

М.Д. Тронько, В.В. Попова

*ДУ «Інститут ендокринології
та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН
України», м. Київ*

COVID-19 І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: НОВІТНІ ДОСЯГНЕННЯ У ВИВЧЕННІ ПИТАНЬ КЛІНІКИ Й ТЕРАПІЇ

Резюме. Пандемія торкнулася мільйони людей, і пов'язані з ними хронічні захворювання можуть мати прогностичні та терапевтичні наслідки. Одним з основних хронічних станів, безсумнівно, є цукровий діабет (ЦД), оскільки він впливає на госпіталізацію та смертність пацієнтів. Наразі в усьому світі на ЦД страждають близько півмільярда людей, і їхня кількість збільшиться на 25 та 51% у 2030 та 2045 рр. відповідно. Поширеність патології, за прогнозами, збільшиться на 9,3% (463 мільйони осіб): на 10,2% до 2030 р. і 10,9% до 2045 р. За даними різних досліджень, поширеність ЦД у пацієнтів із COVID-19 коливалася від 5 до 36%. ЦД є одним із найсерйозніших супутніх захворювань у пацієнтів із COVID-19, що обумовлює актуальність дослідження всіх аспектів, які стосуються зв'язку між цими двома захворюваннями як у патофізіологічному, так і в терапевтичному ракурсах.

Ключові слова: COVID-19, ангіотензинперетворюючий фермент 2, цукровий діабет.

На початку грудня 2019 року перші випадки пневмонії невідомого походження були виявлені в Ухані, провінція Хубей Китаю, що стало відправною точкою цієї вірусної пандемії [1]. Новий патоген був оболонковою РНК-бета-коронавірус-2 під назвою Коронавірус 2 важкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2) з філогенетичною схожістю із SARS-CoV. Спочатку повідомлялося, що спалах почався із зоонозної передачі на ринку живих тварин і морепродуктів. Незабаром стало очевидно, що має місце й ефективна передача від людини до людини [2]. Хвороба швидко поширилася з Ухані в інші райони. До 11 березня 2020 року ВООЗ (Всесвітня організація охорони здоров'я) оголосила статус пандемії [3-6].

У всьому світі зареєстровано понад 170 000 000 підтверджених випадків COVID-19. Кількість випадків захворювання в англомовних джерелах як інтерактивна карта з висвітленням підтверджених випадків в усьому світі викладена на сайтах Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Європейського центру з профілактики та контролю захворювань [7].

Для написання огляду літератури було здійснено пошук статей у базах даних PubMed і Google Scholar, опублікованих до 10 червня 2021 року, за такими ключовими словами, як: «SARS-CoV-2», «COVID-19», «коронавірусна інфекція», «патогенез», «підшлункова залоза», «клінічні особливості», «діагностика», «лікування», «діабет». Ми також отримали повний текст відповідних перекресних посилань із результатів пошуку. Крім того, ми отримали доступ до наявної на сьогодні

© М.Д. Тронько, В.В. Попова

наукової літератури та рекомендацій на вебсайтах Центрів ВООЗ із контролю і профілактики захворювань (CDC).

COVID-19 — захворювання з величезною контагіозністю і високою смертністю, яке виникло недавно. Наявні дані свідчать про те, що цукровий діабет — це одне з найпоширеніших супутніх захворювань у пацієнтів із COVID-19, причинно-наслідковий зв'язок яких ще не встановлено, а раніше існуючий цукровий діабет (ЦД) розглядається як чинник ризику несприятливих наслідків COVID-19. Цукровий діабет — це метаболічне захворювання, що проявляється хронічно високою концентрацією глюкози крові в організмі [8]. Поширеність ЦД в усьому світі різко зросла: у 2019 р. на це захворювання страждали 463 мільйони людей, з яких 95% були пацієнти із ЦД 2-го типу [8]. Нині в багатьох пацієнтів із ЦД захворювання не діагностується. Терапевтичні інтервенції значно знижують частоту виникнення ускладнень захворювання, що робить необхідним виявлення ЦД на ранній стадії його розвитку.

У пацієнтів із COVID-19 на тлі ЦД підвищена ймовірність поганого прогнозу і смерті. З огляду на високу захворюваність на ЦД в усьому світі, ці люди становлять значну частину населення, сприйнятливо до COVID-19. Декілька чинників пов'язані з підвищеним ризиком смертності від COVID-19, а саме: чоловіча стать, похилий вік, гіпертензія, ЦД, ожиріння, серцево-судинні захворювання (ССЗ), хронічна обструктивна хвороба легенів і рак [9].

В одному з досліджень повідомлялося про 10% смертність серед пацієнтів із COVID-19, які

страждають на ЦД [10]. При вперше виявлених випадках ЦД рівень смертності та потреби в штучній вентиляції легень були значно вищими, ніж у людей з уже існуючим захворюванням. Необхідно також відзначити негативний вплив на пацієнтів з інфекцією COVID-19 неконтрольованої гіперглікемії, яка значно підвищує потенційний ризик ускладнень.

Прозапальний статус, ослаблення вродженої імунної відповіді, підвищений рівень експресії ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ2), поряд із судинною дисфункцією і протромботичним станом у пацієнтів із ЦД, імовірно, сприяють підвищеній сприйнятливості до інфекції SARS-CoV-2 і погіршенню прогнозу. З іншого боку, активне запалення, пошкодження острівців, викликане вірусною інфекцією, і лікування глюкокортикоїдами можуть, у свою чергу, призвести до порушення регуляції глюкози в пацієнтів із ЦД, що ускладнює перебіг захворювання. Тому регуляція глікемії в пацієнтів із COVID-19, особливо в разі важкого захворювання, має велике значення [11]. На сьогодні питання взаємозв'язку і взаємозумовленості COVID-19 та коморбідних захворювань є найбільш дискусійними серед усіх патогенетичних аспектів нової коронавірусної інфекції.

Зниження ймовірності ускладнень і смертності від усіх причин також були пов'язані з хорошою регуляцією глікемії [12].

Коронавірус, що викликає захворювання COVID-19, потрапляє в клітини-мішені завдяки рецепторам особливого білка — АПФ2, який вірус використовує як вхідні ворота. Водночас АПФ2 є мішенню цілої низки лікарських препаратів (інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину 2 — сартани), які широко застосовуються в пацієнтів із ССЗ, артеріальною гіпертензією та ЦД.

Патофізіологічні ракурси COVID-19 і цукрового діабету. COVID-19 та ЦД пов'язані з гострим і хронічним запаленням і, відповідно, можуть впливати один на одного з точки зору клінічного прогресування й наслідку. Таким чином, необхідні подальші дослідження як взаємовпливу цих захворювань, так і розробки терапевтичного підходу до лікування ЦД на тлі COVID-19. Хронічна гіперглікемія є основним метаболічним порушенням при ЦД і викликає глюкозотоксичність тканин організму з утворенням кінцевих продуктів глікації [13]. Ці механізми відповідальні за розвиток хронічних ускладнень ЦД. Ранні дослідження [14-16] показали, що пацієнти літнього віку з хронічними захворюваннями, у тому числі із ЦД, схильні до підвищеного ризику розвитку важкого перебігу COVID-19 і підвищеної смертності. Крім того, за останніми даними, ЦД посідає пріоритетне місце щодо смертності серед госпіталізованих пацієнтів [17]. Як відомо, ЦД — це хронічний запальний стан, що характеризується множинними

метаболічними і судинними порушеннями, які детермінують реакцію на патогенні мікроорганізми [18]. Крім того, ЦД характеризується високою прозапальною цитокиновою відповіддю, особливо інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-6) і фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) за відсутності екзогенної імунітету. За наявності ж зовнішнього тригера в пацієнтів із ЦД виникає ситуація гіперцитокінемії, цитокинового шторму, на тлі COVID-19, ускладненого ГРДС (ARDS) і системною поліорганною недостатністю [19]. Гіперглікемія і резистентність до інсуліну сприяють збільшенню синтезу кінцевих продуктів глікування (глікації) (КПГ) і різкому підвищенню секреції прозапальних цитокинів, наростанню рівня окисного стресу, а також стимуляції вироблення молекул адгезії, які опосередковують запалення тканин [18, 20].

Терапевтичні стратегічні підходи до пацієнтів із цукровим діабетом на тлі COVID-19. ЦД асоціюється з поганим прогнозом при багатьох вірусних інфекціях, у тому числі й при коронавірусній. Механізми, що запропоновані для цієї очевидної асоціації COVID-19 і ЦД, включають численні порушення аж до повної «несправності» вродженої імунної системи. Крім того, інгібітори АПФ (іАПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), які широко використовуються в пацієнтів із ЦД, є сполучною ланкою між COVID-19 і ЦД. Наявні на сьогодні епідеміологічні дані про COVID-19 не підтверджують гіпотезу, що пацієнти із ЦД схильні до підвищеного ризику інфікування порівняно із загальною популяцією [27, 28], і очевидно, що ЦД, особливо за поганого контролю, наражає хворих на велику небезпеку смертельного наслідку [13, 30, 31]. Нещодавно було висунуто припущення, що SGLT-2i, GLP-1RA, піоглітазон і навіть інсулін можуть викликати надмірну експресію рецептора АПФ2 [32, 33], яка підвищує ризик розвитку у хворих на ЦД серйозніших наслідків при зараженні. Ця проблема має велике значення, оскільки сьогодні стверджується, що оптимальний глікемічний контроль при ЦД необхідний, як ніколи раніше [33, 34]. Наразі деякі цукрознижувальні препарати можуть мати побічні дії при використанні [35]. Зараз багатьма дослідниками розглядаються можливості перегляду призначення цукрознижувальної терапії пацієнтам із ЦД і COVID-19. Інсулін є безпечним вибором у більшості випадків і залишається єдиною терапією для пацієнтів із ЦД1 та може розглядатися як чудова альтернатива для пацієнтів із ЦД2 і поганим глікемічним контролем. На думку деяких вчених, метформін і препарати сульфанілсечовини не взаємодіють з АПФ2, тому їх можна безпечно продовжувати призначати за легкого перебігу COVID-19 [36]. Хоча надзвичайно важливо стежити за тим, щоб пацієнти контролювали рівень глюкози в крові амбулаторно для

запобігання важкій інфекції COVID-19, є також міркування щодо використання ліків за амбулаторних умов [37, 38]. Рекомендується розглянути питання про припинення прийому метформіну, особливо якщо в пацієнта спостерігаються більш серйозні симптоми і є ризик зневоднення, оскільки це може збільшити ймовірність лактоацидозу або пошкодження печінки [39, 40]. Інгібітори SGLT2 також рекомендують відмінити через ризик виснаження об'єму і ДКА в пацієнтів із COVID-19 [38, 41]. Ризик еуглікемічного ДКА з інгібіторами SGLT2 спостерігається навіть через декілька днів після відміни препарату [41]. Можна продовжити прийом РА GLP-1 та інгібіторів ДПП-4. Терапію інсуліном не слід припиняти, і пацієнту слід регулярно контролювати рівень глюкози в крові (кожні 2-4 години).

Ефективність терапії як GLP-1Ra, так і SGLT-2i для профілактики ССЗ і захворювань нирок у хворих на ЦД добре відома [42, 43], що особливо важливо для збереження гарної функціональної активності серцево-судинної і ниркової систем, особливо під час пандемії. Пацієнти із серцево-судинними або нирковими захворюваннями мають гірший прогноз під час COVID-19 [22], тому необхідно зберегти цілісність і функціональність ниркової та серцево-судинної систем у пацієнтів із ЦД, які можуть бути порушені інфекцією COVID-19. Хоча немає конкретних даних про застосування інгібітора SGLT2 під час інфекції COVID-19, бажано не приймати його в стадії гострого періоду захворювання через підвищений ризик дегідратації та діабетичного кетоацидозу [44, 45]. Запалення відіграє ключову роль під час інфекції SARS-CoV-2 [46]. ДПП-4 експресується в багатьох тканинах, у тому числі і в дихальних шляхах, що становить потенційну мішень для зниження тяжкості COVID-19 у пацієнтів із ЦД, тому що є метою терапії на основі інкретинів, і це спонукало до дискусії про те, чи можуть інгібітори ДПП-4, які використовуються сьогодні для лікування людей із ЦД2, бути ефективними в пацієнтів із ЦД і SARS-CoV-2 [47]. Деякими авторами висловлюється припущення, що потенційна протизапальна роль інгібіторів ДПП-4 порушує питання, чи може модуляція ДПП-4 допомогти компенсувати цитокиноопосередковані гострі респіраторні ускладнення COVID-19 [48]. Інгібітори ДПП-4 пов'язані з низьким ризиком гіпоглікемії і відносно безпечні. Додавання їх до базального інсуліну покращує глікемічний контроль без збільшення ризику гіпоглікемії навіть серед госпіталізованих пацієнтів [49]. Але ці препарати мають меншу терапевтичну користь у пацієнтів із важкою формою COVID-19. Хоча пацієнти з легкими симптомами можуть продовжувати прийом інгібіторів ДПП-4, проте їх необхідно відмінити при гострих важких захворюваннях і замінювати на інсулін.

Крім того, необхідно підкреслити, що аналоги рецепторів ГПП-1 протягом багатьох років демонстрували значні протизапальні та антиадипогенні ефекти, знижуючи таким чином резистентність до інсуліну [47, 48]. Терапію агоністом рецептора ГПП-1, імовірно, слід тимчасово припинити в пацієнтів із гемодинамічною нестабільністю, нирковою та шлунково-кишковою дисфункціями. Лікування GLP-1RA може викликати шлунково-кишкові побічні ефекти, що супроводжуються гіповолемією і регургітацією [49]. Під час важкого перебігу COVID-19 при використанні препаратів сульфанілсечовини складно контролювати рівень глюкози в крові. Тому в таких пацієнтів препарати сульфанілсечовини слід замінювати на інсулін. Тіазолідиндіони, зокрема піоглітазон, є менш сприятливим варіантом для стаціонарного лікування важкохворих пацієнтів через затримку рідини та наростаючий системний набряк. Вони також протипоказані пацієнтам із гемодинамічною нестабільністю, печінковою або серцевою дисфункціями [50]. Наразі немає прямих доказів за або проти продовження прийому статинів у пацієнтів із ЦД і COVID-19. Є попередні повідомлення про підвищені рівні ферментів печінки і м'язів, асоційовані з COVID-19, хоча важкі захворювання печінки або рабдоміоліз не характерні для коронавірусної інфекції [51]. Тому зараз постулюється персоналізована терапія пацієнтів із ЦД і COVID-19 з урахуванням показань до терапії статинами, а також можливих лікарських взаємодій із противірусними препаратами. Отже, в очікуванні конкретних клінічних даних, безумовно, необхідний баланс між потенційними небезпечними ефектами застосування в клініці деяких ліків, які підтверджені в основному експериментальними даними, і доведеним впливом препаратів на серцево-судинну і ниркову системи, а також їхнім потенціалом протизапальної дії [52].

В останніх роботах достовірно встановлено, що гіперглікемія при госпіталізації — при діабетичному статусі — є ключовим предиктором смерті та тяжкості COVID-19 серед некритичних пацієнтів. Імовірність смерті в людей з аномально високим рівнем глюкози була більше ніж у два рази вищою, ніж у людей із нормальними показниками (41,4% проти 15,7%). У них також була підвищена потреба в апараті штучної вентиляції легенів і у відділенні інтенсивної терапії. Ці результати наочно демонструють простий і практичний спосіб стратифікації ризику смерті в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 [53].

Діабетична ретинопатія і кардіоміопатія є протипоказаннями для призначення гідроксихлорохіну. Інсулін порівняно з іншими препаратами, що знижують рівень глюкози, використовується переважно в госпіталізованих пацієнтів. Також у цих

пацієнтів кращою стратегією лікування гіперглікемії є підшкірна інсулінова терапія інсуліном базальної або проміжної дії разом із болюсним інсуліном [54]. У таких пацієнтів можуть бути виправдані менш агресивні схеми введення інсуліну, спрямовані на просту мінімізацію глюкозурії, дегідратації та порушень електролітного балансу. Хоча не існує суворих рекомендацій щодо режиму інсуліну для контролю глікемії в критично важких пацієнтів, можуть використовуватися внутрішньовенні інфузії інсуліну та короткі або швидкодіючі болюси інсуліну. При визначенні дозування інсуліну слід враховувати тяжкість захворювання, стан харчування, супутні препарати та тенденцію до глікемічних коливань [55], тобто в пацієнтів із ЦД1, COVID-19 і гіперглікемією важливо контролювати рівень глюкози й кетонів у крові, підтримувати гідратацію та продовжувати терапію інсуліном. Наразі розроблено рекомендації щодо лікування інфекцій у пацієнтів із ЦД, які поширюються і на пацієнтів, у яких також діагностовано COVID-19. Загалом пацієнти із ЦД, особливо ті, у яких захворювання не контролюється або погано контролюється, можуть бути сприйнятливішими до інфекцій, оскільки гіперглікемія може знижувати імунітет.

Контроль рівня глюкози є ключовим чинником, у зв'язку з чим хороший контроль глікемії може сприяти зниженню ризику та тяжкості інфекції. Однак є кілька способів знизити цей ризик. Згідно з рекомендаціями ADA, «якщо ЦД добре лікується, ризик серйозного захворювання COVID-19 приблизно такий самий, як і в населення загалом». ЦД, який не лікують належним чином, може збільшити ризик пов'язаних із ним ускладнень, одним з яких може бути серцева недостатність — ще один стан, який вказаний CDC і ВОЗ як такий, що створює вищий ризик серйозних ускладнень від COVID-19. ADA постулює, що вірусні інфекції, такі як новий коронавірус, підсилюють запалення, яке також маніфестує, коли рівень глюкози в крові перевищує цільовий показник, і це ще більше підвищує ризик виникнення ускладнень. Ожиріння є основним чинником ризику ЦД і, мабуть, незалежним чинником ризику важкого захворювання при COVID-19. Отже, частота важких захворювань, імовірно, буде особливо високою в регіонах і серед населення, де поширені як ожиріння, так і діабет. Оскільки тяжка гіперглікемія супроводжує прогресування до важкого легеневого і системного захворювань, кращим є метаболічний контроль при використанні інсуліну або інших засобів. Ускладнення ЦД, у тому числі захворювання нирок, серця і периферичних судин, можуть бути додатковими чинниками ризику. Деякі циркулюючі маркери системного запалення підвищуються у важких випадках, що створює нові потенційні терапевтичні

мішені. Особливу зацікавленість викликає спостереження, де експресія АПФ2, пов'язана із ЦД, може бути задіяна в цю вірусну інфекцію, що зумовлює напрямок для досліджень із розробки цілеспрямованих втручань [56]. Пацієнти із ЦД1 і ЦД2 мають вищий ризик діабетичного кетоацидозу при захворюванні на вірусну інфекцію. Якщо пацієнти із ЦД перебувають у стані діабетичного кетоацидозу, це може ускладнити запобігання сепсису та септичному шоку, які, згідно з ADA, «є одними з найсерйозніших ускладнень, з якими стикаються деякі пацієнти з COVID-19». За рекомендаціями ADA, пацієнтам із ЦД і COVID-19, які перебувають у важкому стані, слід призначати інсулін, а пероральні цукрознижувальні препарати, зокрема метформін та інгібітори SGLT2, відмінати [57].

Це стандартна тактика в пацієнтів, що перебувають у критичному стані. Метформін може підвищувати рівень молочної кислоти, а інгібітори SGLT2 викликають гіповолемію, пригнічують метаболізм жирів і потенціюють ацидоз. У доклінічних дослідженнях метформін продемонстрував протизапальну дію і зниження циркулюючих біомаркерів запалення в пацієнтів із ЦД2. Останні дані показали, що використання метформіну значно знижує ймовірність смерті. У пацієнтів, які отримували метформін, ризик смерті становив 11%, що був таким самим, як і в загальній популяції COVID-19, і значно нижчим (24% смертності) у хворих на ЦД, які не отримували метформін [36]. Припиняється також введення аналогів ГПП-1, які можуть викликати регургітацію, і піоглітазону, терапія якими супроводжується гіперволемією.

Протизапальні та імуномодулюючі ефекти інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА редуктази або статинів припускають можливість їхньої користі для лікування грипу та бактеріальних інфекцій [58, 59]. Дослідження, виконане в Китаї, показало, що використання статинів було пов'язано з нижчим ризиком смерті від усіх причин і сприятливим профілем одужання в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 [60].

Терапія статинами на сьогодні активно застосовується в пацієнтів із ЦД на тлі коронавірусної інфекції. В останніх дослідженнях статини показані як незалежний захисний чинник виживаності [61].

Є дані, які свідчать, що COVID-19 значуще збільшує ймовірність тромбоемболічних подій і є переважною причиною смерті [62-64]. Перші свідчення аномальних параметрів коагуляції, пов'язаних із COVID-19, з'явилися в ранніх китайських звітах. Наприклад, вихідні характеристики перших 99 пацієнтів, госпіталізованих в Ухань, показали, що 6% мали підвищений час згортання крові, 5% — підвищений рівень протромбіну і 36% — підвищений рівень D-димеру [62].

В іншому дослідженні, виконаному китайськими дослідниками, показано, що в пацієнтів, які померли від COVID-19, рівень D-димеру та продуктів розпаду фібрину був статистично значуще підвищеним [65]. У дослідженні, у якому брали участь китайські пацієнти середнього віку з COVID-19, понад 71% померлих відповідали критеріям синдрому внутрішньосудинного згортання крові. Слід зазначити, що на сьогодні 11 досліджень виявили високі показники венозної тромбоемболії в пацієнтів із діагнозом COVID-19 [66].

Коагулопатія, пов'язана з COVID-19, змінюється від помірних змін результатів лабораторних досліджень до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові з переважанням фенотипу тромботичної і/або поліорганної недостатності [65]. Глибока запальна реакція на тлі інфекції SARS-CoV-2 призводить до розвитку ДВЗ-синдрому [64]. Дисфункція ендотелію судин, мабуть, робить свій внесок у патофізіологію мікроциркуляторних змін у пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 [67]. Важливо відзначити, що SARS-CoV-2 може проникати в ендотеліальні клітини та інфікувати їх через рецептор АПФ2, при цьому реплікація вірусу викликає інфільтрацію запальних клітин, апоптоз ендотеліальних клітин і протромботичні ефекти мікросудин [68, 69]. Патологоанатомічні дослідження пацієнтів, які померли від інфекції SARS-CoV-2, показали наявність вірусних включень в ендотеліальних клітинах і секвестованих інфільтрацією мононуклеарних та поліморфноядерних клітинах із доказами апоптозу ендотелію [69]. Таким чином, дані свідчать, що підвищене вивільнення чинників згортання крові та порушення регуляції і руйнування ендотеліальних клітин є основними механізмами збільшення тромбоемболії в пацієнтів із COVID-19 [70]. Ендотеліальна дисфункція може також пояснювати повідомлення про цереброваскулярні ускладнення в молодших пацієнтів і в пацієнтів з ішемією міокарда та/або тромбоемболічними ускладненнями [69, 71]. У декількох публікаціях повідомляється про підвищений ризик тромбоемболії в пацієнтів із ЦД за межами конкретної ситуації інфекції SARS-CoV-2. Наприклад, в одному з популяційних досліджень показано, що пацієнти із ЦД2 мають підвищений ризик венозної тромбоемболії порівняно з контрольною групою (ОР 1,44, 95% ДІ 1,27-1,63) [72]. Крім того, ризик тромбоемболії легеневої артерії був вищим у пацієнтів із ЦД2, ніж у пацієнтів контрольної групи (ОР 1,52, 95% ДІ 1,22-1,90) [72]. В іншому дослідженні показано, що частота тромбозу глибоких вен (ТГВ) після повної заміни колінного суглоба була статистично вірогідно вищою в пацієнтів із ЦД, ніж у пацієнтів без нього [73]. Також було виявлено, що ЦД пов'язаний зі збільшенням більш ніж у два рази

ризик утворення виразок після ТГВ [74]. Таким чином, пацієнти із ЦД вже відносяться до категорії високого ризику тромбоемболічної події або інсульту [75]. Точні молекулярні та клітинні механізми, що лежать в основі підвищеного згортання крові в пацієнтів із COVID-19, наразі недостатньо вивчені, і звичайна профілактика не завжди ефективна для запобігання тромбоемболії [76]. Однак антикоагулянтна терапія (низькомолекулярний гепарин) дає кращі прогнози в пацієнтів із важкою формою COVID-19 із великим ризиком тромбоемболії, наприклад у пацієнтів із підвищеним рівнем D-димеру [77]. Таким чином, необхідно починати антикоагулянтну терапію в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 від помірного до важкого ступеня захворювання.

Хоча докази, що підтверджують будь-який прямий вплив аналогів ГПП-1 на ризик тромбоемболії, обмежені, кілька досліджень на тваринах показали, що лікування аналогами ГПП-1 пригнічує утворення атероми та стабілізує бляшки в сонних артеріях і дугах аорти [78, 79]. Фактично, гліптени можуть зберігати ендотеліальну функцію завдяки своєму протизапальному, антиоксидантному і потенційно захисному впливу на судинну систему, що є корисними аспектами в боротьбі з COVID-19 [37]. Введення ДПП-1 *in vitro* знижує експресію матриксних металопротеїназ 2 та MCP1 і транслокацію NF-κB-p65, що пов'язано з високим ризиком тромбоемболії [78]. Дослідження серцево-судинних наслідків показало, що терапія дулаглутидом, аналогом ГПП-1 тривалої дії, знижує частоту інсульту в пацієнтів із ЦД2 [80]. Таким чином, пацієнтам із ЦД необхідно обирати протидіабетичні засоби, що знижують ризик тромбоемболічних подій. Зараз проводяться численні клінічні випробування для оцінки безпеки та ефективності можливих препаратів, включаючи ремдесивір, тоцилізумаб, лопінавір/ритонавір, рибавірин, інтерферон, хлорохінін тощо, які досить широко використовуються в усіх країнах із початку пандемії [81]. Хоча для жодного з препаратів немає надійних доказів специфічної протівірусної ефективності або клінічних результатів щодо лікування COVID-19, деякі препарати використовуються на підставі обмежених клінічних даних або проходять клінічні випробування. Проблеми безпеки препаратів повинні бути співставлені з їхньою відносною користю. На сьогодні є певні проблеми щодо деяких із цих препаратів, які застосовуються в пацієнтів із ЦД.

Лікування COVID-19 у хворих на цукровий діабет. Глобальна пандемія COVID-19 зумовила пошук ефективних засобів профілактики та лікування інфекції SARS-CoV-2 [82]. Наразі тривають численні клінічні випробування, спрямовані на вивчення імунної відповіді на інфекцію. Однак ефективність більшості ліків ще не доведена.

Синдром вивільнення цитокінів — «цитокіновий шторм» вважається центральним у патогенезі швидкого погіршення і стрімкого наростання поліорганної дисфункції в пацієнтів із COVID-19. Отже, імунomodуючі агенти постулюються як вельми ефективні. Імунодепресанти, схвалені для терапії автоімунних захворювань, включаючи тяжкий ревматоїдний артрит, — тоцилізумаб, або актерм, спрямовані на придушення гіперсекреції ІЛ-6, який є однією з ланок патофізіологічного циклу цитокінового шторму в пацієнтів із COVID-19 на тлі діабету.

Системні кортикостероїди, як відомо, викликають гіперглікемію насамперед за рахунок підвищення постпрандіальних рівнів глюкози, інсулінорезистентності та дисфункції β-клітин підшлункової залози, що часто потребує початку інсулінової терапії [83]. Усупереч цій проблемі, внутрішньовенна терапія дексаметазоном статистично значуще збільшувала кількість днів без ШВЛ у пацієнтів із важким ГРДС і COVID-19 [84, 85]. Крім того, показано, що системна терапія кортикостероїдами пов'язана зі зниженням короткострокової смертності від усіх причин у пацієнтів із важкою формою COVID-19 [86, 87]. Лікування гідрокортизоном за різними схемами також показало тенденцію до кращого лікування цих пацієнтів у стаціонарі [88]. Однак інше дослідження не змогло довести жодного позитивного ефекту низьких доз гідрокортизону при лікуванні пацієнтів із COVID-19 [89, 90]. Причиною таких результатів, що розчаровують, може бути доза менша, ніж оптимальна. Необхідні подальші дослідження для з'ясування впливу фармакологічного лікування COVID-19 на метаболізм глюкози в пацієнтів із ЦД. Тяжке пошкодження легеневої тканини з подальшою маніфестацією ОРДС частково зумовлено потужною імунною відповіддю. Хоча кортикостероїди пригнічують запалення легенів, вони також одночасно пригнічують імунітет [91]. З огляду на системний гіперглікемічний ефект і серйозний вплив цих препаратів на імунну відповідь [92], слід дотримуватися особливої обережності в пацієнтів із ЦД. Кортикостероїди на сьогодні широко використовуються при лікуванні важкого ГРДС, викликаного вірусною пневмонією, і зарекомендували себе як препарати вибору для пацієнтів, які перебувають у важкому стані [93]. Оскільки при застосуванні цих препаратів у пацієнтів із ЦД може наростати гіперглікемія, можливе виникнення потреби в ескалації інсулінової терапії [81, 83, 93].

Загальна мета протівірусних препаратів полягає в зупинці реплікації нової вірусної РНК, котрі надають можливість інфікованим клітинам хворих на COVID-19 стати «виробничими майданчиками» для дублювання нових віріонів. Аналоги нуклеотидів здійснюють це шляхом включення

основи в реплікуючий ланцюг, від якої вірусна РНК-полімераза не може ефективно здійснювати дублювання. Нині івермектин — протипаразитарний препарат, який рекомендований до досить широкого застосування, продемонстрував протівірусну активність щодо SARS-COV-2. Його раннє призначення може знижувати вірусне навантаження, зменшувати тяжкість захворювання і ризик подальшого поширення інфекції [94].

Препарат ремдесивір спочатку випробовувався у хворих на лихоманку Ебола. Раніше FDA (США) схвалила його використання для пацієнтів із вкрай важким перебігом COVID-19 [95]. Ремдесивір, інгібітор нуклеотидного аналога РНК-залежної РНК-полімерази, підвищував глікемію і збільшував інсулінорезистентність у мишей, які отримували дієту з високим вмістом жирів [96, 97]. Навпаки, підвищення рівня глюкози в крові було однаковим між групами, які отримували ремдесивір, і групами, які отримували плацебо, у РКД із мультиетнічними групами і пацієнтами з Китаю [98-100]. Таким чином, потрібні додаткові докази, щоб з'ясувати його вплив на метаболізм глюкози. Зараз 5 клінічних випробувань у Китаї і США оцінюють, чи може ремдесивір зменшити ризик ускладнень або скоротити терміни перебігу захворювання в пацієнтів із COVID-19. Нині FDA дозволила використання ремдесивіру, який хоча і не впливає на зниження летальності, однак значно скорочує терміни перебігу захворювання в пацієнтів із менш тяжкими формами патології [95]. Наразі проводяться подальші дослідження для оцінки ефективності ремдесивіру в пацієнтів із COVID-19 і ЦД, а також із мультиморбідністю [101-103].

Протівірусні препарати — інгібітори протеази перешкоджають утворенню нових віріонів інфікованими клітинами, пов'язуючи та інактивуючи вірусні протеази для зупинки реплікації вірусу. Скринінгове дослідження продемонструвало, що лікування лопінавіром-ритонавіром (Abbvie) і рибавірином знижує смертність та ГРДС порівняно з терапією тільки одним рибавірином [104]. Ритонавір додають до лопінавіру як фармакокінетичний підсилювач [105]. Цей препарат є потужним інгібітором цитохрому СYP 3A4, ферменту, який інактивує лопінавір [106]. Повідомлялося, що інгібітори протеази, лопінавір і ритонавір, збільшують ризик виникнення гіперглікемії та дебюту вперше виявленого ЦД, викликають декомпенсацію раніше існуючого ЦД і розвиток діабетичного кетоацидозу [107-110].

Ще одна проблема, пов'язана з інгібіторами протеази, — це фармакологічна взаємодія із цукрознижувальними препаратами, які вводять одночасно. Таким чином, пацієнтам, які застосовують ці комбінації препаратів, рекомендується частий моніторинг рівня глюкози в крові

та коригування дозування. На сьогодні клінічні дослідження ефективності препаратів у хворих із коронавірусною інфекцією тривають [111]. Створення вакцини має на меті створення тривалого імунітету. Наразі ведуться випробування нових препаратів для оцінки безпеки та імунної відповіді. На відміну від ДНК-вакцин, вакцини мРНК можуть інтегруватися в геном господаря, знижуючи ризик мутацій [112]. Вакцина мРНК-1273 — це нова інкапсульована в ліпідну наночастинку вакцина на основі мРНК, яка кодує стабілізовану перед префузією форму білка шипа [113]. Префузійна форма ідентифікується як просторова конформація білка шипа, перш ніж він зв'яжеться з АПФ2. Антитіла проти префузійної форми можуть запобігати проникненню вірусу, а також зменшувати поширення віріонів. Макролідний антибіотик азитроміцин, який використовується для інгібіції синтезу бактеріального білка шляхом зв'язування із субодиноцею бактеріальної рибосоми, також використовують для лікування загострень хронічних обструктивних хвороб легень і реактивних захворювань дихальних шляхів. Це друге використання може відображати модулюючу дію азитроміцину на імунні клітини. Він зменшує вивільнення респіраторно-синцитіального вірусу за рахунок зменшення передачі сигналів інтерферону *in vivo* та уповільнює вивільнення прозапальних цитокінів у гладеньких м'язах дихальних шляхів й епітеліальних клітинах [114]. Основною побічною дією азитроміцину є пролонгація інтервалу QT, що призводить до порушень серцевого ритму [115]. В одному когортному дослідженні 5-денний курс азитроміцину викликав майже триразове збільшення смертності через серцево-судинні ускладнення порівняно з клінічними дослідженнями інших видів антибіотиків [116], хоча в наступному когортному дослідженні [117] й метааналізі проспективних рандомізованих контрольованих досліджень не виявили підвищеного ризику смерті [118].

Як уже зазначалося вище, висловлювалися побоювання, що інгібітори РААС можуть підвищувати сприйнятливість до SARS-CoV-2 [119]. Інфекція SARS-CoV-2 викликає активацію РААС, яка може призвести до «цитокінового шторму». У суб'єктів з уже існуючим ЦД, інфікованих SARS-CoV-2, важкий перебіг захворювання пов'язаний із попереднім прозапальним статусом та ендотеліальною дисфункцією, а також частотою супутніх захворювань, таких як ожиріння, артеріальна гіпертензія, ССЗ, НАЖХП і ХХН, а також із неконтрольованою гіперглікемією, що викликає підвищення тяжкості захворювання, збільшення кількості госпіталізацій до відділення інтенсивної терапії і може бути причиною поганого прогнозу й вищих показників смертності в пацієнтів із ЦД [120].

Терапія з використанням відповідних цукро-знижувальних засобів і правильне регулювання рівня глюкози в крові сприяє одужанню та виживаності пацієнтів із ЦД і COVID-19. Різні аспекти, такі як переваги, протипоказання та обмеження використання певних комбінацій цукрознижувальних засобів і противірусних препаратів, які можуть вплинути на результат захворювання в пацієнта із ЦД і COVID-19, потрібно ретельно аналізувати. Одним із перспективних напрямків у придушенні коронавірусної інфекції на сьогодні вважається також введення більш розчинних форм АПФ2. Наразі твердо встановлено, що застосування інгібіторів РААС має потужну захисну дію на тканину легень [25].

Поки що немає даних про оптимальне лікування пацієнтів із ЦД, інфікованих SARS-CoV-2, та хворих на COVID-19, у яких розвивається глікемічна декомпенсація. Жоден із представлених препаратів не виявився домінуючим у терапевтичній стратегії для терапії COVID-19, і нині терапевтичний прорив досягнуто тільки при використанні дексаметазону. Ретельний моніторинг рівня глюкози та аналіз взаємодії лікарських засобів можуть сприяти поліпшенню клінічної симптоматики й зниженню ризиків несприятливих наслідків. Індивідуальні терапевтичні стратегії та оптимальні цілі контролю глюкози повинні бути сформульовані на підставі тяжкості захворювання, наявності супутніх захворювань та ускладнень, пов'язаних із ЦД, з урахуванням віку пацієнтів і наявності інших обтяжливих чинників. Доведено, що коронавірусна інфекція має великий вплив на лікування ЦД, тому що посилює запалення і змінює реакцію імунної системи, що призводить до складнощів у контролі глікемії. Інфекція SARS-CoV-2 також збільшує ризик тромбоемболії і з більшою ймовірністю викликає кардіореспіраторну недостатність у пацієнтів із ЦД порівняно з пацієнтами без нього. Зараз вважається, що всі ці механізми сприяють поганому прогнозу пацієнтів із ЦД і COVID-19. Під час пандемії COVID-19 суворий глікемічний контроль та управління чинниками ризику ССЗ мають вирішальне значення для пацієнтів із ЦД. Ліки, які застосовують як при ЦД, так і при ССЗ, слід відповідно коригувати для людей із високим ризиком зараження SARS-CoV-2 [84, 85, 121]. Ґрунтуючись на результатах дослідження, комбіноване лікування цими двома агентами може бути кориснішим, ніж будь-яким із них окремо. Однак слід мати на увазі, що ефективність дексаметазону при лікуванні COVID-19 була доведена в добре спланованих РКД, таких як дослідження RECOVERY, тоді як таких переконливих РКД для гідроксихлорохіну не виконувалося [84]. Глобальна пандемія COVID-19, безперечно, становить значну небезпеку для здоров'я, особливо для пацієнтів із ЦД. Специфічна терапія перебуває

на стадії створення, на відміну від вакцини від COVID-19. Оптимальна стратегія ведення таких пацієнтів, наприклад підбір цукрознижувальних, антигіпертензивних і гіполідемічних препаратів, є важливою проблемою для сучасних і майбутніх досліджень. ЦД та інші супутні захворювання є важливими предикторами важкого перебігу та високої смертності в пацієнтів із COVID-19 [122].

На сьогодні необхідні подальші клінічні дослідження для забезпечення кращого розуміння патофізіологічних механізмів, що лежать в основі зв'язку між COVID-19 і ЦД, для здійснення ефективного терапевтичного прориву як у лікувальних стратегіях, так і в медикаментозних тактиках, націлених на запобігання коронавірусній інфекції в пацієнтів із ЦД.

Список використаної літератури

1. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China* / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet*. — 2020. — Vol. 395, № 10223. — P. 497-506.
2. *Rothan H.A. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak* / H.A. Rothan, S.N. Byrareddy // *J. Autoimmun.* — 2020. — Vol. 109. — P. 102433.
3. *COVID-19 and diabetes mellitus: the link and clinical implications* / Chidiebere V. Ugwueze, Basil Chukwuma Ezeokpo, Bede I. Nnolim [et al.] // *Dubai Diabetes Endocrinol. J.* — 2020. — Vol. 26. — P. 69-77.
4. *Chan-Yeung M. SARS: epidemiology* / M. Chan-Yeung, R.H. Xu // *Respirology*. — 2003. — Vol. 8, Suppl. 1. — P. S9-S14.
5. *From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight* / Z. Song, Y. Xu, L. Bao [et al.] // *Viruses*. — 2019. — Vol. 11, № 1. — P. E59.
6. *Poutanen S.M. Etiologic agents of infectious diseases*. In: Long SS, editor. *Principles and practice of paediatric infectious diseases*. 4th ed. — 2012. — P. 1547-1712.
7. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
8. *The lancet commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives* / J.C. Chan, L.L. Lim, N.J. Wareham [et al.] // *Lancet*. — 2021. — Vol. 396, № 10267. — P. 2019-2082.
9. *Parohan M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies* / M. Parohan, S. Yaghoubi, A. Seraji [et al.] // *Aging Male*. — 2020. — Vol. 23, № 5. — P. 1416-1424.
10. *The clinical characteristics and outcomes of COVID-19 infections in patients with diabetes at a tertiary care center in the UAE* / K. Hafidh, S. Abbas, A. Khan [et al.] // *Dubai Diabetes Endocrinol. J.* — 2021. — Vol. 26, № 4. — P. 1-6.
11. *Diabetes mellitus and COVID-19: associations and possible mechanisms* / G. Li, Z. Chen, Z. Lv [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* — 2021. — Vol. 2021. — P. 7394378.
12. *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. Metab.* — 2020. — Vol. 31, № 6. — P. 1068-1077.e3.
13. *Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis* / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* — 2020. — Vol. 94. — P. 91-95.
14. *Wu Z. 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* / Z. Wu, J.M. McGoogan // *JAMA*. — 2020. — Vol. 323, № 13. — P. 1239-1242.
15. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China* / W. Guan, Z. Ni, Yu Hu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382, № 18. — P. 1708-1720.
16. *Onder G. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy* / G. Onder, G. Rezza, S. Brusaferro // *JAMA*. — 2020. — Vol. 323, № 18. — P. 1775-1776.
17. *Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: systematic review and meta-analysis* / G. Corona, A. Pizzocaro, W. Vena [et al.] // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2021. — Vol. 22, № 2. — P. 275-296.
18. *Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? — a mini-review* / S. Knapp // *Gerontology*. — 2013. — Vol. 59, № 2. — P. 99-104.
19. *Geerlings S.E. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM)* / S.E. Geerlings, A.I. Hoepelman // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* — 1999. — Vol. 26, № 3-4. — P. 259-265.
20. *Petrie J.R. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms* / J.R. Petrie, T.J. Guzik, R.M. Touyz // *Can. J. Cardiol.* — 2018. — Vol. 34, № 5. — P. 575-584.
21. *Immune response and COVID-19: A mirror image of sepsis* / E. López-Collazo, J. Avendaño-Ortiz, A. Martín-Quirós, L.A. Aguirre // *Int. J. Biol. Sci.* — 2020. — Vol. 16, № 14. — P. 2479-2489.
22. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study* / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet*. — 2020. — Vol. 395, № 10229. — P. 1054-1062.
23. *Muniyappa R. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus* / R. Muniyappa, S. Gubbi // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2020. — Vol. 318, № 5. — P. E736-E741.
24. *AlGhatrif M. The dilemma of coronavirus disease 2019, aging, and cardiovascular disease: Insights from cardiovascular aging science* / M. AlGhatrif, O. Cingolani, E.G. Lakatta // *JAMA Cardiol.* — 2020. — Vol. 5, № 7. — P. 747-748.
25. *A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury* / K. Kuba, Y. Imai, S. Rao [et al.] // *Nat. Med.* — 2005. — Vol. 11, № 8. — P. 875-879.
26. *Sun B. Perspectives of antidiabetic drugs in diabetes with coronavirus infections* / B. Sun, S. Huang, J. Zhou // *Front. Pharmacol.* — 2021. — Vol. 11. — P. 592439.
27. *Fang L. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?* / L. Fang, G. Karakiulakis, M. Roth // *Lancet Respir. Med.* — 2020. — Vol. 8, № 4. — P. e21.
28. *Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2* / G.P. Fadini, M.L. Morieri, E. Longato, A. Avogaro // *J. Endocrinol. Invest.* — 2020. — Vol. 43, № 6. — P. 867-869.
29. *Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy)* / E. Longato, B. Di Camillo, G. Sparacino [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2020. — Vol. 30, № 1. — P. 84-91.

30. Klonoff D.C. Letter to the Editor: COVID-19 in patients with diabetes: Risk factors that increase morbidity / D.C. Klonoff, G.E. Umpierrez // *Metabolism*. — 2020. — Vol. 108. — P. 154224.
31. Ceriello A. COVID-19 and diabetes management: What should be considered? / A. Ceriello, A.P. Stoian, M. Rizzo // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2020. — Vol. 163. — P. 108151.
32. Pal R. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? / R. Pal, S.K. Bhadada // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2020. — Vol. 163. — P. 108146.
33. SGLT2 inhibitors as a therapeutic option for diabetic nephropathy / D. Kawanami, K. Matoba, Y. Takeda [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2017. — Vol. 18, № 5. — P. 1083.
34. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes management: key evidence and implications for clinical practice / J. Wilding, K. Fernando, N. Milne [et al.] // *Diabetes Ther.* — 2018. — Vol. 9, № 5. — P. 1757-1773.
35. Diabetes and the COVID-19 pandemic: how insights from recent experience might guide future management / A.P. Stoian, Y. Banerjee, A.A. Rizvi, M. Rizzo // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* — 2020. — Vol. 18, № 4. — P. 173-175.
36. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes / A.B. Crouse, T. Grimes, P. Li [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. — 2021. — Vol. 11. — P. 600439.
37. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter, case-control, retrospective, observational study / S.B. Solerte, F. D'Addio, R. Trevisan [et al.] // *Diabetes Care*. — 2020. — Vol. 43, № 12. — P. 2999-3006.
38. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 / S.R. Bornstein, F. Rubino, K. Khunti [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2020. — Vol. 8, № 6. — P. 546-550.
39. Diaz-Ramos A. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor use: a case report and review of the literature / A. Diaz-Ramos, W. Eilbert, D. Marquez // *Int. J. Emerg. Med.* — 2019. — Vol. 12, № 1. — P. 27.
40. CDC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and diabetes: the importance of prevention, management, and support. Centers for Disease Control and Prevention. www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cdcresponse/about-COVID-19.html. Updated July 28, 2020. Accessed August 31, 2020.
41. A pragmatic approach to inpatient diabetes management during the COVID-19 pandemic / M. Korytkowski, K. Antinori-Lent, A. Drincic [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2020. — Vol. 105, № 9. — P. dgaa342.
42. Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases / F. Prattichizzo, L. La Sala, L. Rydén [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* — 2019. — Vol. 26, № 2 (Suppl.). — P. 73-80.
43. Comparable COVID-19 outcomes with current use of GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors or SGLT-2 inhibitors among patients with diabetes who tested positive for SARS-CoV-2 / S.B. Israelsen, A. Pottegård, H. Sandholdt [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* — 2021. — Vol. 23, № 6. — P. 1397-1401.
44. Das L. SGLT2 inhibition and COVID-19: The road not taken / L. Das, P. Dutta // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2020. — Vol. 50, № 12. — P. e13339.
45. Meyer E.J. SGLT2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis: a South Australian clinical case series and Australian spontaneous adverse event notifications / E.J. Meyer, G. Gabb, D. Jesudason // *Diabetes Care*. — 2018. — Vol. 41, № 4. — P. e47-e49.
46. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy / X. Cao // *Nat. Rev. Immunol.* — 2020. — Vol. 20, № 5. — P. 269-270.
47. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? / G. Iacobellis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2020. — Vol. 162. — P. 108125.
48. Scheen A.J. DPP-4 inhibition and COVID-19: From initial concerns to recent expectations / A.J. Scheen // *Diabetes Metab.* — 2021. — Vol. 47, № 2. — P. 101213.
49. Safety and efficacy of DPP4 inhibitor and basal insulin in type 2 diabetes: an updated review and challenging clinical scenarios / F. Gomez-Peralta, C. Abreu, S. Gomez-Rodriguez [et al.] // *Diabetes Ther.* — 2018. — Vol. 9, № 5. — P. 1775-1789.
50. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic / E. Driggin, M.V. Madhavan, B. Bikdeli [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2020. — Vol. 75, № 18. — P. 2352-2371.
51. Bangash M.N. COVID-19 and the liver: little cause for concern / M.N. Bangash, J. Patel, D. Parekh // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* — 2020. — Vol. 5, № 6. — P. 529-530.
52. Tadic M. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence? / M. Tadic, C. Cuspidi, C. Sala // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. — 2020. — Vol. 22, № 6. — P. 943-948.
53. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry / F.J. Carrasco-Sánchez, M.D. López-Carmona, F.J. Martínez-Marcos [et al.] // *Ann. Med.* — 2021. — Vol. 53, № 1. — P. 103-116.
54. Mendez C.E. Pharmacotherapy for hyperglycemia in noncritically ill hospitalized patients / C.E. Mendez, G.E. Umpierrez // *Diabetes Spectr.* — 2014. — Vol. 27, № 3. — P. 180-188.
55. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control / E.S. Moghissi, M.T. Korytkowski, M. DiNardo M [et al.] // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32, № 6. — P. 1119-1131.
56. 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. — Vol. 43, № 7. — P. 1378-1381.
57. Lim S. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management / S. Lim, J.H. Bae, H.S. Kwon, M.A. Nauck // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2021. — Vol. 17, № 1. — P. 11-30.
58. The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial / V. Novack, M. Eisinger, A. Frenkel [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2009. — Vol. 35, № 7. — P. 1255-1260.
59. Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial / L. Papazian, A. Roch, P.E. Charles [et al.] // *JAMA*. — 2013. — Vol. 310, № 16. — P. 1692-1700.
60. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19 / X.J. Zhang, J.J. Qin, X. Cheng [et al.] // *Cell. Metab.* — 2020. — Vol. 32, № 2. — P. 176-187.
61. Association between antecedent statin use and decreased mortality in hospitalized patients with COVID-19 / A. Gupta, M.V. Madhavan, T.J. Poterucha [et al.] // *Nat. Commun.* — 2021. — Vol. 12, № 1. — P. 1325.
62. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // *Lancet*. — 2020. — Vol. 395, № 10223. — P. 507-513.
63. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis / F.A. Klok, M.J.H.A. Kruip, N.J.M. van der Meer [et al.] // *Thromb. Res.* — 2020. — Vol. 191. — P. 148-150.
64. 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.
65. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun // *J. Thromb. Haemost.* — 2020. — Vol. 18, № 4. — P. 844-847.
66. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report / L.K. Moores, T. Tritschler, S. Brosnahan [et al.] // *Chest*. — 2020. — Vol. 158, № 3. — P. 1143-1163.
67. Endothelial cell contributions to COVID-19 / A.E. Oxford, F. Halla, E.B. Robertson, B.E. Morrison // *Pathogens*. — 2020. — Vol. 9, № 10. — P. 785.
68. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2 / C.M. Ferrario, J. Jessup, M.C. Chappell [et al.] // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111, № 20. — P. 2605-2610.
69. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *Lancet*. — 2020. — Vol. 395, № 10234. — P. 1417-1418.

70. Coagulation dysfunction / Y. Fei, N. Tang, H. Liu, W. Cao // *Arch. Pathol. Lab. Med.*—2020. — Vol. 144, № 10. — P. 1223-1229.
71. Subcommittee on disseminated intravascular coagulation. Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH / T. Iba, J.H. Levy, H. Wada [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* — 2019. — Vol. 17, № 2. — P. 415-419.
72. Chung W.S. Diabetes increases the risk of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based cohort study / W.S. Chung, C.L. Lin, C.H. Kao // *Thromb. Haemost.* — 2015. — Vol. 114, № 4. — P. 812-818.
73. Diabetes mellitus increases the incidence of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty / Z. Zhao, S. Wang, W. Ma [et al.] // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* — 2014. — Vol. 134, № 1. — P. 79-83.
74. Predictors of post-thrombotic ulcer after acute DVT: The RIETE registry / J.P. Galanaud, L. Bertoletti, M. Amitrano [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2018. — Vol. 118, № 2. — P. 320-328.
75. Diabetes mellitus is associated with increased risk of ischemic stroke in patients with and without coronary artery disease / K.K.W. Olesen, M. Madsen, C. Gyldenkerne [et al.] // *Stroke.* — 2019. — Vol. 50, № 12. — P. 3347-3354.
76. Arepally G.M. Changing practice of anticoagulation: will target-specific anticoagulants replace warfarin? / G.M. Arepally, T.L. Ortel // *Annu. Rev. Med.* — 2015. — Vol. 66. — P. 241-253.
77. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* — 2020. — Vol. 18, № 5. — P. 1094-1099.
78. Attenuation of carotid neointimal formation after direct delivery of a recombinant adenovirus expressing glucagon-like peptide-1 in diabetic rats / S. Lim, G.Y. Lee, H.S. Park [et al.] // *Cardiovasc. Res.* — 2017. — Vol. 113, № 2. — P. 183-194.
79. The GLP-1 analogue lixisenatide decreases atherosclerosis in insulin-resistant mice by modulating macrophage phenotype / Á. Vinué, J. Navarro, A. Herrero-Cervera [et al.] // *Diabetologia.* — 2017. — Vol. 60, № 9. — P. 1801-1812.
80. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial / H.C. Gerstein, H.M. Colhoun, G.R. Dagenais [et al.] // *Lancet.* — 2019. — Vol. 394, № 10193. — P. 121-130.
81. Updated approaches against SARS-CoV-2 / H. Li, Y. Zhou, M. Zhang [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2020. — Vol. 64, № 6. — P. e00483-20.
82. Kupferschmidt K. Race to find COVID-19 treatments accelerates / K. Kupferschmidt, J. Cohen // *Science.* — 2020. — Vol. 367, № 6485. — P. 1412-1413.
83. Bonaventura A. Steroid-induced hyperglycemia: An underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review / A. Bonaventura, F. Montecucco // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2018. — Vol. 139. — P. 203-220.
84. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 / RECOVERY Collaborative Group, P. Horby, W.S. Lim, J.R. Emberson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2021. — Vol. 384, № 8. — P. 693-704.
85. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial / B.M. Tomazini, I.S. Maia, A.B. Cavalcanti [et al.] // *JAMA.* — 2020. — Vol. 324, № 13. — P. 1307-1316.
86. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis / WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, J.A.C. Sterne, S. Murthy, J.V. Diaz [et al.] // *JAMA.* — 2020. — Vol. 324, № 13. — P. 1330-1341.
87. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial / D.C. Angus, L. Derde, F. Al-Beidh [et al.] // *JAMA.* — 2020. — Vol. 324, № 13. — P. 1317-1329.
88. Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: a multicentre study / M. Bartoletti, L. Marconi, L. Scudeller [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2021. — Vol. 27, № 1. — P. 105-111.
89. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial / P.F. Dequin, N. Heming, F. Meziani [et al.] // *JAMA.* — 2020. — Vol. 324, № 13. — P. 1298-1306.
90. Russell C.D. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury / C.D. Russell, J.E. Millar, J.K. Baillie // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395, № 10223. — P. 473-475.
91. Clore J.N. Glucocorticoid-induced hyperglycemia / J.N. Clore, L. Thurby-Hay // *Endocr. Pract.* — 2009. — Vol. № 5. — P. 469-474.
92. Prescott H.C. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and hope during the pandemic / H.C. Prescott, T.W. Rice // *JAMA.* — 2020. — Vol. 324, № 13. — P. 1292-1295.
93. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature / P. Katulanda, H.A. Dissanayake, I. Ranathunga [et al.] // *Diabetologia.* — 2020. — Vol. 63, № 8. — P. 1440-1452.
94. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro / L. Caly, J.D. Druce, M.G. Catton MG [et al.] // *Antiviral Res.* — 2020. — Vol. 178. — P. 104787.
95. FDA approves remdesivir, first treatment for COVID-19 // *The Brown University Child & Adolescent Psychopharmacology Update.* 2021. — Vol. 23, № 6. — P. 1-10.
96. Salem E.S. Insulin treatment attenuates renal ADAM17 and ACE2 shedding in diabetic Akita mice / E.S. Salem, N. Grobe, K.M. Elased // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2014. — Vol. 306, № 6. — P. F629-F639.
97. Li Y.N. Remdesivir attenuates high fat diet (HFD)-induced NAFLD by regulating hepatocyte dyslipidemia and inflammation via the suppression of STING / Y.N. Li, Y. Su // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020. — Vol. 526, № 2. — P. 381-388.
98. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report / J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 383, № 19. — P. 1813-1826.
99. McMahon J.H. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — preliminary report / J.H. McMahon, A. Udy, A.Y. Peleg // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 383, № 10. — P. 992-993.
100. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / Y. Wang, D. Zhang, G. Du [et al.] // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395, № 10236. — P. 1569-1578.
101. Sreekanth Reddy O, Lai WF. Tackling COVID-19 using remdesivir and favipiravir as therapeutic options / O. Sreekanth Reddy, W.F. Lai // *Chembiochem.* — 2021. — Vol. 22, № 6. — P. 939-948.
102. Jorgensen S.C.J. Remdesivir: Review of pharmacology, pre-clinical data, and emerging clinical experience for COVID-19 / S.C.J. Jorgensen, R. Kebriaei, L.D. Dresser // *Pharmacotherapy.* — 2020. — Vol. 40, № 7. — P. 659-671.
103. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies / A.K. Singh, A. Singh, R. Singh, A. Misra // *Diabetes Metab. Syndr.* — 2020. — Vol. 14, № 4. — P. 641-648.
104. Hull M.W. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy / M.W. Hull, J.S.G. Montaner // *Ann. Med.* — 2011. — Vol. 43, № 5. — P. 375-388.
105. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial / I.F. Hung, K.C. Lung, E.Y. Tso [et al.] // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395, № 10238. — P. 1695-1704.
106. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings / C.M. Chu, V.C.C. Cheng, I.F.N. Hung [et al.] // *Thorax.* — 2004. — Vol. 59, № 3. — P. 252-256.
107. Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens / H.J. Woerle, P.R. Mariuz, C. Meyer [et al.] // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52, № 4. — P. 918-925.
108. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study / S. Tsiodras, C. Mantzoros, S. Hammer, M. Samore // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160, № 13. — P. 2050-2056.
109. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study / T.T. Brown, S.R. Cole, X. Li [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 165, № 10. — P. 1179-1184.
110. Kan V.L. Diabetic ketoacidosis in an HIV patient: a new mechanism of HIV protease inhibitor-induced glucose intolerance / V.L. Kan, E.S. Nylen // *AIDS.* — 1999. — Vol. 13, № 14. — P. 1987-1989.

111. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 / B. Cao, Y. Wang, D. Wen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382, № 19. — P. 1787-1799.
112. mRNA vaccines a new era in vaccinology / N. Pardi, M.J. Hogan, F.W. Porter, D. Weissman // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2018. — Vol. 17, № 4. — P. 261-279.
113. Hodgson J. The pandemic pipeline / J. Hodgson // *Nat. Biotechnol.* — 2020. — Vol. 38, № 5. — P. 523-532.
114. Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications / M.J. Parnham, V.E. Haber, E.J. Giamarellos-Bourboulis [et al.] // *Pharmacol. Ther.* 2014. — Vol. 143, № 2. — P. 225-245.
115. Goldstein E.J.C. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest / E.J.C. Goldstein, Jr. R.C. Owens, T.D. Nolin // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 43, № 12. — P. 1603-1611.
116. Azithromycin and the risk of cardiovascular death / W.A. Ray, K.T. Murray, K. Hall [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366, № 20. — P. 1881-1890.
117. Svanström H. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes / H. Svanström, B. Pasternak, A. Hviid // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368, № 18. — P. 1704-1712.
118. Baker W.L. Azithromycin for the secondary prevention of coronary artery disease: a meta-analysis / W.L. Baker, K.A. Couch // *Am. J. Health Syst. Pharm.* — 2007. — Vol. 64, № 8. — P. 830-836.
119. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system / M. Gheblawi, K. Wang, A. Viveiros [et al.] // *Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2.* — 2020. — Vol. 126. — P. 1456-1474.
120. Samuel S.M. Therapeutic potential of metformin in COVID-19: reasoning for its protective role / S.M. Samuel, E. Varghese, D. Büsselberg // *Trends Microbiol.* 2021 Mar 14: S0966-842X(21)00063-9.
121. COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study // *Eur. J. Intern. Med.* — 2020. — Vol. 82. — P. 38-47.
122. New-onset diabetes in Covid-19 / F. Rubino, S.A. Amiel, P. Zimmet [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 383, № 8. — P. 789-790.

COVID-19 AND DIABETES MELLITUS: THE LATEST ADVANCES IN CLINICAL STUDIES AND THERAPY

M.D. Tronko, V.V. Popova

Abstract. The pandemic has affected millions of people, and the associated chronic diseases can have prognostic and therapeutic consequences. One of the major chronic conditions is undoubtedly diabetes mellitus (DM), as it affects hospitalization and mortality. Currently, about half a billion people worldwide suffer from diabetes, and their number will increase by 25% and 51% in 2030 and 2045, respectively. The prevalence of pathology is projected to increase by 9.3% (463 million people): to 10.2% in 2030 and 10.9% in 2045. According to various studies, the prevalence of diabetes in patients with COVID-19 fluctuated from 5% to 36%. Diabetes mellitus is one of the most serious comorbidities in patients with COVID-19, which determines the relevance of the study of all aspects related to the relationship between these two diseases in both pathophysiological and therapeutic perspectives.

Keywords: COVID-19, angiotensin-converting enzyme 2, diabetes mellitus.