Динамика углеводного обмена, ассоциированная с COVID-19 (роль и место флеш-мониторирования гликемии)

**Аметов А.С.,
Камынина Л.Л.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

Представлены клинические случаи, отражающие влияние COVID-19 на выраженность различных нарушений углеводного обмена, зарегистрированных при флеш-мониторировании гликемии (развитие гипо-, гипергликемических состояний, динамика вариабельности гликемии). В первом случае представлена первичная манифестация сахарного диабета (СД), трансформировавшегося из изолированной постпрандиальной гипергликемии в точку «1 ч после еды» на фоне вирус-ассоциированного поражения β -клеток при кишечной форме COVID-19. Второй случай вызывает интерес в связи с подтвержденным стабильным течением СД на фоне монотерапии метформином у пациента с COVID-инфекцией и предсуществующими СД 2-го типа/висцеральным ожирением, послеоперационным нарушением экзокринной функции поджелудочной железы, перенесшего тяжелый COVID-ассоциированный дистресс-синдром («цитокиновый шторм», потребовавший введения гидроксихлорохина и блокатора интерлейкина-6 тоцилизумаба). Флеш-мониторирование гликемии позволяет выявить и скорректировать повышение вариабельности гликемии в период реконвалесценции COVID-19.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Аметов А.С., Камынина Л.Л. Динамика углеводного обмена, ассоциированная с COVID-19 (роль и место флеш-мониторирования гликемии) // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 1. С. 78–87. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-78-87>

Статья поступила в редакцию 20.01.2021. Принята в печать 19.03.2021.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа, COVID-19, SARS-nCoV-2, вариабельность гликемии, метформин, ингибиторы ДПП-4, флеш-мониторирование глюкозы

The dynamics of carbohydrate metabolism associated with COVID-19 (role and place of Flash-glucose monitoring)

*Ametov A.S.,
Kamynina L.L.*

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,
125993, Moscow, Russian Federation

These clinical cases show the reflection of the COVID-impact on the expression of different disturbance of carbohydrate metabolism, registered using Flash glucose monitoring (hypo-, hyperglycemia, dynamics of glycemic variability). The first case presented the manifestation Diabetes Mellitus (DM) transformed from isolated 1-hr-postprandial hyperglycemia on the background of virus-associated β -cells disturbance at the intestinal COVID-variant. The second case generates interest due to confirmed stable course of Type 2 DM and metformin monotherapy at patients with COVID-19 and preexisted Type 2 DM/visceral obesity, postoperative disturbance of exocrine function of pancreas, who survived severe COVID-associated distress syndrome (cytokine storm demanded the usage of hydroxychloroquine and IL-6 blocker tolicizumab). Flash glucose monitoring allowed to detect and to correct high glycemic variability in the period of COVID-reconvalescence.

Keywords:

type 2 diabetes mellitus, COVID-19, SARS-nCoV-2, glycemic variability, metformin, DPP4 inhibitors, flash glucose monitoring

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Ametov A.S., Kamynina L.L. The dynamics of carbohydrate metabolism associated with COVID-19 (role and place of Flash-glucose monitoring). *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (1): 78–87. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-78-87> (in Russian)

Received 20.01.2021. **Accepted** 19.03.2021.

Сочетание COVID-инфекции и сахарного диабета (СД) приобрело актуальность уже в первые дни пандемии вследствие выявления ассоциации между различными нарушениями углеводного обмена и исходом COVID-пневмонии/пневмонита. По мере накопления знаний о COVID-19 отмечена трансформация трактовки генеза гипергликемии – от ее подъема, обусловленного развитием вирусной пневмонии, до рассмотрения поджелудочной железы и печени в качестве самостоятельных органов-мишеней, экспрессирующих белок ACE 2 и трансмембранную сериновую протеазу TMPRSS 2, способствующие проникновению вируса (рис. 1). Установлено, что уровень матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ACE 2 выше в поджелудочной железе, чем в легких, что обуславливает мультиорганность поражения при инфицировании SARS-nCoV-2 [1]. До сих пор продолжают дебаты о том, чем является COVID-ассоциированное нарушение углеводного обмена: трансформацией его предсуществующих ранних нарушений или же следствием прямого (цитопатического) и опосредованного (ишемия, микротромбозы, эндотелиоциты) воздействия SARS-nCoV-2. Статистические данные, зарегистрированные в период пандемии, свидетельствуют о возможности кли-

нического течения COVID-19, не сопровождающегося развитием респираторных симптомов. Между тем накопленные знания позволяют рассматривать нарушение углеводного обмена в качестве как ранних, так и поздних осложнений COVID-19.

Представляем 2 клинических случая, в которых прослежена динамика нарушений углеводного обмена при манифестации СД 2-го типа (СД2) в отсутствие респираторных синдромов COVID-19 в одном и при респираторном COVID-дистресс-синдроме тяжелого течения на фоне предсуществующего СД в другом.

Клинический случай 1. Манифестация сахарного диабета на фоне первичных внелегочных клинических проявлений COVID-19

Пациентка Ф., 49 лет, дизайнер, с отягощенной наследственностью по СД2 (бабушка по отцовской линии использовала инсулинотерапию). Масса тела при рождении – 3400 г. Индекс массы тела (ИМТ) в период взрослой жизни соответствовал высоконормальным значениям. В связи с отягощенной наследственностью 3 года назад при проведении

Рис. 1. Патогенетическое действие SARS-nCoV-2 в клетках органов-мишеней. Адаптировано по [2]

Рис. 2. Результаты флеш-мониторирования пациентки Ф. с впервые диагностированным сахарным диабетом 2-го типа на фоне COVID-19

перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы постнагрузочный уровень гликемии соответствовал высоко-нормальным значениям. В течение последнего года отмечалось эпизодическое повышение гликемии ($>8,5$ ммоль/л) через 1 ч после еды при превышении в питании квоты легкоусвояемых углеводов.

Через 1,5 мес после введения на территории проживания карантинных мер в связи с COVID-19 женщина отметила развитие изолированного пневматоза кишечника (длвшегося 5 дней) в отсутствие других гастроинтестинальных жалоб, гипертермии, проявления респираторного синдрома, гипотансии, дисгезии. Данный эпизод был расценен пациенткой как проявление пищевой токсикоинфекции. Через 1 нед при проведении по назначению невролога плановой динамической компьютерной томографии (КТ) позвоночника в качестве инсиденталомы была выявлена двусторонняя вирусная пневмония (КТ-1), ассоциированная с положительным тестом на антитела к COVID-19. Было рекомендовано лечение COVID-19 в амбулаторных условиях.

Данные объективного обследования: рост – 168 см, масса тела – 67 кг, ИМТ – $23,7 \text{ кг/м}^2$, окружность талии – 76 см, объем висцерального жира – 7%. Аускультативно дыхание в легких везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца – ясные, ритм правильный. Артериальное давление (АД) – 105/72 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 67 в минуту. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 16 в минуту, сатурация кислородом – 98%.

Диагностика COVID-19

Лабораторная: полимеразная цепная реакция (ПЦР) nCoV (назофарингеальный мазок) в момент диагностики и в динамике отрицательные. При динамическом исследовании отмечено повышение титра nCoV-IgG. **Инструментальная:** КТ органов грудной клетки (на момент диагностики). Плеврально-апикальные наслоения и фиброзные изменения в области верхушек обоих легких. В S_{1-4} , S_{4-5} , S_{6-8} правого легкого, а также в верхней доле, S_5 левого легкого, больше справа, субплеврально к паракон-

стальной плевре определяются участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Площадь поражения легочной интерстиции $<25\%$. Трахея и крупные бронхи не изменены. Корни не расширены, кальцинаты не определяются. Плевральный выпот и лимфаденопатия не выявлены. **Заключение:** КТ-картина двусторонней вирусной пневмонии (КТ-1).

Проведена противовирусная и антибактериальная терапия (азитромицин 600 мг/сут в течение 6 дней, амоксицилин 2000 мг/сут в течение 10 дней, осельтамивир 75 мг в течение 10 дней).

По данным контрольного КТ органов грудной клетки (ОГК) отмечено прогрессивное снижение плотности и размеров очагов «матового стекла», а также появление очагов консолидации, объем поражения легочной ткани снизился до 16 и 12% через 1 и 2 мес соответственно.

Между тем уже в момент диагностики COVID-19 при выполнении физической нагрузки привычной интенсивности пациентка стала отмечать развитие эпизодов гипогликемии, которые связывала с соблюдением религиозного поста. Постепенно частота и глубина гипогликемий стали возрастать. При проведении самоконтроля гликемии минимальный уровень гипогликемии, зарегистрированный с помощью госпитального глюкометра, составил $3,1 \text{ ммоль/л}$. Выявлены гиперамилаземия, невысокая гипертрансаминаземия в сочетании с нормотриглицеридемией. Для предотвращения развития гипогликемий было рекомендовано непрерывное суточное мониторирование гликемии с помощью системы FreeStyleLibre. Однако устранение эпизодов гипогликемии нередко было сопряжено с выявлением постпрандиальных гипергликемических эпизодов, коррекция которых проводилась с помощью диетотерапии. Фрагменты отчета системы флеш-мониторирования гликемии представлены на рис. 2.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлена гиперэхогенность паренхимы поджелудочной железы.

Тиреоидный профиль соответствовал референсным значениям: ТТГ – $1,620 (0,27-4,2) \text{ мкМЕ/мл}$, св. T_4 – $0,81 (0,80-2,10) \text{ нг/дл}$, св. T_3 – $3,14 (2,43-3,96) \text{ мкг/дл}$.

Таблица 1. Динамика гликемических и внегликемических параметров у пациентки Ф. на фоне новой коронавирусной инфекции

Показатель	До инфицирования	На момент диагностики	Через 2 мес
Гликемия натощак, ммоль/л	4,9	5,3	5,9
Максимальная постпрандиальная гликемия через 1 ч, ммоль/л	8,6	9,2	12,4
Максимальная постпрандиальная гликемия через 2 ч, ммоль/л	7,2	6,2	6,4
HbA1c, %	5,4	5,3	6,5
Минимальный уровень гликемии, ммоль/л	4,3	3,6	3,1
Иммунореактивный инсулин, мкЕД/мл	4,2	7,8	6,6
НОМА-IR, ед.	0,91	1,83	1,72
НОМА-β, %	60	87	55
ПЦР-nCoV	–	Отрицательный	Отрицательный
nCoV-IgM, ед. (N<2)	0,34	1,45	0,33
nCoV-IgG, ед. (N<10)	3,84	121,64	129,29
С-реактивный белок, мг/л (N <10)	1,6	6,2	1,8
АЛТ, ед/л (N<40)	25	52	35
АСТ, ед/л (N<40)	17	59	41
α-Амилаза, ед/л (N<100)	43	112	73
Креатинин, ммоль/л	66	54	59
D-димер, нг/мл (N<243)	154	447	327

Примечание. Здесь и в табл. 2: N – норма; ПЦР – полимеразная цепная реакция; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Динамика лабораторных и иных метаболических показателей (интактных, в период вирусной нагрузки COVID-19 и реконвалесценции) представлена в табл. 1.

Диагноз: COVID-19, вирус не идентифицирован (U07.2). Двусторонняя вирусная пневмония (КТ-1). Сахарный диабет, впервые выявленный (2-го типа, вследствие COVID-ассоциированных экзокринных нарушений поджелудочной железы; целевой уровень HbA1c <6,0%).

Рекомендовано пролонгирование монодиетотерапии (в период развития гипогликемических эпизодов), после проведения оценки экзо- и эндокринной функции поджелудочной железы решить вопрос о стартовом назначении двойной комбинации «метформин + ингибитор ДПП-4»

Клинический случай 2. Предсуществующий сахарный диабет (2+3с) и новая коронавирусная инфекция

Пациент Т., 49 лет, офисный работник. В возрасте 22 лет диагностировано нарушение углеводного обмена после экстренной посттравматической (дорожно-транспортное происшествие) резекции хвостовой части поджелудочной железы. С этого же времени отмечал плавный прогрессирующий набор массы тела по висцеральному типу, ассоциированный с развитием неалкогольной (метаболически ассоциированной) жировой болезни печени. Масса тела при рождении – 3600 г. Масса тела в течение последних 10 лет стабильная.

Сахароснижающая терапия: монодиетотерапия, дополненная в течение последних 15 лет монотерапией метформином (1000 мг 1 раз в сутки на ночь).

Через 1 мес после введения территориального карантина по COVID-19 отметил развитие респираторного синдрома (проявления назофарингита, гипоосмии, дисгевзии) на фоне субфебрилитета. Гастроинтестинальные жалобы не были выражены интенсивно. Участковым терапевтом диагностирована острая респираторная вирусная инфекция, назначена противовирусная терапия. В связи с сохраняющейся в течение последующих 2 нед гипертермией (фебрилитет) и присоединением одышки была проведена КТ органов грудной клетки и диагностирована двусторонняя вирусная пневмония (КТ-2). В связи с сохранением высокой лихорадки, нарастанием дыхательной недостаточности была предписана госпитализация в COVID-госпиталь, развернутый на базе одного из учреждений системы ФМБА России. В период госпитализации в связи с развитием гипогликемии на фоне приема гидроксихлорохина сахароснижающая терапия была ограничена диетотерапией. Уровень гликемии, по данным дневника самоконтроля, соответствовал диапазону 3,5–10,2 ммоль/л. После выписки из стационара пациент при проведении самоконтроля гликемии отметил повышение уровня постпрандиальной гипергликемии, что потребовало возобновления приема метформина и дополнительного эндокринологического сопровождения. Для персонификации диетотерапии и оценки качества гликемического контроля в период реконвалесценции рекомендовано флеш-мониторирование гликемии (результаты представлены на рис. 3).

Оценка A1c 5,0% или 31 ммоль/моль

Рис. 3. Результаты флеш-мониторинга пациента Т. с предсуществующим сахарным диабетом (2+3с)

Данные объективного обследования. Рост – 182 см, масса тела – 123 кг, ИМТ – 37,2 кг/м². Окружность талии – 127 см. Объем висцерального жира – 11%. Аускультативно дыхание в легких с жестким оттенком, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца – приглушены, ритм – правильный. АД – 125/73 мм рт.ст., ЧСС – 68 в минуту, ЧДД – 18 в минуту, сатурация кислородом – 96%.

Диагностика COVID-19

Лабораторная: ПЦР-пCoV (назофарингеальный мазок) – положительный, в динамике – дважды отрицательный. Титр антител к пCoV не оценивался. **Инструментальная:** КТ органов грудной клетки на момент диагностики: КТ-2. Выявлено 4 участка поражения ткани легких по типу «матового стекла» с максимальным размером 28 мм. Трахея и крупные бронхи свободны, их просвет не изменен. Корни легких не расширены. Плевральный выпот и лимфаденопатия отсутствуют. **Заключение:** КТ-картина двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии (КТ-2), умеренная степень тяжести.

Проведена противовирусная (лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин), антибактериальная (азитромицин, цефтриаксон, меропенем, левофлоксацин), биологическая терапия (блокатор ИЛ-6 тоцилизумаб 200 мг дважды с интервалом 24 ч с предшествующей премедикацией преднизолоном).

КТ органов грудной клетки, выполненная в период госпитализации, соответствовала КТ-3. Степень поражения легочной ткани составила 68 и 56% соответственно, что подтвердило положительную динамику на фоне проводимой терапии.

Клинически нормализовалась температура тела, уменьшились интенсивность кашля, выраженность одышки.

Сахароснижающая терапия: прием метформина 1000 мг/сут был продолжен, за исключением периода использования гидроксихлорохина и при подготовке к проведению биологической терапии.

Ультразвуковое исследование поджелудочной железы: размер 30×17×24 мм, контуры неровные, нечеткие. Структура неоднородная, умеренно сниженной эхогенности. Вирсунгов проток не расширен. Инфильтрации и выпота в проекции поджелудочной железы не выявлено.

Липидограмма: общий холестерин – 5,2 ммоль/л, триглицериды – 1,71 ммоль/л, ЛПНП – 3,6 ммоль/л.

Тиреоидный профиль: ТТГ – 1,59 (0,27–4,2) мкМЕ/мл.

В амбулаторных условиях уровень гликемии и ее вариабельность регистрировались с помощью системы FreeStyleLibre, используемой в активном режиме (см. рис. 2).

Диагноз: COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1). Двусторонняя вирусная пневмония (максимально – КТ-3). СД (СД2 в сочетании с нарушением углеводного обмена на фоне экзокринной недостаточности поджелудочной железы, посттравматической, послеоперационной и COVID-ассоциированной); целевой уровень HbA1c <6,5%. Ожирение II степени. Дислипидемия IIa. Неалкогольная (метаболически ассоциированная) жировая болезнь печени.

Рекомендовано продолжение монотерапии метформином. Динамика основных лабораторных показателей, представленная в табл. 2, подтвердила адекватность использования этой схемы сахароснижающей терапии в период реконвалесценции.

Обсуждение

Представленные случаи подтверждают важность практического использования флеш-мониторинга гликемии для оценки динамики углеводного обмена у реконвалесцентов COVID-19 – как при предсуществующих ранних нарушениях углеводного обмена (РНУО), так и при предсуществующем СД2 на фоне висцерального ожирения в сочетании с послеоперационным нарушением экзокринной функции поджелудочной железы. **Флеш-мониторинг гликемии** прежде всего

Таблица 2. Динамика метаболических показателей у пациента Т. с предсуществующим сахарным диабетом (2+3с)

Показатель	До инфицирования	На момент диагностики	Через 2 мес
Гликемия натощак, ммоль/л	6,5	5,8	6,9
Максимальная постприандиальная гликемия через 1 ч, ммоль/л	9,2	11,4	9,8
Максимальная постприандиальная гликемия через 2 ч, ммоль/л	8,2	10,3	8,7
HbA1c, %	6,4	5,8	-
Минимальный уровень гликемии, ммоль/л	5,3	3,2	4,3
Иммунореактивный инсулин, мкЕД/мл	5,3	9,4	7,7
НОМА-IR, ед.	1,54	2,41	2,35
НОМА-β, %	53	82	45
ПЦР	-	Положительный	Отрицательный
С-реактивный белок, мг/л (N<10)	2,2	87,2	6,5
АЛТ, ед/л (N<40)	117	83	75
АСТ, ед/л (N<40)	133	43	60
α-Амилаза, ед/л (N<100)	27	35	33
Креатинин, ммоль/л	76	73	84
D-димер, нг/мл (N<243)	82	264	79

позволяет подтвердить наличие изменений углеводного обмена *per se*. При этом результаты долгосрочного непрерывного мониторинга дают возможность оценить **вариабельность гликемии**, рассматриваемой в качестве предиктора осложнений СД и фактора, оказывающего влияние на прогноз COVID-19 [3].

В представленных наблюдениях оценка качества гликемического контроля проведена с помощью системы FreeStyleLibre, позволившей обоим пациентам интерактивно увеличить время нахождения в целевом диапазоне гликемии и снизить ее вариабельность [4–6]. Ранее нами при синхронном кардиоглюкомониторировании, непрерывном мониторинге гликемии в ретроспективном режиме (когда у пациента отсутствовала возможность улучшения качества гликемического контроля посредством активной обратной связи) при *post factum* оценке вариабельности была подтверждена актуальность высокой вариабельности гликемии и доказана ее связь с развитием осложнений СД2 на фоне ожирения [7]. При воздействии COVID-19 проблема дисгликемии становится ключевой, поскольку способствует развитию «цитокинового шторма». Поэтому снижение среднего уровня гликемии и ее вариабельности в условиях COVID-19 должно быть максимально быстрым. Следует отметить, что использование системы FreeStyleLibre в условиях COVID-стационара бывает затруднено вследствие необходимости замены сенсора после воздействия рентгеновского излучения, входящего в протокол лечения COVID-19.

В опубликованных к настоящему времени статьях по теме «COVID-19 и непрерывное мониторирование гипогликемии» в основном был представлен опыт флеш-мониторирования гликемии в период карантина у пациентов с СД1, не болевших COVID-19. Так, было показано улучшение гликемического контроля у оставшихся дома на COVID-карантине вследствие большего концентрирования на проблеме СД (данные иссле-

дования, проведенного среди жителей Северной Италии) [8]. Данные о флеш-мониторировании гликемии, регистрирующие непрерывный гликемический профиль у не заболевших COVID-19 пациентов с СД1 (190 пользователей FSL 79 – Dexcom G6), проживающих в Великобритании, подтвердили улучшение гликемического контроля в период локдауна (в апреле и мае 2020 г.) в сравнении с периодом, ему предшествовавшим. Так, количество пациентов, достигших времени нахождения в целевом диапазоне $\geq 70\%$, увеличилось с 23,3 до 27,8 и 30,5%. При этом снижение величины коэффициента вариации $CV \leq 36\%$ было отмечено у 42,2; 43,9 и 48,9% соответственно ($p < 0,05$) [9]. Таким образом, данные работы охватывали пациентов – постоянных пользователей систем непрерывного мониторинга гликемии, преимущественно с СД1, в отсутствие заболевания COVID-19, вынужденно изменивших в период карантина образ жизни в сторону гиподинамии и нерационального питания. Использование таких систем позволило скорректировать внешние модифицируемые факторы ухудшения качества гликемического контроля, ассоциированные с пребыванием на карантине.

В представленных случаях в ходе 2-недельного непрерывного мониторинга гликемии стала возможна коррекция схемы сахароснижающей терапии и пищевого рациона у пациентов, перенесших COVID-19. Непрерывное мониторирование позволило принять правильные клинические решения, которые ассоциированы с улучшением качества гликемического контроля в период реконвалесценции. Улучшение гликемического контроля положительно повлияло на течение COVID-19 при активной работе пациента над устранением постприандиальной гликемии.

В первом представленном случае имела место панкреатогенная форма COVID-19 в отсутствие его классических респираторных

торных синдромов. Нарушения углеводного обмена характеризовались чередованием эпизодов гипо- и гипергликемии. При этом при интактной на момент инфицирования SARS-nCoV-19 поджелудочной железе было отмечено развитие гипогликемий средней тяжести (минимальное значение – 2,8 ммоль/л, развитие нейрогликопенических синдромов) и гипергликемии (максимальное значение – 12,6 ммоль/л). Динамика углеводного обмена: от TIR-NORMO=100% с низкой вариабельностью гликемии прежде COVID-19 до TIR-NORMO=85%, TIR-HYPO=1,3%, TIR-HYPER=13,7% с высоконормальной вариабельностью гликемии (коэффициент вариабельности CV=24%). Структура TIR может быть расценена как соответствующая действующим рекомендациям, однако впервые выявленный СД2 значительно снизил качество жизни пациентки. Постпрандиальный компонент внес основной вклад в повышение вариабельности гликемии. Следует отметить, что развитие постпрандиальной гипергликемии в точке «1 ч после приема пищи» имело место эпизодически и до инфицирования COVID-19. После инфицирования эпизоды участились, и постпрандиальная гипергликемия обнаружилась и в точке «2 ч после приема пищи». Данное нарушение было обусловлено выпадением первой фазы секреции инсулина, снижением постпрандиального секреторного ответа и последовательным цитолизом β -клеток поджелудочной железы. Таким образом, в первом случае отмечена трансформация в явный СД2 предсуществующей COVID-19 изолированной постпрандиальной гипергликемии в точке «1 ч после еды», не относящейся, согласно официальным критериям диагностики, к РНУО [10].

В случае пациента Т. распределение TIR-паттерна соответствовало целевому (TIR-NORMO=98%, TIR-HYPO=0%, TIR-HYPER=2%) с низконормальной вариабельностью гликемии (коэффициент вариабельности CV=10,4%). Между тем в первые дни флеш-мониторирования также была выявлена постпрандиальная гипергликемия через 1 ч после приема пищи, не входящая в традиционный протокол самоконтроля гликемии с использованием портативного глюкометра. При этом его быстрое и долгосрочное устранение было достигнуто при исключении продуктов с высоким гликемическим индексом.

Клиническое течение COVID-19 ассоциируется с индивидуальным распределением рецепторов ACE2 и TMPRSS 2 (входных ворот для SARS-nCoV-2) и генетической предрасположенностью (носительством полиморфизмов генов *ACE1* и *TMPRSS2*). Так, экспрессия *ACE2* отмечается в эндотелии артериальных и венозных сосудов, кардиомиоцитах, в почках, поджелудочной железе, жировой ткани, легких [11]. Кроме того, обсуждается роль дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в развитии сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 [12]. В настоящее время наряду с классической респираторной формой COVID-19 все большее внимание к себе привлекает панкреатогенная форма COVID-19, ассоциированная с вовлечением поджелудочной железы в процесс репликации вируса. Прежде всего страдает островковый аппарат поджелудочной железы. Относительно немногочисленные аутопсийные данные свидетельствуют о преимущественном поражении островковых клеток в сравнении с тканью экзокринной части поджелудочной железы [13]. Одним из патофизиологических механизмов повреждения поджелудочной железы является цитолиз β -клеток, сопровождающийся их

деструкцией и выбросом инсулина в кровоток при нарушении секреции инсулина (прямое действие SARS-nCoV-2). При этом цитокины, высвобождаемые в период «цитокинового шторма», могут вызывать повреждение ткани поджелудочной железы и опосредованно усиливать инсулинорезистентность. При инфицировании SARS-CoV-2 отмечается сочетание нарушения секреции инсулина и инсулинорезистентности. В условиях гипергликемии развивается неэнзиматическое гликирование, в том числе рецепторов ACE2, что способствует связыванию рецептора с вирусом. Высокая гипергликемия запускает процесс гликирования, в том числе антитромбина-III, способствуя тромбообразованию и процессу эндотелиальной дисфункции. При этом нормализация гликемии позволяет прервать порочный круг [14]. Также в качестве рабочей гипотезы возникновения нарушения углеводного обмена рассматривается повреждение печени и развитие COVID-ассоциированной ишемии. Однако в настоящее время механизм повреждения β -клеток еще полностью не изучен.

Характерно, что в первом клиническом случае превалировала клиническая картина изолированной интестинальной/панкреатогенной формы COVID-19 с вторичным развитием COVID-пневмонита. Колебания гликемии, отмечаемые у пациентки Ф. и ранее в рамках изолированной постпрандиальной гипергликемии через 1 ч после приема пищи, способствовали ее трансформации в СД2. Во втором представленном случае превалировала клиническая картина классического респираторного дистресс-синдрома.

Терапия COVID-19 была проведена в соответствии с действующей на момент заболевания пациентов 6-й версией Временных методических рекомендаций: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (28.04.2020). В первом клиническом случае была назначена противовирусная и антибиотикотерапия. Во втором наряду с данными препаратами для уменьшения выраженного респираторного дистресс-синдрома потребовалось дополнительное назначение гидроксихлорохина, блокатора ИЛ-6 и дексаметазона.

ИЛ-6 – цитокин, экспрессируемый в значительном количестве при развитии «цитокинового шторма». Между тем исследования последних 20 лет показали чрезмерную экспрессию ИЛ-6 адипоцитами висцеральной жировой ткани, способствующую развитию хронического воспаления жировой ткани у пациентов с висцеральным ожирением и СД2. Таким образом, скомпрометированный прежде инфицирования SARS-nCoV-2 иммунный ответ пациента Т. с СД2 способствовал более яркому проявлению «цитокинового шторма», прервать который удалось при введении блокатора ИЛ-6 тоцилизумаба. Сообщается, что **глюкокортикоиды**, обладающие потенциальным противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом, улучшают выживаемость пациентов с COVID-19 [15]. В исследовании RECOVERY (Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy), проведенном Оксфордским университетом, при анализе историй 210 пациентов с COVID-19 было показано, что доза 6 мг/сут способствовала снижению летальности на 29,3% [отношение шансов (ОШ) 0,64 (0,51–0,81)] при проведении искусственной вентиляции легких и на 23,3% [ОШ 0,82 (0,72–0,94)] при проведении оксигенотерапии. При этом отсутствовала польза от приема дексаметазона у пациентов, не нуждающихся в респираторной поддержке [16].

На фоне кратковременного внутривенного введения дексаметазона у пациента Т. не был зафиксирован стероид-обусловленный подъем гипергликемии вследствие введения дексаметазона на фоне приема гидроксихлорохина, по механизму сахароснижающего действия относящегося к секретогогам и вызвавшего развитие гипогликемических состояний.

Терапия СД. Требования к сахароснижающей терапии в эру COVID-19 заключаются в сохранении хорошего качества гликемического контроля, невысокой вариабельности гликемии, устранении глюкозо- и липотоксичности. Имеет значение воздействие терапии на процесс проникновения в клетку и репликацию SAR-nCoV-2.

Метформин. В качестве предположительных механизмов положительного эффекта метформина на исход COVID-19 рассматриваются следующие: улучшение качества гликемического контроля, уменьшение массы тела, снижение выраженности инсулинорезистентности, активация АМФ-киназы (вызывающей фосфорилирование ACE 2 и ингибирование пенетрации вируса). Имеют значение ингибирование пути mTOR и предотвращение гиперактивации иммунного ответа, активация эндосомального Na⁺,H⁺-ионообменника (увеличение клеточного pH и интерференция с клеточным эндоцитозным циклом), противовоспалительные свойства, уменьшение числа нейтрофилов, ингибирование митохондриального комплекса 1, супрессия свободнорадикальной цепи частиц активного кислорода и сокращение числа частиц, высвобождение ИЛ-6, опосредованное кальциевыми каналами, активируемыми ионами кальция [17]. Установлено, что прием метформина способствует улучшению соотношения нейтрофилы/лимфоциты, снижает гликемию [путя АМФ-активируемой киназы (АМФК)], вызывает стабилизацию тучных клеток, снижает выраженность тромбоза и улучшает эндотелиальную функцию. Этот эффект отмечается и у пациентов с ожирением без СД2, так как висцеральное ожирение предполагает развитие хронического воспаления, сопровождающегося изменением синтеза цитокинов в том же тренде, что и при COVID-19 (вследствие общего патогенетического звена). Кроме того, прием метформина способствует фосфорилированию и изменению конформационных и функциональных свойств рецептора ACE 2, препятствуя проникновению вируса. Метформин также угнетает mTOR-сигнальный каскад, препятствуя образованию комплексов между белками вируса и белками человека – пептидил-пролил-цистранизомеразой FKBP7 и La-родственным белком 1 LARP1 [18]. Так, при оценке данных базы UHG's Clinical Discovery Database, собранных в течение первого полугодия от начала пандемии о 6256 госпитализированных пациентах в США, выявлена протективная роль метформина, прием которого достоверно значимо снизил смертность пациентов с СД2 и ожирением на фоне COVID-19, что было более выражено среди пациенток. Метформин был ассоциирован со снижением смертности [OR 0,802 (0,791–0,917)]. При этом прием метформина ассоциировался со снижением активации макрофагов и влиянием на синтез цитокинов (подавление фактора некроза опухоли α , ИЛ-6, и наоборот, – повышением синтеза ИЛ-10) [19]. При анализе объединенных данных 4 наблюдательных исследований, включивших 3226 пациентов, принимающих метформин, и 4750 – не принимавших данный препарат, было показано, что отношение шансов развития летальных случаев на фоне приема метформина составляет 0,75 (0,67–0,85) [17].

В представленных случаях было рассмотрено использование метформина в качестве препарата первой линии сахароснижающей терапии, а также препарата, обладающего протективным действием в отношении COVID-19.

Ингибиторы ДПП-4. ДПП-4 рассматривается как потенциальные входные ворота вируса. При этом использование глиптинов (даже у пациентов без нарушений углеводного обмена) характеризуется превентивным эффектом в отношении развития «цитокинового шторма» и процесса гиперкоагуляции при COVID-19 [12].

Именно на этом основаны рекомендации о включении ингибитора ДПП-4 в схему двойной сахароснижающей терапии при регистрации постпрандиальной гипергликемии у пациентки с впервые выявленным СД.

Прогноз COVID-опосредованного СД. У пациентов, переживших респираторный COVID-ассоциированный дистресс-синдром, в качестве поздних осложнений отмечается развитие СД. Известен исторический факт о многолетнем наблюдении за пациентами с SARS-CoV-1, доказавшем, что нарушения углеводного обмена, расцененные первоначально, согласно критериям орального глюкозотолерантного теста-75 (ОГТТ-75) как СД2, могут быть обратимы [20]. В настоящее время предлагается рассматривать COVID-опосредованный СД в качестве нового типа СД, так как в зависимости от его прежней истории можно рассмотреть несколько вариантов, отличающихся от классических СД1 и СД2. Для ответа на этот вопрос необходимо рассмотреть больший массив данных [21]. Действительно, действие, оказываемое SARS-nCoV-2 на островковые клетки, патогенетически более соответствует СД1. Между тем предсуществующие РНУО в виде изолированной постпрандиальной гипергликемии в первом клиническом случае соответствовали СД2. И во втором клиническом случае, у пациента Т. с прооперированной поджелудочной железой, имел место СД2, предсуществовавший до COVID-19. Гипергликемия на фоне COVID-19 может быть обусловлена и тем, что отягощенный по СД2 семейный анамнез ассоциируется с ранним развитием эндотелиальной дисфункции, предшествующей развитию нарушений углеводного обмена [22].

В первом клиническом случае при впервые выявленном COVID-ассоциированном СД через 6 мес необходимо проведение ОГТТ-75 с дополнительной постнагрузочной (1 ч) точкой для решения вопроса о дальнейшей схеме сахароснижающей терапии. Во втором клиническом случае при сохранении хорошего качества гликемического контроля возможна пролонгация монотерапии метформином, учитывая, что COVID-ассоциированное повреждение β -клеток поджелудочной железы было минимальным.

Выводы

- Течение COVID-19 характеризуется внелегочными эндокринными проявлениями – COVID-ассоциированным нарушением углеводного обмена, патогенетически обусловленным воздействием SARS-nCoV-2 на β -клетки поджелудочной железы.
- Необходим тщательный контроль гликемии в период заболевания и реконвалесценции COVID-19 вследствие негативного влияния дисгликемии на прогноз COVID-19, а также включение в протоколы лечения

- COVID-19 препаратов, способствующих развитию гипо- и гипергликемических состояний.
- Тщательный контроль должен осуществляться в отношении пациентов с разнообразными вариантами ранних нарушений углеводного обмена вследствие высокой вероятности их трансформации в COVID-ассоциированный СД.
 - В схему сахароснижающей терапии для снижения вариабельности гликемии должны быть включены пре-

параты с антигипергликемическим действием. Предпочтение следует отдавать метформину и глиптинам, оказывающим протективное действие в отношении COVID-19.

- Оптимальным средством контроля гликемии является ее самоконтроль в период госпитализации и непрерывное мониторирование FreeStyleLybre в период реконвалесценции, позволяющие выявить и своевременно устранить высокую вариабельность гликемии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич (Alexander S. Ametov) – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: endocrine.nmo@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>

Камынина Людмила Леонидовна (Liudmila L. Kamynina)* – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, сотрудник кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: petrology@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1217-545X>

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu F., Long X., Zhang B., Zhang W., Chen X., Zhang Z. ACE 2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 18, N 9. P. 2128–2130.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.040>
2. 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. Vol. 11. Article ID 582936. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.582936>
3. Zhou Z., Sun B., Huang S., Zhu C., Bian M. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it? // Cardiovasc. Diabetol. 2020. Vol. 19. P. 102. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01085-6>
4. Danne T., Nimri R., Battelino T., Bergenstal R.M., Close K.L., DeVries J.H. et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring // Diabetes Care. 2017. Vol. 40, N 12. P. 1631–1640. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>
5. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., Amiel S.A., Beck R., Biester T. et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range // Diabetes Care. 2019. Vol. 42, N 8. P. 1593–1603. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc19-0028>
6. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Нажмудинова П.К. Клинические аспекты применения непрерывного мониторирования гликемии в диабетологии // РМЖ. 2013. Т. 21, № 28. С. 1401–1404.
7. Черникова Н.А., Камынина Л.Л., Аметов А.С. Кардиометаболическая оценка вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: роль глюкокардиомониторирования // Кардиология. 2020. Т. 60, № 5. С. 100–106. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n902>
8. Bonora B.M., Boscari F., Avogaro A., Bruttomesso D., Fadini G.P. Glycaemic control among people with type 1 diabetes during lockdown for the SARS-CoV-2 outbreak in Italy // Diabetes Ther. 2020. Vol. 11, N 6. P. 1369–1379. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00829-7>
9. Prabhu Navis J., Leelarathna L., Mubita W. et al. Impact of COVID-19 lockdown on flash and real-time glucose sensor users with type 1 diabetes in England // Acta Diabetol. 2020. P. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01614-5>
10. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Современная интерпретация глюкозотолерантного теста (диагностический и прогностический подходы) // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2012. № 1 (1). С. 45–49.
11. Dalan R., Bornstein S.R., El-Armouche A., Rodionov R.N., Markov A., Wieleck B. et al. The ACE-2 in COVID-19: foe or friend? // Horm. Metab. Res. 2020. Vol. 52, N 5. P. 257–263. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1155-0501>
12. Valencia I., Peiró C., Lorenzo Ó., Sánchez-Ferrer C.F., Eckel J., Romacho T. DPP4 and ACE 2 in diabetes and COVID-19: therapeutic targets for cardiovascular complications? // Front. Pharmacol. 2020. Vol. 11. P. 1161. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01161>
13. Samanta J., Gupta R., Singh M.P., Patnaik I., Kumar A., Kochhar R. Coronavirus disease 2019 and the pancreas // Pancreatol. 2020. Vol. 20, N 8. P. 1567–1575. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.10.035>
14. Caballero A.E., Ceriello A., Misra A. et al. COVID-19 in people living with diabetes: an international consensus // J. Diabetes Complications. 2020. Vol. 34, N 9. Article ID 107671. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107671>
15. Alessi J., de Oliveira G.B., Schaan B.D., Telo G.H. Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes // Diabetol. Metab. Syndr. 2020. Vol. 12. P. 80. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00583-7>
16. RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Lim W.S. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – preliminary report // N. Engl. J. Med. 2020; July 17. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
17. Scheen A.J. Metformin and COVID-19: From cellular mechanisms to reduced mortality // Diabetes Metab. 2020. Vol. 46, N 6. P. 423–426. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.07.006>
18. Sharma S., Ray A., Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. 2020. Vol. 164. Article ID 108183. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108183>
19. Bramante C., Ingraham N., Murray T., Marmor S., Hoversten S., Gronski J. et al. Observational study of metformin and risk of mortality in patients hospitalized with COVID-19. Version 2 // medRxiv. 2020; Jun 28. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20135095>
20. Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes // Acta Diabetol. 2010. Vol. 47, N 3. P. 193–199. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
21. Rubino F., Amiel S.A., Zimmet P. et al. New-onset diabetes in COVID-19 // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 383, N 8. P. 789–790. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2018688>
22. Alvarado-Vasquez N. Could a family history of type 2 diabetes be a risk factor to the endothelial damage in the patient with COVID-19? // Med. Hypotheses. 2020. Vol. 2020. Article ID 110378. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110378>

* Автор для корреспонденции.

REFERENCES

1. Liu F., Long X., Zhang B., Zhang W., Chen X., Zhang Z. ACE 2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18 (9): 2128–30.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.040>
2. 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: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.582936>
3. Zhou Z., Sun B., Huang S., Zhu C., Bian M. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it? *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19: 102. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01085-6>
4. Danne T., Nimri R., Battelino T., Bergenstal R.M., Close K.L., DeVries J.H., et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2017; 40 (12): 1631–40. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>
5. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., Amiel S.A., Beck R., Biester T., et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care.* 2019; 42 (8): 1593–603. DOI: <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
6. Ametov A.S., Kamynina L.L., Nazhmudinova P.K. Clinical aspects of the use of continuous glycemic monitoring in diabetology. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2013; 21 (28): 1401–4. (in Russian)
7. Chernikova N.A., Kamynina L.L., Ametov A.S. The cardiometabolic assessment of the glycemic variability in patients with diabetes mellitus: the role of the glucocardiomonitoring. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2020; 60 (5): 100–6. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n902> (in Russian)
8. Bonora B.M., Boscari F., Avogaro A., Bruttomesso D., Fadini G.P. Glycaemic control among people with type 1 diabetes during lockdown for the SARS-CoV-2 outbreak in Italy. *Diabetes Ther.* 2020; 11 (6): 1369–79. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00829-7>
9. Prabhu Navis J., Leelarathna L., Mubita W., et al. Impact of COVID-19 lockdown on flash and real-time glucose sensor users with type 1 diabetes in England. *Acta Diabetol.* 2020; 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01614-5>
10. Ametov A.S., Kamynina L.L. Contemporary interpretation of the oral glucose tolerance test with 75g glucose (diagnostic and prognostic approaches). *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Endocrinology: News, Opinions, Training]*. 2012; 1 (1): 45–9. (in Russian)
11. Dalan R., Bornstein S.R., El-Armouche A., Rodionov R.N., Markov A., Wieleck B., et al. The ACE-2 in COVID-19: foe or friend? *Horm Metab Res.* 2020; 52 (5): 257–63. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1155-0501>
12. Valencia I., Peiró C., Lorenzo Ó., Sánchez-Ferrer C.F., Eckel J., Romacho T. DPP4 and ACE 2 in diabetes and COVID-19: therapeutic targets for cardiovascular complications? *Front Pharmacol.* 2020; 11: 1161. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01161>
13. Samanta J., Gupta R., Singh M.P., Patnaik I., Kumar A., Kochhar R. Coronavirus disease 2019 and the pancreas. *Pancreatol.* 2020; 20 (8): 1567–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.10.035>
14. Caballero A.E., Ceriello A., Misra A., et al. COVID-19 in people living with diabetes: an international consensus. *J Diabetes Complications.* 2020; 34 (9): 107671. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107671>
15. Alessi J., de Oliveira G.B., Schaan B.D., Telo G.H. Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020; 12: 80. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00583-7>
16. RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Lim W.S., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – preliminary report. *N Engl J Med.* 2020; July 17. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
17. Scheen A.J. Metformin and COVID-19: From cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab.* 2020; 46 (6): 423–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.07.006>
18. Sharma S., Ray A., Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 164: 108183. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108183>
19. Bramante C., Ingraham N., Murray T., Marmor S., Hoversten S., Gronski J., et al. Observational study of metformin and risk of mortality in patients hospitalized with COVID-19. Version 2. *medRxiv.* 2020; Jun 28. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20135095>
20. Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010; 47 (3): 193–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
21. Rubino F., Amiel S.A., Zimmet P., et al. New-onset diabetes in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (8): 789–90. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2018688>
22. Alvarado-Vasquez N. Could a family history of type 2 diabetes be a risk factor to the endothelial damage in the patient with COVID-19? *Med Hypotheses.* 2020; 2020: 110378. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110378>