

И.В. Триголовосова<sup>1</sup>, Е.А. Праскурничий<sup>1</sup>, Т.Ю. Ходеева<sup>2</sup>, Н.Н. Хижняк<sup>2</sup>

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОЖИРЕНИЕ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19): ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>ФГБУ ФКЦ ВМТ ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Праскурничий Евгений Аркадьевич: praskurnichey@mail.ru

### Резюме

Ожирение и сахарный диабет (СД), наряду с сердечно-сосудистыми, респираторными и онкологическими заболеваниями являются ведущими факторами риска высокой заболеваемости и тяжелого течения КИ. У пациентов с КИ риск смерти при ожирении напрямую зависит от ИМТ и увеличивается в 1,4- 5 раз при наличии морбидного ожирения. Сопутствующие ожирению сахарный диабет 2 типа (СД2) и АГ увеличивают риск тяжелого течения КИ, причем риск значительно повышается при сочетании ожирения и СД2 и /или АГ. Риск тяжелого течения КИ напрямую зависит от степени компенсации СД. При выраженной декомпенсации СД (уровень HbA1c >10%) значительно увеличивался риск смерти при КИ как у больных СД2, так и при СД1. В настоящее время накоплены данные многочисленных работ, подтверждающих увеличение частоты возникновения СД после КИ (по данным метаанализа - 14,4%). Патогенез развития гипергликемии при КИ – многофакторный процесс, включающий прямое повреждение в-клеток вирусом, развитием воспаления в протоках поджелудочной железы с развитием панкреатита, диабетогенным эффектом стероидных и иммунных препаратов, применяемых для лечения КИ, увеличения ИР вследствие значительного выброса цитокинов в результате развития цитокинового шторма, стрессовой гипергликемией, которая сопровождает многие острые состояния. С учетом наличия нескольких механизмов, участвующих в развитии гипергликемии при Covid-19, подходы к терапии как впервые выявленной гипергликемии, так и тактика ведения пациентов с уже известным СД в стационаре, могут отличаться от существующих. Разработка новых алгоритмов терапии гипергликемии при КИ и внедрение их в клиническую практику является важнейшей задачей современной эндокринологической науки, так как позволит предотвратить тяжелые последствия и обеспечить снижение смертности при КИ.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ожирение, Covid-19, гипергликемия, инсулинотерапия

**Для цитирования:** Триголовосова И.В., Праскурничий Е.А., Ходеева Т.Ю., Хижняк Н.Н. Сахарный диабет и ожирение при коронавирусной инфекции (COVID-19): эпидемиология, патогенез, подходы к терапии // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2022. № 2. С. 54–59. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-2-54-59

## Reciprocity of Perfectionism and Feelings of Guilt and Shame Among Employees of Police Suffering from Somatized Disorder

I.V. Trigoloso<sup>1</sup>, E.A. Praskurnichiy<sup>1</sup>, T.U. Hodeeva<sup>2</sup>, N.N. Hizniak<sup>2</sup><sup>1</sup>A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia<sup>2</sup>FGBU FKC VMT FMBA Russia, Moscow

Contact person: Praskurnichiy Evgeniy Arkad'evich: praskurnichey@mail.ru@mail.ru

### Abstract

Obesity and Diabetes mellitus (DM) along with cardiovascular, respiratory and cancer disease are main risk factors of high morbidity and severe coronavirus disease of 2019 (COVID-19). Mortality rate in obesity patients depends on BMI and increasing in 1,5-4 times in case of morbidity obesity. Type 2 Diabetes mellitus (T2DM) and arterial hypertension increase the risk of severe COVID-19 and that risk increasing in combination obesity and DM and/or arterial hypertension. The severe COVID-19 depends on degree of glycosylated hemoglobin (HbA1c). The mortality risk in COVID-19 patients with HbA1c >10% greatly increase in T2DM as well as in T1DM. In a systematic review of 3,711 COVID-19 patients from 8 studies (492 patients with new-onset diabetes), the pooled prevalence of new-onset diabetes was 14.4% (95% CI 5.9–25.8%) from a random-effect meta-analysis. The pathogenesis of hyperglycemia in COVID-19 - multifactorial process, including direct injury β-cells by SARS CoV2, inflammation in pancreatic ducts, stress hyperglycemia, increase insulin resistance due to cytokine storm and steroid-induced diabetes. Given the presence of several mechanisms involved in the development of hyperglycemia with COVID-19, the approach to therapy DM in Covid-19 may differ from current guidelines. Development of new algorithms of hyperglycemia therapy for Covid-19 and their introduction into clinical practice is the most important task of modern endocrinological science, as it will prevent serious consequences and ensure a decrease in mortality in Covid-19

**Keywords:** diabetes mellitus, Covid-19 obesity, hyperglycemia, insulin therapy

**For citation:** Trigoloso I.V., Praskurnichiy E.A., Hodeeva T.U., Hizniak N.N. Diabetes mellitus and obesity in Covid-19: epidemiology, pathogenesis, approach to the treatment. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2022.2:54-59. (In Russian) DOI: 10.12737/1024-6177-2022-2-54-59

Новая коронавирусная инфекция (Covid 19) (КИ), первые случаи которой были зафиксированы в Китае, провинции Ухань более, чем 2 года назад, по данным Всемирной Организации Здравоохранения привела к смерти почти 6 миллионов человек во всем мире [1]. Активное изучение факторов риска, связанных с развитием тяжелого течения КИ, являются предметом пристального внимания ученых всего мира, так как позволит разработать эффективные стратегии терапии у больных в зависимости от наличия у пациента тех или иных сопутствующих заболеваний. Пандемия КИ заставила все медицинское сообщество мира еще раз обратить взгляд на проблему ожирения и ассоциированных с ним патологий, так как было доказано, что ожирение и сахарный диабет (СД), наряду с сердечно-сосудистыми, респираторными и онкологическими заболеваниями являются ведущими факторами риска высокой заболеваемости и тяжелого течения КИ [2-4].

### Эпидемиология

По данным одного из самых крупных популяционных исследований влияния ожирения на течение КИ, проведенного в Великобритании в 2020 г (более 8 млн. пациентов с КИ), было показано, что с увеличением ИМТ возрастает риск развития тяжелого течения заболевания с необходимостью применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (при ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> ОР 1,64 (1,37-1,97), при ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup> ОР 2,59 (2,14-3,15), при ИМТ выше 35 кг/м<sup>2</sup> 4,35 (3,54-5,35) [5]. Риск смерти при ожирении так же напрямую зависит от ИМТ и увеличивается в 1,4- 5 раз при наличии морбидного ожирения (ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>) [6-8]. Интересно, что и риск инфицирования SARS CoV2 возрастает в 1,5 раз при ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup> (ОР 1,54 (1,46-1,62) в сравнении с нормальной массой тела [5] (Hippisley-Cox 2020), что связано, по всей вероятности, с большим количеством рецепторов АПФ2 у лиц с ожирением [9].

Сопутствующие ожирению сахарный диабет 2 типа (СД2) и АГ увеличивают риск тяжелого течения КИ, причем риск значительно повышается при сочетании ожирения и СД2 и /или АГ [10-12]. Пациентам с КИ, ассоциированным с СД, как правило требуется более длительный срок пребывания в стационаре, у них чаще развиваются тяжелые осложнения КИ, что является причиной высокого уровня смертности данной категории пациентов [4, 13, 14]. По данным одного из первых исследований, проведенных в Китае в феврале 2020 г смертность от КИ у больных СД более, чем в 2 раза превышала данный показатель у пациентов без СД (7,3% и 3,2%, соответственно) [3].

Похожие результаты были представлены чуть позже Британскими учеными: риск смерти у госпитализированных больных КИ при наличии сахарного диабета 1 типа (СД1) был 3,5 раза выше, а СД2 в 2 раза выше в сравнении с пациентами, у которых не было СД [15].

Риск тяжелого течения КИ напрямую зависит от степени компенсации СД. Известно, что даже гипергликемия, не достигающая диабетических показателей (до 7 ммоль/л натощак), является независи-

мым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [16]. При КИ по данным исследования, проведенного среди 605 госпитализированных пациентов, при КИ риск смерти, вследствие осложнений, при уровне гликемии натощак 6,1-6,9 ммоль/л составил 2,61 (95%ДИ 1,64-4,41), по сравнению с данным показателем при нормогликемии [17]. Результаты другого исследования, проведенного в Китае среди 453 госпитализированных с КИ, количество пациентов, которым потребовалось проведение ИВЛ, составило 4,7% при уровне гликемии натощак 5,6-6,9 ммоль/л и HbA1c 5,7-6,4%, что в 2 раза превышало количество ИВЛ у пациентов с нормогликемией (2,3%) [18].

При наличии явного СД риск тяжелого течения КИ еще выше. Результаты крупного ретроспективного исследования, проведенного с США в самом начале пандемии (в марте-апреле 2020 г) показали, что уровень смертности у больных СД составлял 14,8%, а у пациентов с неконтролируемой гипергликемией - 28,8% [13].

По данным Британских ученых при выраженной декомпенсации СД (уровень HbA1c > 10%) значительно увеличивался риск смерти при КИ как у больных СД2 (относительный риск (ОР) 1,61 (1,47-1,77)), так и при СД1 (ОР 2,23 (1,5-3,3)).

Высокая заболеваемость и тяжелое течение КИ обеспечивают неутешительную статистику - высокий процент госпитализации, в том числе в отделения интенсивной терапии и реанимации пациентов с СД. По данным одного из первых исследований, проведенного еще в Ухани (Китай), среди госпитализированных с КИ, количество больных СД2 составило 21,6%, с предиабетом - 28,4 % пациентов, и впервые выявленный СД был обнаружен у 20,8% больных [18]. Высокий процент пациентов в группе впервые выявленных нарушений углеводного обмена по данным первых исследований - свидетельство высокой распространенности недиагностированных нарушений углеводного обмена в популяции, так как в статистику включались все больные с гипергликемией, независимо от уровня гликированного гемоглобина. Более поздние исследования при оценке распространенности впервые выявленного СД при КИ учитывали только тех больных, у которых СД диагностирован именно после перенесенной КИ, исключая пациентов с ранее не диагностированным СД (уровень глюкозы натощак выше 7 ммоль/л, HbA1c ниже 6,5%) [19].

В настоящее время накоплены данные многочисленных работ, подтверждающих увеличение частоты возникновения СД после КИ [20-22]. По данным Британского исследования у 30 детей в возрасте 23 месяца-16.8 лет впервые выявленный СД в 15% случаев был ассоциирован с положительным результатом на SARS CoV2. По сравнению с предыдущим периодом прирост заболеваемости СД1 составил 80% [20]. Результаты оценки распространенности СД другого исследования, проведенного в Италии (413 госпитализированных пациентов с КИ), показали, что СД встречался у 107 (25,6%), а впервые выявленный СД у 21 (5%) пациентов [19]. Метаанализ, включивший

3600 пациентов с КИ показал, что распространенность впервые выявленного СД при КИ составляет 14,4% [22], причем данная категория больных имеет худшие прогнозы в плане тяжести течения заболевания, в отличие от пациентов с ранее диагностированным СД [19,22].

Диабетический кетоацидоз (ДКА) и гиперосмолярное гипергликемическое состояние частое осложнение СД в условиях КИ. По данным исследования, проведенного в Великобритании, частота развития ДКА составила 31,4%, гиперосмолярного гипергликемического состояния 31,7%, причем 80% исследованных пациентов составляли больные СД2. Данный факт указывает на развитие абсолютной недостаточности инсулина при КИ, как одном из ведущих механизмов развития гипергликемии при КИ [23].

### **Механизмы развития гипергликемии при КИ и причины тяжелого течения КИ при СД.**

Итак, каковы же механизмы декомпенсации СД и развития СД de novo и фатального течения КИ в условиях гипергликемии?

Патогенез развития гипергликемии при КИ, в настоящее время активно исследуются учеными всего мира. Обсуждается двусторонняя взаимосвязь между КИ и СД: с одной стороны гипергликемия является предиктором высокой заболеваемости и тяжелого течения КИ, с другой стороны КИ является фактором, провоцирующим развитие гипергликемии и СД [24].

Гипергликемия является неблагоприятным фактором течения многих вирусных и бактериальных инфекций, фактором, обеспечивающим высокий риск развития септических состояний, что в значительной степени осложняет течение, в том числе и КИ. Особенным является тот факт, что восприимчивость и тяжесть КИ у пациентов с ожирением и при СД2 генетически детерминированы, и это было показано при исследовании с использованием генетических исследований, в частности метода полногеномного поиска ассоциаций [25]. Ожирение и СД ассоциированы с развитием гиперкоагуляции и повышенным риском тромбозов вследствие развития хронического внутрисосудистого воспаления, активации протромботических факторов, нарушение фибринолиза. В условиях повышенной тромбообразования при КИ это является дополнительным фактором прогрессирования гиперкоагуляционного синдрома не только в сосудах легких, но и в других органах и тканях [26,27]. Повышенный уровень цитокинов при ожирении и СД, особенно в условиях гипергликемии обеспечивают утяжеление "цитокинового шторма", вызванного КИ, что приводит к прогрессированию тяжелого течения КИ и развитием септического воспаления при ОРДС. Это подтверждается наличием положительной взаимосвязи между уровнем ИЛ-6, маркерами бактериальной инфекции (ДКН и мукополисахаридами бактерий) и маркером альвеолярного повреждения эпителиальных клеток I типа (EN-RAGE)[28].

Диабетогенный эффект КИ, с другой стороны, обеспечивается прямым повреждением в-клеток вирусом, развитием воспаления в протоках поджелудочной железы с развитием панкреатита, диабетогенным эффектом стероидных и иммунных

препаратов, применяемых для лечения КИ, увеличению ИР вследствие значительного выброса цитокинов в результате развития цитокинового шторма, стрессовой гипергликемией, которая сопровождается многие острые состояния [29-31].

Стрессовая гипергликемия и последующее развитие СД после перенесенного SARS CoV1, описанные в литературе, также были ассоциированы с увеличением смертности [29]. Более, чем 3-х кратное повышение смертности при развитии стрессовой гипергликемии при других острых состояниях (инфаркте миокарда, других инфекциях) связано с повышением липолиза, циркуляции СЖК, что обеспечивает эффект липотоксичности и повреждения секреции инсулина в-клетками поджелудочной железы и развития гипергликемии [30].

Наличие большого количества рецепторов АПФ2 в в-клетках поджелудочной железы приводит к развитию прямого повреждению секреторной способности и апоптозу в-клеток, и рассматривается как один из возможных механизмов развития гипергликемии при КИ [31].

Поражение экзокринной части поджелудочной железы SARS CoV2 (ацинарных клеток и клеток протоков) приводит к развитию панкреатита. Повышение уровня амилазы и липазы наблюдается у 17% больных с тяжелым течением КИ, а данные КТ подтверждают увеличение поджелудочной железы и расширение панкреатических протоков [31].

Повышение инсулинорезистентности при КИ также является причиной развития гипергликемии. С одной стороны, комплексная реакция на стресс в условиях гипоксии и вирусной нагрузки включает активацию клеточных механизмов инсулинорезистентности и приводит к нарушению механизмов элиминации глюкозы в клетки [32]. С другой – развитие цитокинового шторма с выделением значительного количества цитокинов, сопровождающее КИ, также ведет к развитию гипергликемии путем повреждения процессов элиминации глюкозы в ткани, развитию печеночной инсулинорезистентности [33].

Стероиды, применение которых по данным исследования RECOVERY снижают смертность у пациентов, получающих оксигенотерапию при КИ [34], также обладают диабетогенным эффектом и по данным метанализа 2014 г приводят к развитию гипергликемии у 32,3% пациентов, а у 18,6% к развитию СД [35]. Известно, что риск развития СД напрямую коррелирует с дозой и длительностью терапии ГКС. Например, было показано, что среди 11 855 пациентов, получающих терапию ГКС, риск развития СД возрастал с 3,02 до 5,82 и до 10,35 в условиях приема гидрокортизона 50, 100, 120 мг, соответственно [36-37]. При КИ введение достаточных доз ГКС (дексаметазон 8-12 мг) очевидно является мощным триггером развития гипергликемии.

### **Подходы к диагностике и терапии гипергликемии и СД при Covid-19 в стационаре.**

С учетом наличия нескольких механизмов, участвующих в развитии гипергликемии при Covid-19,

Таблица 1.

**Корректирующая доза инсулина  
короткого действия  
Corrective dose of short-acting insulin**

Глюкоза, ммоль/л	Вес менее 50 кг,	Вес 50-100 кг	Вес более 100 кг
12-14,9	2 Ед	2 Ед	4 Ед
15-16,9	2 Ед	3 Ед	4Ед
17-18,9	3 Ед	4 Ед	5 Ед
19-20,9	3 Ед	5 Ед	6 Ед
21-22,9	4 Ед	6 Ед	7 Ед
23-24,9	4 Ед	7 Ед	8 Ед
25-27	5 Ед	8 Ед	9 Ед
Выше 27	6 Ед	9 Ед	10 Ед

очевидно, что подходы к терапии как впервые выявленной гипергликемии, так и тактика ведения пациентов с уже известным СД в стационаре могут отличаться от существующих, которые используются для пациентов с тяжелой патологией и стрессовой гипергликемией, а также для стероидиндуцированного СД.

Рекомендации по подходам к диагностике и терапии как впервые выявленной гипергликемии и коррекция гипергликемии у пациентов с ранее известным СД на различных схемах сахароснижающей терапии наиболее детально изложены в руководстве, опубликованном диабетической ассоциацией Великобритании (COincise adVice on Inpatient Diabetes (COVID: Diabetes)[38], а также в рекомендациях, посвященных организации специализированной медицинской помощи взрослому населению с сахарным диабетом в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 [39].

При наличии легкого течения КИ у больных СД1 и 2 типа, при отсутствии необходимости кислородной поддержки и, соответственно терапии ГКС, тактика лечения СД остается прежней, с рекомендацией более частого контроля уровня гликемии (каждые 6 часов в день ежедневно при СД2, каждые 4 часа при СД1), содержания кетонов в моче, б/х показателей крови. При развитии декомпенсации СД на фоне КИ, при наличии среднетяжелого и тяжелого течения заболевания, рекомендуется госпитализация в инфекционное отделение в связи с увеличением риска тяжелого течения КИ.

Пациентам с СД1 с тяжелым течением КИ, которым проводится оксигенотерапия и терапия ГКС

рекомендовано увеличение дозы ИКД и ИПД на 20%, контроль гликемии, уровня кетонов, б/х ан. крови. При необходимости, особенно при использовании высоких доз ГКС увеличение дозы инсулина достигает 40% [40].

Пациентам с СД2 в амбулаторных условиях в связи с высоким риском развития метаболических нарушений (включая развитие лактатацидоза и кетоацидоза) рекомендована отмена метформина и НГЛТ ингибиторов, решение о продолжении терапии ГПП-1 и препаратов сульфонилмочевины определяется в зависимости от статуса пациента в индивидуальном порядке. При тяжелом течении КИ при необходимости кислородной поддержки и терапии ГКС пациенты СД2 переводятся на инсулинотерапию [39]. Используются различные схемы инсулинотерапии, чаще комбинация ИПД и ИКД. При выборе ИПД предпочтение двукратному введению инсулина средней продолжительности действия, так как при таком режиме проще дозировать с учетом возможности быстрого изменения статуса больного и дозы ГКС. Доза вводимого инсулина зависит от веса пациента и составляет 0,3 Ед на 1 кг массы тела, 2/3 дозы вводится в утренние часы, 1/3 в 17.00.-18.00. При необходимости доза должна быть увеличена. При превышении уровня гликемии 12 ммоль/л, несмотря на проводимую терапию, к терапии добавляется ИКД. Доза рассчитывается, исходя из веса пациента. Правила расчета корректирующей дозы ИКД представлены в табл. 1.

Пациентам без СД в анамнезе при тяжелом течении КИ, получающим терапию ГКС, учетом всех механизмов, включая стероидиндуцированный механизм развития гипергликемии, необходимо исследование уровня глюкозы крови каждые 6 часов (перед основными приемами пищи и на ночь). При отсутствии превышения уровня глюкозы более 10 ммоль/л, далее контроль гликемии проводится ежедневно в 17.00.-18.00. При превышении уровня гликемии 12 ммоль/л, рекомендовано инициировать инсулинотерапию в соответствии с схемами для инициации инсулинотерапии для пациентов с СД2.

У пациентов с СД2, получающим интенсифицированную инсулинотерапию, рекомендовано увеличение дозы вводимого инсулина на 20-40%, так же, как и для пациентов СД1 (Анциферов). Целевые показатели гликемии, рекомендуемые для пациентов с КИ зависят от тяжести заболевания и представлены в табл. 2 [39].

Таблица 2.

**Рекомендуемая кратность контроля и целевые значения гликемии при КИ  
Recommended multiplicity of control and target values of glycemia in CI**

Течение	Кратность контроля	Гликемия натощак, ммоль/л	Постпрандиальная гликемия, ммоль/л
Легкое	Каждые 6 ч	4,4-6,1	6,1-7,8
Средней тяжести	Каждые 4 часа	6,1-7,8	7,8-10,0
Тяжелое	Каждые 2-4 часа	6,1-7,8	7,8-10,0
Критическое	Каждые 3 часа, при гликемии выше 13 ммоль/л – каждый час	7,8-10,0	7,8-13,9

**Заключение**

КИ, тяжелое инфекционное заболевание, в ряде случаев приводящее к развитию интерстициальной пневмонии, а также поражению органов и систем, в том числе и к развитию гипергликемии. Гипергликемия, в свою очередь, является мощным фактором, провоцирующим тяжелое течение заболевания и высокий риск смерти.

Мониторинг уровня гликемии является важнейшим компонентом, которое должно применяться у всех пациентов с тяжелой КИ. Это позволит своевременно диагностировать и предотвращать последствия ее осложнений.

Развитие обезвоживания, дыхательной и полиорганной недостаточности, характерные для тяжелого течения КИ, делает невозможным применение большинства пероральных сахароснижающих препаратов, а многокомпонентный патогенез развития гипергликемии приводит к значительному увеличению уровня глюкозы и неэффективности ранее применяемых алгоритмов инсулинотерапии. Разработка новых алгоритмов терапии гипергликемии при КИ и внедрение их в клиническую практику является важнейшей задачей современной эндокринологической науки, так как во многом позволит предотвратить тяжелые последствия и обеспечить снижение смертности при КИ.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 1 March 2022. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-march-2022>.
- Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E., Curtis H.J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., Cockburn J., McDonald H.I., MacKenna B., Tomlinson L., Douglas I.J., Rentsch C.T., Mathur R., Wong A.Y.S., Grieve R., Harrison D., Forbes H., Schulze A., Croker R., Parry J., Hester F., Harper S., Perera R., Evans S.J.W., Smeeth L., Goldacre B. Factors Associated with COVID-19-Related Death Using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:7821:430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
- Wu Z., McGoogan J.M. 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.
- Guo W., Li M., Dong Y., Zhou H., Zhang Z., Tian C., et al. Diabetes is a Risk Factor for the Progression and Prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228407> (Accessed date: 02.07.2020).
- Hippisley-Cox J., Young D., Coupland C., Channon K.M., Tan P.S., Harrison D.A., Rowan K., Aveyard P., Pavord I.D., Watkinson P.J. Risk of Severe COVID-19 Disease with ACE Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: Cohort Study Including 8.3 Million People. *Heart*. 2020;106:19:1503-1511. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317393.
- Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., Rajagopalan H., O'Donnell L., Chernyak Y., Tobin K.A., Cerfolio R.J., Francois F., Horwitz L.I. Factors Associated with Hospital Admission and Critical Illness among 5279 People with Coronavirus Disease 2019 in New York City: Prospective Cohort Study. *BMJ*. 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
- Klang E., Kassim G., Soffer S., Freeman R., Levin M.A., Reich D.L. Severe Obesity as an Independent Risk Factor for COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28:9:1595-1599. doi: 10.1002/oby.22913.
- Kim T.S., Roslin M., Wang J.J., Kane J., Hirsch J.S., Kim E.J. Northwell Health COVID-19 Research Consortium. BMI as a Risk Factor for Clinical Outcomes in Patients Hospitalized with COVID-19 in New York. *Obesity (Silver Spring)*. 2021;29:2:279-284. doi: 10.1002/oby.23076. Epub 2020 Dec 23.
- Al Heialy S., Hachim M.Y., Senok A., Gaudet M., Abou Tayoun A., Hamoudi R., Alsheikh-Ali A., Hamid Q. Regulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Obesity: Implications for COVID-19. *Front Physiol*. 2020;11:555039. doi: 10.3389/fphys.2020.555039.
- Baillly L., Fabre R., Courjon J., Carles M., Dellamonica J., Pradier C. Obesity, Diabetes, Hypertension and Severe Outcomes among Inpatients with Coronavirus Disease 2019: a Nationwide Study. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28:1:114-123. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.010.
- Ko J.Y., Danielson M.L., Town M., Derado G., Greenlund K.J., Kirley P.D., Alden N.B., Yousey-Hindes K., Anderson E.J., Ryan P.A., Kim S., Lynfield R., Torres S.M., Barney G.R., Bennett N.M., Sutton M., Talbot H.K., Hill M., Hall A.J., Fry A.M., Garg S., Kim L. COVID-NET Surveillance Team. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clin Infect Dis*. 2021;72:11:e695-e703. doi: 10.1093/cid/ciaa1419.
- Schiffman E.L., Flack J.M., Ito S., Muntner P., Webb R.C. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens*. 2020;33:5:373-374. doi: 10.1093/ajh/hpaa057.
- Bode B., Garrett V., Messler J., McFarland R., Crowe J., Booth R., Klonoff D.C. 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.
- Targher G., Mantovani A., Wang X.B., Yan H.D., Sun Q.F., Pan K.H., Byrne C.D., Zheng K.I., Chen Y.P., Eslam M., George J., Zheng M.H. Patients with Diabetes are at Higher Risk for Severe Illness from COVID-19. *Diabetes Metab*. 2020;46:4:335-337. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.001.
- Barron E., Bakhai C., Kar P., Weaver A., Bradley D., Ismail H., Knighton P., Holman N., Khunti K., Sattar N., Wareham N.J., Young B., Valabhji J. Associations of Type 1 and Type 2 Diabetes with COVID-19-Related Mortality in England: a Whole-Population Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:10:813-822. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2.
- Stefan N., Fritsche A., Schick F., Häring H.U. Phenotypes of Prediabetes and Stratification of Cardiometabolic Risk. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:9:789-798. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00082-6.
- Wang S., Ma P., Zhang S., Song S., Wang Z., Ma Y., Xu J., Wu F., Duan L., Yin Z., Luo H., Xiong N., Xu M., Zeng T., Jin Y. Fasting Blood Glucose at Admission is an Independent Predictor for 28-Day Mortality in Patients with COVID-19 Without Previous Diagnosis of Diabetes: a Multi-Centre Retrospective Study. *Diabetologia*. 2020;63:10:2102-2111. doi: 10.1007/s00125-020-05209-1.
- Li H., Tian S., Chen T., Cui Z., Shi N., Zhong X., Qiu K., Zhang J., Zeng T., Chen L., Zheng J. Newly Diagnosed Diabetes Is Associated with a Higher Risk of Mortality than Known Diabetes in Hospitalized Patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:10:1897-1906. doi: 10.1111/dom.14099.
- Fadini G.P., Morieri M.L., Boscari F., Fioretto P., Maran A., Busetto L., Bonora B.M., Selmin E., Arcidiacono G., Pinelli S., Farnia F., Falaguasta D., Russo L., Voltan G., Mazzocut S., Costantini G., Ghirardini F., Tresso S., Cattelan A.M., Vianello A., Avogaro A., Vettor R. Newly-Diagnosed Diabetes and Admission Hyperglycemia Predict COVID-19 Severity by Aggravating Respiratory Deterioration. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108374. doi: 10.1016/j.diabetes.2020.108374.
- Unsworth R., Wallace S., Oliver N.S., Yeung S., Kshirsagar A., Naidu H., Kwong R.M.W., Kumar P., Logan K.M. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care*. 2020;43:11:e170-e171. doi: 10.2337/dc20-1551.
- McGlacken-Byrne SM, Drew SEV, Turner K, Peters C, Amin R. The SARS-CoV-2 pandemic is associated with increased severity of presentation of childhood onset type 1 diabetes mellitus: A multi-centre study of the first COVID-19 wave. *Diabet Med*. 2021 Sep;38(9):e14640. doi: 10.1111/dme.14640. PMID: 34245598; PMCID: PMC8420510.
- Sathish T., Kapoor N., Cao Y., Tapp R.J., Zimmet P. Proportion

- of Newly Diagnosed Diabetes in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23;3:870-874. doi: 10.1111/dom.14269. PMID: PMC7753574.
23. Armeni E., Aziz U., Qamar S., Nasir S., Nethaji C., Negus R., Murch N., Beynon H.C., Bouloux P., Rosenthal M., Khan S., Youssef A., Menon R., Karra E. Protracted Ketonaemia in Hyperglycaemic Emergencies in COVID-19: a Retrospective Case Series. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8;8:660-663. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30221-7.
  24. Muniangi-Muhitu H., Akalestou E., Salem V., Misra S., Oliver N.S., Rutter G.A. Covid-19 and Diabetes: A Complex Bidirectional Relationship. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:582936. doi: 10.3389/fendo.2020.582936.
  25. Chang X., Li Y., Nguyen K., Qu H., Liu Y., Glessner J., Sleiman P.M.A., Hakonarson H. Genetic Correlations between COVID-19 and a Variety of Traits and Diseases. *Innovation (N Y).* 2021;2;2:100112. doi: 10.1016/j.xinn.2021.100112.
  26. Blokhin I.O., Lentz S.R. Mechanisms of Thrombosis in Obesity. *Curr Opin Hematol.* 2013;20;5:437-44. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283634443.
  27. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;383;2:120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
  28. Zhang Z., Han N., Shen Y. S100A12 Promotes Inflammation and Cell Apoptosis in Sepsis-Induced ARDS Via Activation of NLRP3 Inflammasome Signaling. *Mol Immunol.* 2020;122:38-48. doi: 10.1016/j.molimm.2020.03.022.
  29. Yang J.K., Feng Y., Yuan M.Y., Yuan S.Y., Fu H.J., Wu B.Y., Sun G.Z., Yang G.R., Zhang X.L., Wang L., Xu X., Xu X.P., Chan J.C. Plasma Glucose Levels and Diabetes Are Independent Predictors for Mortality and Morbidity in Patients with SARS. *Diabet Med.* 2006;23;6:623-628. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.
  30. Capes S.E., Hunt D., Malmberg K., Gerstein H.C. Stress Hyperglycaemia and Increased Risk of Death after Myocardial Infarction in Patients with and Without Diabetes: a Systematic Overview. *Lancet.* 2000;355;9206:773-8. doi: 10.1016/S0140-6736(99)08415-9.
  31. Liu F., Long X., Zhang B., Zhang W., Chen X., Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18;9:2128-2130.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040.
  32. Donnelly N., Gorman A.M., Gupta S., Samali A. The eIF2 $\alpha$  Kinases: their Structures and Functions. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70;19:3493-511. doi: 10.1007/s00018-012-1252-6.
  33. Xu H., Barnes G.T., Yang Q., Tan G., Yang D., Chou C.J., Sole J., Nichols A., Ross J.S., Tartaglia L.A., Chen H. Chronic Inflammation in Fat Plays a Crucial Role in the Development of Obesity-Related Insulin Resistance. *J. Clin. Invest.* 2003;112;12:1821-30. doi: 10.1172/JCI19451.
  34. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J.K., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;384;8:693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
  35. Liu X.X., Zhu X.M., Miao Q., Ye H.Y., Zhang Z.Y., Li Y.M. Hyperglycemia Induced by Glucocorticoids in Nondiabetic Patients: a Meta-Analysis. *Ann. Nutr. Metab.* 2014;65;4:324-32. doi: 10.1159/000365892.
  36. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care.* 2006 Dec;29(12):2728-9. doi: 10.2337/dc06-1499. PMID: 17130214.
  37. Gurwitz J.H., Bohn R.L., Glynn R.J., Monane M., Mogun H., Avorn J. Glucocorticoids and the Risk for Initiation of Hypoglycemic Therapy. *Arch. Intern. Med.* 1994;154;1:97-101.
  38. Rayman G., Lumb A.N., Kennon B., Cottrell C., Nagi D., Page E., Voigt D., Courtney H.C., Atkins H., Higgins K., Platts J., Dhatariya K., Patel M., Newland-Jones P., Narendran P., Kar P., Burr O., Thomas S., Stewart R. Dexamethasone Therapy in COVID-19 Patients: Implications and Guidance for the Management of Blood Glucose in People with and Without Diabetes. *Diabet Med.* 2021;38;1:e14378. doi: 10.1111/dme.14378.
  39. Antsiferov M.B., Andreyeva N.V., Markova T.N. Organizatsiya Spetsializirovannoy Meditsinskoy Pomoshchi Vzrosloму Naseleenyu s Sakharnym Diabetom v Usloviyakh Novoy Koronavirusnoy Infektsii COVID-19 = Organization of Specialized Medical Care for Adults with Diabetes Mellitus in the Context of a New Coronavirus Infection COVID-19. Guidelines No. 87. Moscow Publ., 2020. 50 p. (In Russ.). [Анциферов М.Б., Андреева Н.В., Маркова Т.Н. Организация специализированной медицинской помощи взрослому населению с сахарным диабетом в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19: Методические рекомендации №87. М., 2020. 50 с.].
  40. Dashora U.K., Taylor R. Maintaining Glycaemic Control During High-Dose Prednisolone Administration for Hyperemesis Gravidarum in Type 1 Diabetes. *Diabet Med.* 2004;21;3:298-9. doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.01026\_21\_3.x-i1.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 20.01.2022. Принята к публикации: 01.02.2022.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 20.01.2022. Accepted for publication: 01.02.2022