как имеют высокий риск развития СД.

Обучение пациентов с подробным обсуждением важности продолжения всей назначенной терапии, включая блокаторы РААС, статины, отказ от курения, сохранение целевого контроля гликемии, артериального давления, снижение массы тела является неотъемлемой частью курации пациентов с СД, необходимой для снижения рисков, ассоциированных с COVID-19.

Складывается некое ощущение, что природа решила включиться в борьбу с пандемиями ожирения и СД таким неординарным путем, как развитие COVID-19, поставив наших пациентов перед суровым выбором — либо нормализация массы тела и жесткий контроль гликемии, либо высокая вероятность погибнуть от вирусной инфекции, демонстрируя уязвимость и бессилие таких пациентов перед лицом новой инфекции, которая всегда будет подстерегать человечество.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03
2. Yang L, Chan KP, Lee RS, Chan WM, Lai HK, Thach TQ et al. Obesity and influenza associated mortality: evidence from an elderly cohort in Hong Kong. *Prev Med.* 2013;56(2):118–123.
3. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Gargiullo P et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A (N1) disease. *PLoS One.* 2010;15;5(3):e9694. doi:10.1371/journal.pone.0009694
4. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell LF, Chernyak Y et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *Br Med J.* 2020;369: m1966. doi.org/10.1136/bmj.m1966
5. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020. [Ahead of print, published online 9 April 2020]. doi:10.1002/oby.22831
6. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2020. [Ahead of print, published online 9 April 2020]. doi:10.1093/cid/ciaa415
7. Xue T, Li Q, Zhang Q, Lin W, Wen J, Li L et al. Blood glucose levels in elderly subjects with type 2 diabetes during COVID-19 outbreak: a retrospective study in a single center. *medRxiv.* 2020. [Published online 2 April 2020]. doi:10.1101/2020.03.31.20048579
8. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9
9. Turner AJ, Hooper NM. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* 2002;23(4):177–183.
10. Battle D, Soler MJ, And Ye M. ACE2 and Diabetes: ACE of ACEs? *Diabetes.* 2010;59(12):2994–2996. doi:10.2337/db10-1205
11. Tikellis C, Wookey PJ, Candido R, Andrikopoulos S, Thomas MC, Cooper ME. Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat. *Diabetes.* 2004;53(4):989–997.
12. Ye M, Wysocki J, William J, Soler MJ, Cokic I, Battle D. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):3067–3075.
13. Reich HN, Oudit GY, Penninger JM, Scholey JW, Herzenberg AM. Decreased glomerular and tubular expression of ACE2 in patients with type 2 diabetes and kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74(12):1610–1616.
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
15. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan COVID-19. 2020. [Ahead of print, published online 9 April 2020]. doi.org/10.1101/2020.01.26.919985
16. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virology.* 2020;94(7):127–120. doi:10.1128/JVI.00127-20
17. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(6):297–298. doi.org/10.1038/s41574-020-0353-9
18. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653–1659. doi.org/10.1056/NEJMSr2005760
19. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193–199. doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4
20. 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):127–133.
21. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3):563. doi:10.3390/ijms18030563
22. Richard C, Wadowski M, Goruk S, Cameron L, Sharma AM, Field CJ. Individuals with obesity and type 2 diabetes have additional immune dysfunction compared with obese individuals who are metabolically healthy. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1): e000379. doi:10.1136/bmjdr-2016-000379
23. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85–97.
24. Green WD, Beck MA. Obesity impairs the adaptive immune response to influenza virus. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(Suppl. 5):S406–S409.
25. Ussher JR, Drucker DJ. *Endocrine Reviews.* 2012;33(2):187–215. doi:10.1210/er.2011-1052

26. Sell H, Blüher M, Klötting N, Schlich R, Willems M, Ruppe F et al. Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4083–4090. doi:10.2337/dc13-0496
27. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;26(162):108–125. doi:10.1016/j.diabres.2020.108125
28. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495(7440):251–254. doi:10.1038/nature12005
29. Canton J, Fehr AR, Fernandez-Delgado R, Gutierrez-Alvarez FJ, Sanchez-Aparicio MT, García-Sastre A et al. MERS-CoV 4b protein interferes with the NF- κ B-dependent innate immune response during infection. *PLoS Pathog*. 2018;14(1):e1006838. doi:10.1371/journal.ppat.1006838
30. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):562–569. doi:10.1038/s41564-020-0688-y
31. [Electronic resource]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04341935>
32. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; e3319. doi:10.1002/dmrr.3319
33. Guo J, Hang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(7):e016219. doi:10.1161/JAHA.120.016219
34. Ma W-X, Ran X-W. The management of blood glucose should be emphasized in the treatment of COVID-19. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;51(2):146–150. doi:10.12182/20200360606
35. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. doi:10.3390/nu12040988
36. Barnett JB, Hamer DH, Meydani SN. Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly? *Nutr Rev*. 2010;68(1):30–37. doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00253
37. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):211–212. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.002
38. Ma WX, Ran XW. The Management of Blood Glucose Should be Emphasized in the Treatment of COVID-19. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;51(2):146–150. doi:10.12182/20200360606
39. Amott C, Li Q, Kang A, Neuen BL, Bompont S, Lam CSP et al. SGLT2i for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3): e014198.
40. Strugaru AM, Botnariu G, Agoroaei L, Grigoriu IC, Butnaru E. Metformin induced lactic acidosis-particularities and course. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2013;117(4):1035–1042.
41. Fang L, Karakioulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4): e21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
42. de Simone G. Position statement of the ESC Council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. [Electronic resource]. URL: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-angiotensin-receptor-blockers](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-angiotensin-receptor-blockers) Date accessed: April 15, 2020.
43. Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(4):391–404. doi:10.1002/dmrr.2723
44. Pasquel FJ, Fayfman M, Umpierrez GE. Debate on insulin vs non-insulin use in the hospital setting-is it time to revise the guidelines for the management of inpatient diabetes? *Curr Diab Rep*. 2019;19(9):65. doi:10.1007/s11892-019-1184-8
45. Botta L, Rivara M, Zuliani V, Radi M. Drug repurposing approaches to fight Dengue virus infection and related diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018;23:997–1019.
46. Гринева Е.Н., Халимов Ю.Ш., Бабенко А.Ю., Каронова Т.Л., Цой У.А., Попова П.В. и др. Рекомендации по ведению больных COVID-19 и эндокринными заболеваниями в период пандемии. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.almazovcentre.ru/?p=62944> [Grineva EN, Halimov YuS, Babenko AYU, Karonova TL, Tsoi UA, Popova PV et al. Recommendations for the management of patients with COVID-19 and endocrine diseases during a pandemic. [Electronic resource]. URL: <http://www.almazovcentre.ru/?p=62944>. In Russian].
47. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет. 2019;22(S1). doi:10.14341/DM221S1 [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by II Dedova, MV Shestakova, AYU Mayorova. 9th edition (add.). Diabetes. 2019;22(S1). doi:10.14341/DM221S1. In Russian].

Информация об авторах

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории диабетологии института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Лаевская Мария Юрьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диабетологии института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Alina Yu. Babenko, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Head, Research Laboratory of Diabetology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; Maria Yu. Laevskaya, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Diabetology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre.