

## ВЗАИМНЫЕ ЭФФЕКТЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ОЖИРЕНИЯ И SARS-COV-2

Л. В. Никонова<sup>1</sup>, С. В. Тишковский<sup>1</sup>, О. Н. Мартинкевич<sup>2</sup>, О. А. Шидловская<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

<sup>3</sup>Ошмянская центральная районная больница, Ошмяны, Беларусь



С момента первой вспышки SARS-Cov-2 в Китае большое внимание медицинского сообщества было уделено людям с сахарным диабетом, так как хорошо известно, что сахарный диабет повышает риск развития ряда инфекционных заболеваний. Причина этого многофакторная: возраст, пол, этническая принадлежность, сопутствующие заболевания, такие как гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, а также провоспалительное и прокоагулянтное состояние – все это способствует более тяжелому течению SARS-Cov-2 у пациентов с сахарным диабетом. Более того, тяжелая инфекция SARS-Cov-2 сама по себе может представлять собой ухудшающий фактор для людей с сахарным диабетом, поскольку она может вызвать острые метаболические осложнения через прямое негативное воздействие на функцию  $\beta$ -клеток. Данный обзор призван обеспечить системную оценку потенциальных прогностических факторов и взаимных эффектов у пациентов с сахарным диабетом, ожирением и SARS-Cov-2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инсулинорезистентность, инсулин, ожирение, SARS-Cov-2.

**Для цитирования:** Взаимные эффекты сахарного диабета, ожирения и SARS-Cov-2 / Л. В. Никонова, С. В. Тишковский, О. Н. Мартинкевич, О. А. Шидловская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 3. С. 263-269. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-3-263-269>.

Известно, что сахарный диабет (СД) повышает риск развития инфекций. Более высокий уровень заражения вирусной инфекцией у пациентов с СД отмечен во время предыдущих вспышек инфекционных заболеваний: тяжелого острого респираторного синдрома, Ближневосточного респираторного синдрома и вируса гриппа H1N1; однако это, по-видимому, не относится к COVID-19 [1, 2, 3, 4]. Так, по данным центров профилактики и контроля заболеваний, частота СД среди заболевших SARS-Cov-2 составила 5,3% из 20892 болеющих в Китае, 10,9% из 7162 – в США и 35,5% из 355 – в Италии [5, 6, 7]. Если сравнивать данные о распространенности SARS-Cov-2 в Китае и США (5,3 и 10,9%, соответственно) с общей распространенностью СД в этих странах (10,9 и 13,3%), становится очевидным, что число инфицированных пациентов СД не превышает общую распространенность диабета в этих странах [8]. Это означает, что риски заболеть данной болезнью у пациентов с СД не превышают таковые в общей популяции [9, 10, 11]. Но отмечено, что СД чаще встречается у людей с тяжелой формой SARS-Cov-2. Данные двух больниц в Ухане, включающие наблюдение 1561 пациента с SARS-Cov-2, показали, что пациенты с СД (9,8%) более часто нуждались в госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ) или наблюдался летальный исход [12]. В представленном китайском ретроспективном исследовании пациенты с СД имели более тяжелую пневмонию, более высокие концентрации лактатдегидрогеназы,  $\alpha$ -гидроксibuтиратдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, а также меньшее количество лимфоцитов с более высоким количеством нейтрофилов в крови [13].

Склонность пациентов с СД к более тяжелому течению болезни может быть объяснена особенностями взаимодействия вируса и его рецептора в условиях гипергликемии, особенностями иммунного ответа и состоянием здоровья пациентов с СД в целом [9, 14].

Известно, что вирус SARS-Cov-2 для того чтобы внедриться в клетки-мишени человека (прежде всего в альвеолярные клетки лёгких), должен вступить в контакт со своим рецептором. Установлено, что таким рецептором нового коронавируса служит ангиотензинпревращающий фермент типа 2 (АПФ2) [15]. Экспрессия этого фермента достаточно высока на слизистой полости рта, носоглотки и в ткани лёгких (в альвеолярных клетках типа 2) [16, 17]. Именно поэтому «входными воротами» для вируса служат верхние дыхательные пути, после чего вирус легко проникает в лёгкие и поражает альвеолы, вызывая быстрое развитие пневмонии и дыхательной недостаточности. Экспрессия АПФ2 также высока в клетках энтероцитов толстой кишки, клетках миокарда, проксимальных почечных канальцах, печени, поджелудочной железы [18]. Такая локализация экспрессии рецептора к новому коронавирусу может объяснять и другие проявления заболевания, такие как диарея, потеря обоняния, впервые возникшая транзиторная гипергликемия [19]. После того как спайк вируса соединился со своим АПФ2-рецептором на поверхности клеток-мишеней, трансмембранная сериновая протеаза (TMPRSS2) «разрезает» АПФ2-рецептор, что ведет к активации спайка вируса, и он вместе с рецептором внедряется в клетку, где и происходит дальнейшая его репликация [15, 18]. В экспериментальных исследованиях на мышах показано, что в условиях гипергликемии в ряде

органов и тканей (почки, печень, поджелудочная железа) экспрессия АПФ2 повышается многократно [20]. При этом доказано, что при наличии гипергликемии в ткани лёгких активируется процесс гликозилирования рецептора АПФ2, что повышает его аффинность к вирусу SARS-Cov-2 [21]. Следовательно, при СД повышается не только экспрессия рецептора в тканях, но и его связываемость с коронавирусом. Оба процесса приводят к большей чувствительности пациентов с СД к вирусной атаке [19, 22].

Экспрессия АПФ2 в тканях человека представлена на рисунке 1 [19].

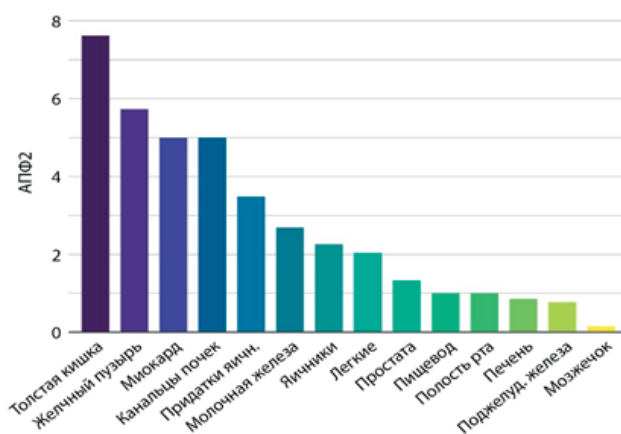


Рисунок 1. – Локализация экспрессии АПФ2 в тканях человека

Figure 1. – Localization of ACE2 expression in human tissues

После внедрения вируса в организм человека происходит его распознавание иммунокомпетентными клетками и индукция так называемого «цитокинового шторма» с выбросом большого количества провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17 и др.) и хемокинов (MCP1, IP10, MIP1 $\alpha$ ) [23]. Недавние публикации свидетельствуют о том, что в условиях инфицирования вирусом у пациентов с СД активность маркеров воспалительных реакций (С-реактивный белок, уровень ферритина, фибриногена, IL-6, D-димера) значительно выше, чем у пациентов без СД [24]. Иными словами, при СД и гипергликемии выброс цитокинов в ответ на вирусную инфекцию происходит гораздо интенсивнее, чем при нормальном углеводном обмене. Почему так происходит? Ответ был получен в недавнем исследовании, где показано, что реализация иммунного ответа и активность воспалительных реакций напрямую зависят от обеспеченности этих процессов энергией и количеством поглощенной глюкозы иммунными клетками. Повышенная экспрессия IL-6 и IL-8 у пациентов с вирусной инфекцией показала прямую зависимость от высокого уровня гликемии [13]. Глюкоза служит как бы источником энергии, «топливом» для бурных иммунологических реакций. Следовательно, пациенты с СД и неком-

пенсированным уровнем гликемии подвержены более высокой активности «цитокинового шторма» и риску неблагоприятного исхода вирусной инфекции [19]. Эта гипотеза подтверждается данными наблюдения китайских врачей, обобщивших опыт лечения атипичной пневмонии у пациентов с СД, вызванной коронавирусом первого поколения – SARS-Cov – в 2002 г. Они показали, что риск летальности был в 3 раза выше у пациентов с СД с уровнем глюкозы плазмы натощак (ГПН) более 8 ммоль/л по сравнению с пациентами с ГПН менее 6 ммоль/л [25]. Эпидемия нового коронавируса SARS-CoV-2 демонстрирует те же закономерности. Число летальных исходов у людей с гликемией 10 ммоль/л (180 мг/дл) в несколько раз выше, чем у лиц с гликемией 6,4 ммоль/л (116 мг/дл): 28,8 и 6%, соответственно [26].

Что же касается сочетания СД и ожирения, установлено, что более 80% пациентов с СД 2 типа страдают избыточным весом и ожирением [27]. По данным публикаций американских и французских исследователей, ожирение оказалось самостоятельным фактором риска тяжелого течения SARS-Cov-2 [28]. Таким образом, наличие ожирения у пациентов с СД 2 типа – дополнительный независимый фактор риска тяжелого течения данного заболевания [29, 30].

Это можно объяснить несколькими механизмами. Первый касается пагубного ограничительного вентиляционного эффекта брюшного жира [31]. Во французском исследовании отмечено, что риск инвазивной искусственной вентиляции лёгких у пациентов с SARS-Cov-2, поступивших в отделение интенсивной терапии, был более чем в семь раз выше у лиц с ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup>, чем с ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> [30]. Во-вторых, помимо вентиляционного дефекта, дыхательная дисфункция у пациентов с тяжелым SARS-Cov-2 может зависеть от нарушения перфузии лёгких вследствие внутрисосудистого диссеминированного свертывания крови [32]. Ожирение и диабет – протромботические состояния, которые могут провоцировать ухудшение прогноза у пациентов с SARS-Cov-2 [33].

Наконец, ожирение связано с иммунной дисрегуляцией и хроническим воспалением, которые могут опосредовать прогрессирование органной недостаточности у тяжелых пациентов с SARS-Cov-2. Висцеральные адипоциты секретируют многие из провоспалительных и коагулопатических молекул, участвующих в данном процессе, включая продукцию IL-6, TNF- $\alpha$  и D-димера. В то же время концентрация противовоспалительных молекул, таких как адипонектин и IL-10, снижена. Известно, что TNF- $\alpha$  способствует резистентности к инсулину, его уровни выше у людей с СД 2 типа [34]. Кроме того, АПФ2 высоко экспрессируется в эпикардальной жировой ткани. Это может способствовать интернализации вируса в адипоциты и усилению высвобождения TNF- $\alpha$  и IL-6.

Некоторые авторы отмечают, что у тяжелобольных пациентов с SARS-Cov-2 наблюдалась тяжелая инсулинорезистентность. Степень

инсулинорезистентности быстро уменьшалась с разрешением коронавирусной инфекции, что приводило к внезапному снижению потребности в инсулине. Предполагается, что это вызвано действием цитокинов и, по-видимому, коррелирует с воспалительными маркерами, такими как IL-6 [35].

Кроме того, при ожирении и СД может наблюдаться нарушение регуляции воспалительного врожденного и адаптивного иммунного ответа, приводящее к системному повреждению тканей, а также дыхательной и полиорганной недостаточности. «Цитокиновый шторм» чаще развивается именно у таких пациентов [36]. В случае высокой вирусной нагрузки способность вызывать острый иммунный ответ может быть нарушена у пациентов с СД, подвергая их более серьезным неблагоприятным последствиям [13].

Возможные взаимные эффекты СД, ожирения и SARS-Cov-2 представлены на рисунке 2 [37].

### Обсуждение

Исходя из изложенного выше, можно предположить, что пациенты с СД, ожирением и SARS-Cov-2 подвергаются большему риску ухудшения прогноза течения заболевания и летальности. Учитывая высокую распространенность диабета во всем мире, эти люди представляют собой значительную уязвимую часть населения [6, 37]. Ухудшение прогноза у пациентов с СД – вероятное следствие синдромальной природы заболевания: гипергликемия, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, в частности гипертония, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания – все это способствует увеличению риска неблагоприятного исхода [5, 7].

Тщательная оценка многих компонентов, приводящих к плохому прогнозу SARS-Cov-2

у пациентов с СД и ожирением, а также подбор альтернативных способов лечения позволит эффективно оказывать помощь данным пациентам [38, 39].

Представляем клинический случай из нашей практики.

Пациентка Щ., 45 лет, поступила в стационар с жалобами на выраженную слабость, сухой кашель, одышку при физической нагрузке, боль в мышцах, потливость, головокружение.

Считает себя больной в течение недели. За медицинской помощью не обращалась. При сборе анамнеза выяснилось, что в 2019 г. у пациентки выявлены СД 2 типа, морбидное ожирение (ИМТ – 54,6 кг/м<sup>2</sup>). Углеводный обмен компенсировала метформином – по 1000 мг 2 раза в сутки. В течение всего периода наблюдения СД был компенсирован: гликемия – 6,6-8,2 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин (HbA1c) – 6,8%.

Из объективного осмотра: характерны бледность кожных покровов, гиперстеничное телосложение. Рост 168 см, вес 154 кг, ИМТ – 54,6 кг/м<sup>2</sup>, SpO<sub>2</sub> – 90%.

В лёгких дыхание везикулярное ослабленное, ЧД – 24 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС – 96 ударов в минуту. АД – 155/100 мм рт. ст.

Диагноз при поступлении: Внегоспитальная двусторонняя пневмония. ДН 1. СД 2 тип в стадии декомпенсации. АГ 2 риск 4. Морбидное ожирение (ИМТ – 54,6 кг/м<sup>2</sup>).

Данные дополнительных методов исследования:

КТ ОГК. Заключение: КТ-картина воспалительных изменений по интерстициальному типу, которые с высокой степенью вероятности могут быть ассоциированы с вирусной пневмонией. Степень тяжести КТ 2.

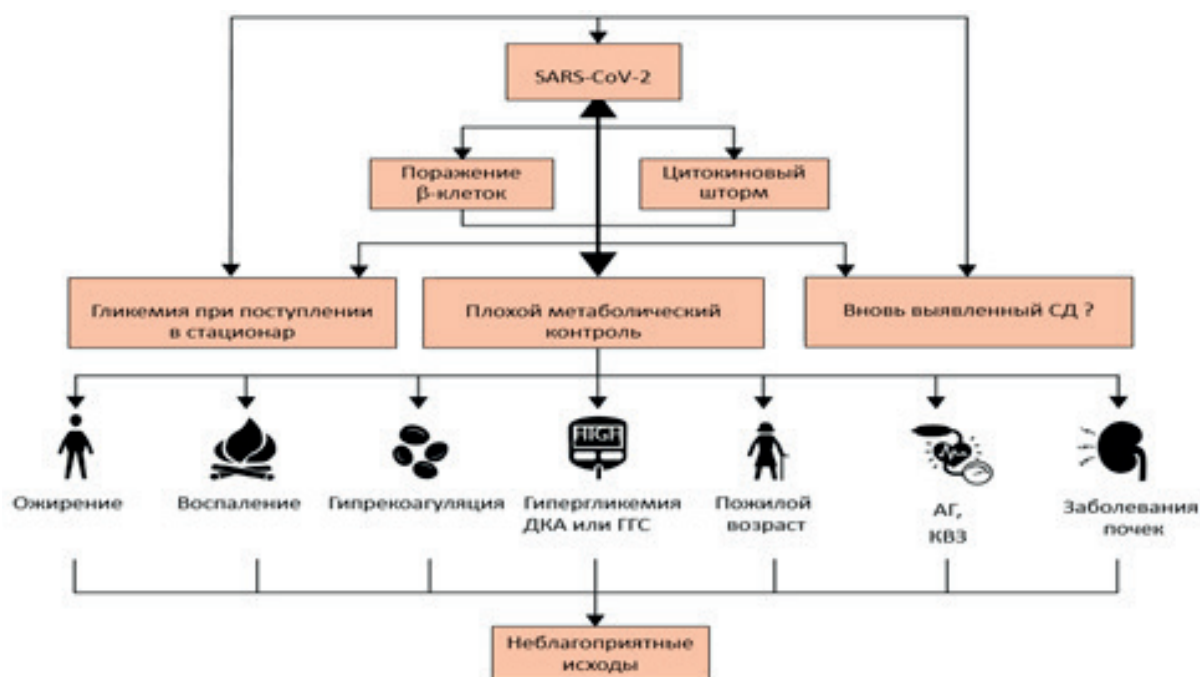


Рисунок 2. – Взаимные эффекты диабета, ожирения и SARS-Cov-2

Figure 2. – Reciprocal effects of diabetes, obesity and SARS-Cov-2

При исследовании биологического материала методом ПЦР выявлена РНК SARS-CoV-2.

Показатели биохимического анализа крови: С-реактивный белок – 118,1 мг/л (<10), прокальцитонин – 0,94 (<0,5), ЛДГ – 275 Ед/мл (72-182), АСТ – 87 Ед/л (<38), АЛТ – 118,1 Ед/л (<41), креатинин – 118 ммоль/л (<80).

В общем анализе крови: лейкоциты –  $2,67 \times 10^9$  /л, тромбоциты –  $86 \times 10^9$  /л, СОЭ – 27 мм/ч. Гликемический профиль: 23,2-25,3-24,0-17,7 ммоль/л.

Клинический диагноз: Вирусная инфекция, вызванная SARS-Cov-2 (по данным КТ и клинико-лабораторным данным). Внегоспитальная двусторонняя интерстициальная полисегментарная пневмония. КТ2. ДН2. СД 2 тип инсулинонезависимый. АГ 2 риск 4. Морбидное ожирение (ИМТ – 54,6 кг/м<sup>2</sup>).

С учетом декомпенсации углеводного обмена и тяжелой сопутствующей инфекции метформин отменен и пациентка переведена на инсули-

нотерапию внутривенно по инфузому. Среднесуточная доза инсулина составила 0,9 ЕД/кг. В комплексном лечении использовалась антибактериальная, глюкокортикоидная, антигипертензивная и антикоагулянтная терапия.

На фоне проводимого лечения самочувствие пациентки улучшилось. Переведена на базис-болюсную схему введения инсулина в суточной дозе 40 ЕД п/к.

Выписана из стационара в удовлетворительном состоянии (гликемический профиль: 7,6-9,2-10,2-8,7 ммоль/л, С-реактивный белок – 13,6 мг/л, ЛДГ – 179 Ед/мл, креатинин – 79 ммоль/л).

На амбулаторном этапе рекомендовано: диета с ограничением углеводов и жиров. Моноинсулин ЧР 10-10-8ЕД п/к, Протамин ЧС 12ЕД в 22 п/к. Метформин – 1000 мг 2 раза в сутки. Самоконтроль гликемии с коррекцией дозы инсулина по гликемии. Контроль НВА1с через 3 месяца.

### Литература

- Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area / C. M. Booth [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 289, № 21. – P. 2801-2809. – doi: 10.1001/jama.289.21.JOC30885.
- A comparative study of clinical presentation and risk factors for adverse outcome in patients hospitalised with acute respiratory disease due to MERS coronavirus or other causes / M. A. Garbati [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 11. – e0165978. – doi: 10.1371/journal.pone.0165978.
- Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity / K. Schoen [et al.] // BMC Infect Dis. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 964. – doi: 10.1186/s12879-019-4592-0.
- Healthmap. COVID-19 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.healthmap.org/covid-19>. – Date of access: 7.06.2021.
- 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. – Vol. 323, № 13. – P. 1239-1242. – doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: a retrospective cohort study / Y. Zhang [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. – 2020. – Vol. 165. – P. 108227. – doi: 10.1016/j.diabres.2020.108227.
- Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis / A. Kumar [et al.] // Diabetes Metab Syndr. – 2020. – Vol. 14, № 4. – P. 535-545. – doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.044.
- IDF Diabetes Atlas [Electronic resource] / International Diabetes Federation. – 9th ed. – Brussels, Belgium : International Diabetes Federation, 2019. – Mode of access: <https://www.diabetesatlas.org>. – Date of access: 25.05.2021.
- Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis / W. J. Guan [et al.] // Eur Respir J. – 2020. – Vol. 55, № 5. – P. 2000547. – doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
- Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China / B. Li [et al.] // Clin Res Cardiol. – 2020. – Vol. 109, № 5. – P. 531-538. – doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
- Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-Cov-2 / G. P. Fadini [et al.] // J Endocrinol Invest. – 2020. – Vol. 43, № 6. – P. 867-869. – doi: 10.1007/s40618-020-01236-2.
- Clinical characteristics and risk factors for mortality of COVID-19 patients with diabetes in Wuhan, China: a two-center, retrospective study / Q. Shi [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43, № 7. – P. 1382-1391. – doi: 10.2337/dc20-0598.
- Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 / W. Guo [et al.] // Diabetes Metab Res Rev. – 2020. – e3319. – doi: 10.1002/dmrr.3319.
- Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan / X. Li [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 110-118. – doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
- SARS-Cov-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271-280. – doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa / H. Xu [et al.] // Int J Oral Sci. – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 8. – doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
- Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou [et al.] // Front Med. – 2020. – Vol. 14, № 2. – P. 185-192. – doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.
- SARS-Cov-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far / F. A. Rabi [et al.] // Pathogens. – 2020. – Vol. 9, № 3 – P. 231. – doi: 10.3390/pathogens9030231.
- Шестакова, М. В. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения / М. В. Шестакова, Н. Г. Мокрышева, И. И. Дедов // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 132-139. – doi: 10.14341/DM12418.
- Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse / H. Roca-Ho [et al.] // Int J Mol Sci. – 2017. – Vol. 18, № 3 – P. 563. – doi: 10.3390/ijms18030563.

21. Brufsky, A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 epidemic / A. Brufsky // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 7 – P. 770-775. – doi: 10.1002/jmv.25887.
22. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis / I. Hamming [et al.] // *J Pathol.* – 2004. – Vol. 203, № 2. – P. 631-637. – doi: 10.1002/path.1570.
23. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia / L. Lin [et al.] // *Emerg Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 727-732. – doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
24. O-GlcNAc transferase promotes influenza a virus-induced cytokine storm by targeting interferon regulatory factor-5 / Q. Wang [et al.] // *Sci Adv.* – 2020. – Vol. 6, № 16. – Art. eaz7086. – doi: 10.1126/sciadv.aaz7086.
25. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS / J. K. Yang [et al.] // *Diabet Med.* – 2006. – Vol. 23, № 6. – P. 623-628. – doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.
26. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States / B. Bode [et al.] // *J Diabetes Sci Technol.* – 2020. – Vol. 14, № 4. – P. 813-821. – doi: 10.1177/1932296820924469.
27. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors / C. Daousi [et al.] // *Postgrad Med J.* – 2006. – Vol. 82, № 966. – P. 280-284. – doi: 10.1136/pmj.2005.039032.
28. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 states, March 1-30, 2020 / S. Garg [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2020. – Vol. 69, № 15. – P. 458-464. – doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3.
29. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018 / C. M. Hales [et al.] // *NCHS Data Brief.* – 2020. – № 360. – P. 1-8.
30. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-Cov-2) requiring invasive mechanical ventilation / A. Simonnet [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2020. – Vol. 28, № 7. – P. 1195-1199. – doi: 10.1002/oby.22831.
31. Sattar, N. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms / N. Sattar, I. B. McInnes, J. J. V. McMurray // *Circulation.* – 2020. – Vol. 142, № 1. – P. 4-6. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.
32. Connors, J. M. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation / J. M. Connors, J. H. Levy // *Blood.* – 2020. – Vol. 135, № 23. – P. 2033-2040. – doi: 10.1182/blood.2020006000.
33. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study / D. Wichmann [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2020. – Vol. 173, № 4. – P. 268-277. – doi: 10.7326/M20-2003.
34. Observational study of metformin and risk of mortality in patients hospitalized with COVID-19 [Electronic resource] / C. T. Bramante [et al.] // *medRxiv.* – 2020. – 27 p. – Mode of access: <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20135095>. – Date of access: 22.05.2021.
35. Acute Hyperglycemic Crises with Coronavirus Disease-19: Case Reports / N. Y. Kim [et al.] // *Diabetes Metab J.* – 2020. – Vol. 44, № 2. – P. 349-353. – doi: 10.4093/dmj.2020.0091.
36. Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis / E. Kyriazopoulou [et al.] // *BMC Med.* – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 172. – doi: 10.1186/s12916-017-0930-5.
37. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes / M. Apicella [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8, № 9. – P. 782-792. – doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2.
38. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 / S. R. Bornstein [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. 546-550. – doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
39. Рекомендации для врачей по лечению эндокринных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. Пандемия COVID-19 и эндокринопатии [Электронный ресурс] / Н. Г. Мокрышева [и др.]. – Режим доступа: <https://rae-org.ru/rekomendacii-dlya-vrachey-po-lecheniyu-endokrinnyh-zabolevaniy-v-usloviyah-pandemii-covid-19>. – Дата доступа: 27.05.2021.

### References

1. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, Walmsley SL, Mazzulli T, Avendano M, Derkach P, Epthimios IE, Kitai I, Mederski BD, Shadowitz SB, Gold WL, Hawryluck LA, Rea E, Chenkin JS, Cescon DW, Poutanen SM, Detsky AS. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA.* 2003;289(21):2801-9. doi: 10.1001/jama.289.21.JOC30885.
2. Garbati MA, Fagbo SF, Fang VJ, Skakni L, Joseph M, Wani TA, Cowling BJ, Peiris M, Hakawi A. A Comparative Study of Clinical Presentation and Risk Factors for Adverse Outcome in Patients Hospitalised with Acute Respiratory Disease Due to MERS Coronavirus or Other Causes. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165978. doi: 10.1371/journal.pone.0165978.
3. Schoen K, Horvat N, Guerreiro NFC, de Castro I, de Giassi KS. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):964. doi: 10.1186/s12879-019-4592-0.
4. Healthmap. COVID-19 [Internet]. Available from: <https://www.healthmap.org/covid-19>
5. Wu Z, McGoogan. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
6. Zhang Y, Cui Y, Shen M, Zhang J, Liu B, Dai M, Chen L, Han D, Fan Y, Zeng Y, Li W, Lin F, Li S, Chen X, Pan P. Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165:108227. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108227.
7. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, Khare S, Srivastava A. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):535-545. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.044.
8. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 9th ed. Brussels, Belgium, 2019. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
9. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ, Li L, Chen PY, Sang L, Wang W, Li JF, Li CC, Ou LM,

- Cheng B, Xiong S, Ni ZY, Xiang J, Hu Y, Liu L, Shan H, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
10. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
  11. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020 Jun;43(6):867-869. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2.
  12. Shi Q, Zhang X, Jiang F, Zhang X, Hu N, Bimu C, Feng J, Yan S, Guan Y, Xu D, He G, Chen C, Xiong X, Liu L, Li H, Tao J, Peng Z, Wang W. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients with Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1382-1391. doi: 10.2337/dc20-0598.
  13. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, Qin R, Wang H, Shen Y, Du K, Zhao L, Fan H, Luo S, Hu D. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020:e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319.
  14. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, Shi J, Zhou M, Wu B, Yang Z, Zhang C, Yue J, Zhang Z, Renz H, Liu X, Xie J, Xie M, Zhao J. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110-118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
  15. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. 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.
  16. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
  17. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185-192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.
  18. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 2020;9(3):231. doi: 10.3390/pathogens9030231.
  19. Shestakova MV, Mokrysheva NG, Dedov II. Saharnyj diabet v uslovijah virusnoj pandemii COVID-19: osobennosti techenija i lechenija [Course and treatment of diabetes mellitus in the context of COVID-19]. *Saharnyj diabet [Diabetes Mellitus]*. 2020;23(2):132-139. doi: 10.14341/DM12418. (Russian).
  20. 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.
  21. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J Med Virol*. 2020;92(7):770-775. doi: 10.1002/jmv.25887.
  22. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570.
  23. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727-732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
  24. Wang Q, Fang P, He R, Li M, Yu H, Zhou L, Yi Y, Wang F, Rong Y, Zhang Y, Chen A, Peng N, Lin Y, Lu M, Zhu Y, Peng G, Rao L, Liu S. O-GlcNAc transferase promotes influenza A virus-induced cytokine storm by targeting interferon regulatory factor-5. *Sci Adv*. 2020;6(16):eaaz7086. doi: 10.1126/sciadv.aaz7086.
  25. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, Sun GZ, Yang GR, Zhang XL, Wang L, Xu X, Xu XP, Chan JC. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006;23(6):623-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.
  26. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, Klonoff DC. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813-821. doi: 10.1177/1932296820924469.
  27. Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J*. 2006;82(966):280-4. doi: 10.1136/pmj.2005.039032.
  28. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, Prill M, Chai SJ, Kirley PD, Alden NB, Kawasaki B, Yousey-Hindes K, Niccolai L, Anderson EJ, Openo KP, Weigel A, Monroe ML, Ryan P, Henderson J, Kim S, Como-Sabetti K, Lynfield R, Sosin D, Torres S, Muse A, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458-464. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3.
  29. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief*. 2020;(360):1-8.
  30. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831.
  31. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*. 2020;142(1):4-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.
  32. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000.
  33. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, Heinrich F, Mushumba H, Kniep I, Schröder AS, Burdelski C, de Heer G, Nierhaus A, Frings D, Pfefferle S, Becker H, Bredereke-Wiedling H, de Weerth A, Paschen HR, Sheikhzadeh-Eggers S, Stang A, Schmiedel S, Bokemeyer C, Addo MM, Aepfelbacher M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268-277. doi: 10.7326/M20-2003.

34. Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, Marmor S, Hovertsen S, Gronski J, McNeil C, Feng R, Guzman G, Abdelwahab N, King S, Meehan T, Pendleton KM, Benson B, Vojta D, Tignanelli CJ. Observational Study of Metformin and Risk of Mortality in Patients Hospitalized with Covid-19 [Internet]. medRxiv [Preprint]. 2020 [posted 2020 June 28]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20135095>
35. Kim NY, Ha E, Moon JS, Lee YH, Choi EY. Acute Hyperglycemic Crises with Coronavirus Disease-19: Case Reports. *Diabetes Metab J*. 2020;44(2):349-353. doi: 10.4093/dmj.2020.0091.
36. Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Norrby-Teglund A, Dimopoulos G, Pantazi A, Orfanos SE, Rovina N, Tsangaris I, Gkavogianni T, Botsa E, Chassiou E, Kotanidou A, Kontouli C, Chaloulis P, Velissaris D, Savva A, Cullberg JS, Akinosoglou K, Gogos C, Armaganidis A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis. *BMC Med*. 2017;15(1):172. doi: 10.1186/s12916-017-0930-5.
37. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):782-792. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2.
38. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, Boehm B, Amiel S, Holt RI, Skyler JS, DeVries JH, Renard E, Eckel RH, Zimmet P, Alberti KG, Vidal J, Geloneze B, Chan JC, Ji L, Ludwig B. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):546-550. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
39. Mokrysheva NG, Galstjan GR, Kirzhakov MA, Lipatenkova AK, Melnichenko GA. Rekomendacii dlja vrachej po lecheniju jendokrinnih zaboлевanij v usloviyah pandemii COVID-19. Pandemija COVID-19 i endokrinopatii [Internet]. Available from: <https://rae-org.ru/rekomendacii-dlya-vrachej-po-lecheniyu-endokrinnih-zaboлевanij-v-usloviyah-pandemii-covid-19> (Russian).

## MUTUAL EFFECTS OF DIABETES, OBESITY AND SARS-COV-2

L. V. Nikonova<sup>1</sup>, S. V. Tishkovskiy<sup>1</sup>, O. N. Martinkevich<sup>2</sup>, O. A. Shidlovskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>2</sup>Grodno University Hospital, Grodno, Belarus

<sup>3</sup>Oshmyany Central District Hospital, Oshmyany, Belarus

Since the first outbreak of SARS-Cov-2 in China, much attention has been paid by the medical community to people with diabetes, as it is well known that diabetes increases the risk of developing various infectious diseases. The reason for this is multifactorial: age, gender, ethnicity, concomitant diseases such as hypertension and cardiovascular diseases, obesity, as well as pro-inflammatory and procoagulatory conditions – all these factors contribute to a more severe course of SARS-Cov-2 in patients with diabetes mellitus. Moreover, severe SARS-Cov-2 infection itself may be a worsening factor for people with diabetes, as it can cause acute metabolic complications through direct negative effects on beta-cell function. This review is intended to provide a systematic assessment of potential prognostic factors and mutual effects in patients with diabetes mellitus, obesity and SARS-Cov-2.

**Keywords:** diabetes mellitus, insulin resistance, insulin, obesity, SARS-Cov-2.

**For citation:** Nikonova LV, Tishkovskiy SV, Martinkevich ON, Shidlovskaya OA. Mutual effects of diabetes, obesity and SARS-Cov-2. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(3):263-269. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-3-263-269>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Conformity with the principles of ethics.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Об авторах / About the authors**

\*Никонова Лола Васильевна / Nikonova Lola, e-mail: [lola.nikonova.58@mail.ru](mailto:lola.nikonova.58@mail.ru)  
Тишковский Сергей Владимирович / Tishkovskiy Sergey, e-mail: [tishkovsky@rambler.ru](mailto:tishkovsky@rambler.ru), ORCID: 0000-0002-6970-276X  
Мартинкевич Ольга Николаевна / Martinkevich Olga, e-mail: [shidlelka@mail.ru](mailto:shidlelka@mail.ru)  
Шидловская Ольга Анатольевна / Shidlovskaya Olga, e-mail: [omartina@tut.by](mailto:omartina@tut.by)  
\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 19.01.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 20.05.2021