

DOI: 10.31082/1728-452X-2021-224-2-16-24  
 УДК 616.379-008.64; 634.842.61

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ПОСТКОВИДНОМ И ПОСТВАКЦИНАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ

Жангетхан АБЫЛАЙҰЛЫ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5439-5480>,  
 Светлана В. БОЛЬШАКОВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5831-7471>,  
 Сауле А. АЛТЫНБЕКОВА<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4890-9697>,  
 Тимур И. ДАВЛЯТШИН<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1064-7081>

<sup>1</sup> НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан,

<sup>2</sup> ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №4», г. Алматы, Республика Казахстан,

<sup>3</sup> ТОО «Лаборатория «Т-Хелпер», г. Алматы, Республика Казахстан



Абылайұлы Ж.

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), заболевания, вызванные коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), вызывают значительную заболеваемость и смертность. Лица с сахарным диабетом (СД) более склонны к инфицированию и имеют более высокий риск осложнений и смерти от COVID-19. Поэтому необходим гораздо более сфокусированный подход к ведению пациентов с СД путем регулярной оценки системного воспаления и сердечно-сосудистого риска в этой популяции, и одним из таких подходов может стать использование циркулирующих биомаркеров для отслеживания прогрессирования заболевания, а также эффективности лечения и иммунопрофилактики. Мы надеемся выявить пробелы в знаниях, которые требуют дальнейших исследований, касающихся COVID-19, у пациентов с диабетом.

**Цель работы.** Целью настоящего исследования является изучение цитокинового статуса у пациентов с сахарным диабетом в постковидном и поствакцинальном периодах.

**Материал и методы.** Проведен критический обзор 100 научных трудов за последние 10 лет, используя ресурсы поисковых систем PubMed, Google Scholar и eLIBRARY, из них 54 исследования отобраны с использованием следующих ключевых слов: COVID-19, SARS-CoV-2, сахарный диабет, вакцинация, цитокины, цитокиновый шторм, хемотаксис, фагоцитоз, ингибиторы SGLT2, ДПП-4, АПФ2. Критериями включения явились: полнотекстовые статьи и исследовательские работы, имеющие высокий индекс доказательной базы. Исключались исследования при наличии источников литературы, не обладающие доказательными данными, и работы низкого качества.

**Результаты и обсуждение.** Обзор посвящен изучению особенности цитокинового статуса коронавирусной инфекции у пациентов с СД. Обсуждены механизмы взаимосвязи между коронавирусной инфекцией и впервые выявленным СД. А также в обзоре уделено внимание вопросам фармакотерапии СД при коронавирусной инфекции, ведение в постковидном периоде и воздействие вакцинации против коронавирусной инфекции у пациентов с СД, в статье обосновывается очевидная польза определения цитокинового статуса у пациентов с СД при коронавирусной инфекции, поскольку течение COVID-19 и проявления постковидного синдрома зависят от уровня цитокинов.

Литературный поиск по данной проблеме, аналитические, критические обзоры научной литературы также показали, что пациенты с диабетом более склонны к заражению отдельными типами инфекций, а уровень смертности людей с диабетом примерно в три раза выше, чем общая смертность от COVID-19 без диабета. А данные об иммунном ответе после вакцинации против COVID-19 у пациентов с СД совершенно ограничены.

**Вывод.** Создавшаяся ситуация в условиях пандемии требует безотлагательного изучения цитокинового статуса у пациентов с СД, для определения тактики ведения в постковидном и поствакцинальном периодах.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, сахарный диабет, вакцинация, цитокины, цитокиновый шторм, хемотаксис, фагоцитоз, ингибиторы SGLT2, ДПП-4, АПФ2.

**Для цитирования:** Абылайұлы Ж., Большакова С.В., Алтынбекова С.А., Давлятшин Т.И. Перспективы изучения цитокинового статуса у пациентов с сахарным диабетом в постковидном и поствакцинальном периодах // Медицина (Алматы). 2021;2(224):16-24. doi: 10.31082/1728-452X-2021-224-2-16-24

### Т У Ж Ы Р Ы М

#### КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСЫНАН ЖӘНЕ ВАКЦИНАДАН КЕЙІНГІ КЕЗЕҢДЕРДЕ ҚАНТ ДИАБЕТІМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА ЦИТОКИНДІК КҮЙДІ ЗЕРТТЕУДІҢ КЕЛЕШЕГІ

Жангетхан АБЫЛАЙҰЛЫ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5439-5480>,  
 Светлана В. БОЛЬШАКОВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5831-7471>,  
 Сауле А. АЛТЫНБЕКОВА<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4890-9697>,  
 Тимур И. ДАВЛЯТШИН<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1064-7081>

<sup>1</sup> «С.Ж. Асфендиярова атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

<sup>2</sup> ШЖК МКК «№4 қалалық емхана», Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

<sup>3</sup> ЖШС «Т-Хелпер» зертханасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

**Контакты:** Алтынбекова Сауле  
 Абаевна, заведующая  
 отделением КДО ГКП на ПХВ  
 «Городская поликлиника №4»,  
 врач-эндокринолог, г. Алматы,  
 e-mail: saule\_90\_9@mail.ru

**Contacts:** Altynbekova Saule  
 Abaeva, Head of the Department  
 of Medical Equipment of City  
 polyclinic No. 4, Endocrinologist,  
 Almaty,  
 e-mail: saule\_90\_9@mail.ru

Поступила: 13 05 2021  
 Принята: 28 05 2021

Коронавирус 2 (SARS-CoV-2) қоздырғышы арқылы тараған коронавирустық инфекция (COVID-19) пандемиясы айтарлықтай сырқаттанушылық пен өлім-жітімді тудырып отыр. Қант диабетімен (ДМ) ауыратын адамдар көбінесе инфекцияны жиі жұқтырады және асқынулар мен өлім қаупі жоғары. Сондықтан, осы науқастардың жүйелі қабынуын және жүрек-қан тамырлары қаупін жүйелі түрде бағалау арқылы қант диабетімен ауыратын науқастарды басқаруға анағұрлым шоғырланған көзқарас қажет, және осындай тәсілдердің бірі- аурудың дамуын қадағалау үшін айналымдағы биомаркерлерді қолдану, сондай-ақ бұл тәсілдің науқастарды емдеу және иммунопрофилактика кезінде пайдасы зор. Біз өз тарапымыздан қант диабетімен ауыратын науқастарда COVID-19-ге қатысты қосымша зерттеулер жүргізуді керек ететін мағлұматтардағы кемшіліктерді анықтаймыз деп үміттенеміз.

**Жұмыс мақсаты.** Осы зерттеудің мақсаты – коронавирус инфекциясынан және вакцинациядан кейінгі кезеңдерде қант диабетімен ауыратын науқастардың цитокиндік күйін зерттеу.

**Материал және әдістері.** Соңғы 10 жылдағы 100 ғылыми еңбекке сын шолу PubMed, Google Scholar және eLIBRARY іздеу жүйелерінің ресурстарының көмегімен жүзеге асырылды, оның 54 зерттеуі келесі негізгі сөздер арқылы таңдалды: COVID-19, SARS-CoV-2, қант диабеті, вакцинация, цитокиндер, цитокин дауылы, хемотаксис, фагоцитоз, SGLT2, DPP-4, ААФ2 ингибиторлары. Қосу критерийлері мыналар болды: толық мәтінді мақалалар және дәлелдемелер базасының жоғары индексі бар зерттеу жұмыстары. Зерттеулер әдебиет көздері болған кезде дәлелдемесіз және жұмысының сапасы төмен болған кезде алынып тасталды.

**Нәтижелері және талқылауы.** Шолу қант диабетімен (ҚД) ауыратын науқастардағы коронавирустық инфекцияның цитокиндік мәртебесінің ерекшеліктерін зерттеуге арналған және коронавирустық инфекция мен бірінші анықталған қант диабеті арасындағы байланыс механизмдері қарастырылған. Шолу сонымен қатар коронавирустық инфекция кезіндегі қант диабетінің фармакотерапиясына, коронавирустан кейінгі кезеңді басқаруға және қант диабеті бар науқастарда коронавирустық инфекцияға қарсы вакцинацияның әсеріне бағытталған. Мақалада коронавирус инфекциясы және қант диабеті бар науқастарда цитокин мәртебесін анықтаудың айқын пайдасы негізделген. Себебі COVID-19 ету деңгейі, белсенді және коронавирустан кейінгі кезеңнің ауырлық дәрежесі тікелей цитокиндердің деңгейіне байланысты.

Біздің осы мәселеге қатысты әдеби ізденістеріміз, ғылыми әдебиеттерге жасалған аналитикалық, сыни шолулар сонымен қатар қант диабетімен ауыратын науқастардың инфекциялардың белгілі бір түрін жұқтыруға бейім екенін, ал қант диабетімен ауыратын адамдардың өлім-жітімі COVID-тен жалпы өлім-жітімнен шамамен үш есе жоғары екендігін көрсетті. Қант диабетімен ауыратын науқастарда Covid-19 вакцинациясынан кейінгі иммундық жауап туралы мәліметтер мүлдем шектеулі.

**Қорытынды.** Пандемия кезіндегі жағдайда коронавирустан және вакцинациядан кейінгі кезеңдерде науқастарды бақылау әдісін анықтау үшін қант диабетімен ауыратын науқастардың цитокин мәртебесін жедел зерттеу қажет етіледі.

**Негізгі сөздер:** COVID-19, SARS-CoV-2, қант диабеті, вакцинация, цитокиндер, цитокин дауылы, хемотаксис, фагоцитоз, SGLT2 ингибиторлары, DPP-4, ААФ-2.

## SUMMARY

### PROSPECTS FOR STUDYING CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IN THE POSTCOVIDAL AND POSVACCINAL PERIOD

Zhangetkhan ABYLAYULY<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5439-5480>,

Svetlana V BOLSHAKOVA<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5831-7471>,

Saule A ALTYNBEKOVA<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4890-9697>,

Timur I DAVLYATSHIN<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1064-7081>

<sup>1</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan,

<sup>2</sup>City Polyclinic N 4, Almaty, Republic of Kazakhstan,

<sup>3</sup>Laboratory "T-Helper", Almaty, Republic of Kazakhstan

The coronavirus infection (COVID-19) pandemic caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causes significant morbidity and mortality. Individuals with diabetes mellitus (DM) are more likely to become infected and have a higher risk of complications and death from COVID-19. Therefore, a much more focused approach to the management of patients with diabetes is needed by regularly assessing systemic inflammation and cardiovascular risk in this population, and one such approach could be the use of circulating biomarkers to track disease progression, as well as the effectiveness of treatment and immunoprophylaxis. We hope to identify knowledge gaps that warrant further research regarding COVID-19 in patients with diabetes.

**Purpose of the study.** The aim of the present study is to study the cytokine status in patients with diabetes mellitus in the postcovid and post-vaccination periods.

**Material and methods.** A critical review of 100 scientific papers over the past 10 years was carried out using the resources of the search engines PubMed, Google Scholar and eLIBRARY, of which 54 studies were selected using the following keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, diabetes mellitus, vaccination, cytokines, cytokine storm, chemotaxis, phagocytosis, inhibitors SGLT2, DPP-4, ACE2. The inclusion criteria were: full-text articles and research papers with a high index of evidence base. Studies were excluded in the presence of literature sources with no evidence and low quality work.

**Results and discussion.** The review is devoted to the study of the peculiarities of the cytokine status of coronavirus infection in patients with diabetes mellitus (DM) and the mechanisms of the relationship

between coronavirus infection and newly diagnosed diabetes mellitus are discussed. In addition, the review focuses on the pharmacotherapy of diabetes mellitus in coronavirus infection, postcovid management and the impact of vaccination against coronavirus infection in patients with diabetes mellitus. The article substantiates the obvious benefit of determining the cytokine status in patients with diabetes mellitus with coronavirus infection. Since the course of COVID-19 and the manifestations of postcovid syndrome depend on the level of cytokines.

Our literary search on this issue, analytical, critical reviews of the scientific literature also showed that patients with diabetes are more prone to contracting certain types of infections, and the mortality rate for people with diabetes is about three times higher than the overall mortality from COVID-19 without diabetes. In addition, there is completely limited data on the immune response after Covid-19 vaccination in patients with diabetes.

**Conclusions.** The current situation in a pandemic requires an urgent study of the cytokine status in patients with diabetes mellitus in order to determine the management tactics in the postcovid and post-vaccination periods.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, diabetes mellitus, vaccination, cytokines, cytokine storm, chemotaxis, phagocytosis, inhibitors SGLT2, DPP-4, ACE2.

**For reference:** Abylayuly Zh, Bolshakova SV, Altynbekova SA, Davlyatshin TI. Prospects for studying cytokine status in patients with diabetes mellitus in the postcovid and posvaccinal period. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2021;2(224):16-24. (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2021-224-2-16-24

**В** настоящее время во всем мире одной из самых главных проблем является пандемия коронавирусной инфекции, так как по состоянию на 8 мая 2021 года пандемия коронавирусного заболевания 2019 года (COVID-19), вызванная тяжелым острым респираторным синдромом, распространилась на 220 стран, областей или территорий с более чем 157 миллионами лабораторно-подтвержденных случаев заболевания и более 3,2 миллиона случаев смерти (ВОЗ), что привело к широкомасштабным социальным и экономическим потрясениям. Ситуация в Казахстане на 6 мая 2021 года следующая: подтвержденные заболевания COVID-19 – 393 758 случаев, из них 346 345 с выздоровлением и 4718 случаев смерти. По городу Алматы выявленные случаи на 6 мая 2021 года – 64 956, из них 49 222 с выздоровлением. А также данные по вакцинации против коронавирусной инфекции в Казахстане по официальным данным на 7 мая 2021 года количество людей, получивших прививку 1 компонентом, – 1 634 939, а полный объем доз вакцины получили 523 985 человек.

**Целью настоящего исследования** является изучение цитокинового статуса у пациентов с сахарным диабетом (СД) в постковидном и поствакцинальном периодах.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен критический обзор 100 научных трудов за последние 10 лет, используя ресурсы поисковых систем PubMed, Google Scholar и eLIBRARY, из них 54 исследования отобраны с использованием следующих ключевых слов: COVID-19, SARS-CoV-2, СД, вакцинация, цитокины, цитокиновый шторм, хемотаксис, фагоцитоз, ингибиторы SGLT2, DPP-4, АПФ2. Критериями включения явились полнотекстовые статьи и исследовательские работы, имеющие высокий индекс доказательной базы. Исключались исследования при наличии источников литературы, не обладающие доказательными данными, и работы низкого качества.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Коронавирусы — это большое семейство оболочечных вирусов с положительным смысловым геномом одноцепо-

точной РНК и нуклеокапсидом спиральной симметрии. Латинское название корона («корона» или «венук») описывает характерный внешний вид вирионов при электронной микроскопии с большими выпуклыми выступами на поверхности, напоминающими корону. Коронавирусы в первую очередь поражают верхние дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт млекопитающих и птиц, а коронавирусы человека значительно различаются по тяжести заболевания [1].

В конце декабря 2019 года китайские власти сообщили о вспышке пневмонии неизвестного происхождения в городе Ухань. А 7 января 2020 г. учеными из Шанхайского клинического центра общественного здравоохранения и Школы общественного здравоохранения была установлена полная геномная последовательность возбудителя этой пневмонии – нового штамма коронавируса, получившего временное название 2019 Novel coronavirus (2019-nCoV), который, по мнению экспертов ВОЗ, не был ранее идентифицирован [2]. 11 февраля 2020 года новая коронавирусная инфекция получила название COVID-2019 (Corona Virus Disease 2019, коронавирусная болезнь 2019 года), а вызывающий ее вирус был переименован в SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, второй коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома) [3].

## Особенности течения коронавирусной инфекции и постковидного синдрома у пациентов с СД

В настоящее время ведение коронавирусной инфекции у пациентов с хроническими заболеваниями представляет огромный интерес для ученых всего мира. Такая особенность обусловлена, в первую очередь, быстрым ростом числа смертности среди пациентов с хроническими заболеваниями, в частности с СД. Например, в условиях текущей пандемии SARS-CoV-2 в клинических отчетах указываются отчетливые сопутствующие заболевания с диабетом. Демографические данные 52 пациентов в Ухане с тяжелой пневмонией SARS-CoV-2 показали, что 20% страдали диабетом [4]. А также частота пациентов с диа-

бетом в отделениях интенсивной терапии в два раза выше, чем среди пациентов с COVID-19, не находящихся в интенсивной терапии [5]. Аналогичным образом, смертность людей с диабетом примерно в три раза выше, чем общая смертность от COVID-19 без диабета в Китае [6, 7].

Диабет сахарный – хроническое эндокринное заболевание, которое обусловлено дефицитом вырабатываемого инсулина или недостаточной его активностью. Диабет является ведущим неинфекционным хроническим пандемическим заболеванием во всем мире и связан с осложнениями. По приведенным данным 9 съезда IDF (International Diabetes Federation) в 2019 году по всему миру насчитывается 351,7 миллиона человек трудоспособного возраста (20-64 года) с диагностированным или недиагностированным диабетом. Прогнозируется рост пациентов с СД до 417,3 миллиона к 2030 году и до 486,1 миллиона к 2045 году. Наибольший рост произойдет в регионах, где экономика переходит от статуса с низким к среднему доходу. Около 4,2 миллиона взрослых в возрасте 20-79 лет умерли в результате диабета и его осложнений в 2019 году. Это эквивалентно одной смерти каждые восемь секунд. По оценкам, диабет является причиной 11,3% смертей от всех причин в мире среди людей этой возрастной группы. Практически половина (46,2%) смертей, связанных с диабетом, в возрастной группе 20-79 лет приходится на людей в возрасте до 60 лет – трудоспособную возрастную группу [8].

А также исследование, в котором приняли участие более 1,3 миллиона человек, показало, что 98% взрослых с сахарным диабетом 2 типа (СД2) имеют по крайней мере одно сопутствующее хроническое заболевание, а почти 90% – по крайней мере два [9, 10]. Наиболее частыми состояниями у пациентов с СД2 были артериальная гипертензия (82,1%), избыточный вес/ожирение (78,2%), гиперлипидемия (77,2%), хроническое заболевание почек (24,1%) и сердечно-сосудистые заболевания (21,6%) [9]. В продольном исследовании, в котором участвовали 915 человек с СД1 и 3 590 детей в контрольной когорте, частота шести хронических заболеваний была значительно выше у детей с СД1 [11]. Эти факты осложнений объясняются тем, что со временем высокий уровень глюкозы в крови может повредить маленькие и крупные кровеносные сосуды, вызывая повышенный риск микрососудистых и макрососудистых осложнений [12].

Плохо контролируемый диабет увеличивает риск инфекций кожи, костей, глаз, ушей, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей и дыхательных путей, среди прочего, со значительным увеличением количества госпитализаций и смертности [13,14]. Seshasai et al. изучили риск смерти, связанной с инфекциями, у более чем 800 000 участников и показали, что инфекционные заболевания существенно сокращают продолжительность жизни людей с диабетом [15].

В целом вероятность госпитализации пациентов с диабетом из-за вируса гриппа или гриппоподобных инфекций в шесть раз выше, чем у здоровых людей. Например, в США из 272 пациентов, госпитализированных в 2009 г. по поводу гриппа H1N1, диабет присутствовал у 15% госпитализированных пациентов [16]. В Канаде диабет утроил риск

госпитализации после заражения вирусом H1N1 2009 г. и в четыре раза увеличил риск госпитализации в отделение интенсивной терапии [17]. Точно так же в Германии диабет удвоил риск летального исхода после заражения вирусом 2009 г. [18]. Уровень глюкозы в плазме натощак был также показан как независимый предиктор тяжести пневмонии H1N1 [19].

В одном исследовании сравнивалась клиническая картина COVID-19 у пациентов с диабетом (с сопутствующими заболеваниями или без них) и без диабета [20]. Это исследование, проведенное в Китае, предоставило некоторые примечательные данные. Во-первых, инфекция, по-видимому, первоначально проявляется более легкими симптомами у пациентов с диабетом. Таким образом, лихорадка наблюдалась реже, что могло отсрочить первоначальную диагностику. Во-вторых, анализ компьютерной томографии грудной клетки выявил более тяжелую пневмонию у пациентов с диабетом. В-третьих, пациенты с диабетом (особенно без сопутствующих заболеваний) имели более выраженные биологические отклонения, включая повышенные воспалительные биомаркеры (например, С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин-6 (IL6)), повышенные тканевые ферменты (например, лактатдегидрогеназа (ЛДГ)) и нарушения свертываемости (например, повышенный уровень D-димера). По мнению авторов, эти аномалии связаны с тяжелым полиорганным поражением и склонностью к тромбозам, являющимся, а также с цитокиновым штормом, описываемым как отягчающий фактор COVID-19 [21]. Цитокиновый шторм – это синдром высвобождения цитокинов (CSR), которые описываются как острый системный воспалительный синдром или чрезмерный иммунный ответ, характеризующийся лихорадкой и полиорганной дисфункцией. Патология цитокинового шторма до конца не изучена, однако известно, что вирусы обычно атакуют респираторный эпителий, который высвобождает провоспалительные цитокины, такие как гамма-интерферон (IFN- $\gamma$ ), фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкины и хемокины. IFN- $\gamma$  активирует макрофаги, которые продуцируют IL6, TNF и IL10. Макрофаги являются основными клетками, проникающими первоначально в альвеолярное пространство в ответ на вирусную инфекцию. Они увеличивают выработку цитокинов и привлекают дополнительные иммунные клетки в пораженную область (CD4 и CD8). Однако при цитокиновом шторме этот процесс не заканчивается как обычно. Воспалительные цитокины в кровообращении вызывают системные цитокиновые бури, и в конечном итоге развивается полиорганная дисфункция. В этом случае IL6 влияет на процесс свертывания крови, вызывая ДВС-синдром и кардиомиопатию. IFN- $\gamma$  и TNF могут вызвать лихорадку, озноб, головную боль, головокружение и усталость. Нерегулируемый и избыточный иммунный ответ потенциально может привести к повреждению легких и снижению выживаемости. При инфицировании SARS-CoV-2 характерны следующие изменения показателей иммунной системы: IL6, TNF и IL10 возрастают во время болезни и снижаются при выздоровлении. Наконец, лимфопения, о которой часто сообщают как о маркере плохого прогноза [22], чаще и тяжелее встре-



чается у пациентов с диабетом. Это рабочая гипотеза требует подтверждения в наших дальнейших исследованиях.

А также развитие постковидного синдрома может быть обусловлено цитокинами [23], но для подтверждения этих данных необходимы исследования для выяснения его патогенеза. По данным исследования, проведенного в Китае, более чем у трети пациентов с сохраняющимися симптомами уже имеются сопутствующие заболевания. Наиболее частые сопутствующие заболевания у значительной части пациентов с пост-COVID-синдромом включают артериальную гипертензию, СД, сердечно-сосудистые заболевания, болезни легких и ожирение [24]. Гипертензия и СД наблюдались у 35% и 26% пациентов с сохраняющимися пост-COVID-симптомами, тогда как сердечно-сосудистые и легочные заболевания - у 16% и 9% [25]. Пост-COVID-синдром означает симптомы, сохраняющиеся более трех недель после постановки диагноза COVID-19. Заболеваемость пост-COVID-синдромом оценивается в 10-35%, в то время как для госпитализированных пациентов она может достигать 85%. Утомляемость является наиболее частым симптомом в 17,5–72% случаев пост-COVID, за которым следует остаточная одышка с частотой от 10 до 40%. Психические проблемы, боль в груди, а также обонятельная и вкусовая дисфункции могут поражать до 26%, 22% и 11% пациентов соответственно [26].

Таким образом, по предложенным данным стало очевидно, что в условиях текущей пандемии коронавирусной инфекции пациенты с СД требуют особого внимания и это касается не только в период активной фазы инфекции. Также необходимо тщательно изучить проявления постковидного синдрома у наших пациентов. Более того, в настоящее время отсутствует протокол диагностики и лечения постковидного синдрома при диабете.

#### Особенности иммунной реакции у пациентов с СД при COVID-19

Эпидемиологические данные показывают, что люди с диабетом более склонны к заражению избранными типами (редкими) инфекциями и более восприимчивы к определенным осложнениям при заражении патогенами [27]. Хотя гуморальный иммунитет, по-видимому, существенно не изменяется у людей с диабетом, имеется значительное количество сообщений, показывающих изменения клеточного иммунитета, такие как хемотаксис, фагоцитоз и секреция цитокинов как при СД1, так и СД2 [28].

Полиморфноядерные лейкоциты у людей с диабетом также продемонстрировали более низкую фагоцитарную способность по сравнению с полиморфноядерными лейкоцитами от людей без диабета [29]. В этих исследованиях фагоцитарный ответ был хуже у пациентов с повышенным уровнем HbA1c и плохим контролем глюкозы.

При всех вирусных инфекциях успешное избавление от вирусной нагрузки во многом зависит от согласованных действий врожденной и адаптивной иммунной системы. Как подробно обсуждалось выше, пациенты с СД1 типом или СД2 типом имеют дисрегулируемую иммунную систему с аномальными цитокиновыми ответами и непропорци-

ональным количеством иммунных клеток. Повышенный уровень глюкозы также может подавлять противовирусный ответ. В контексте COVID-19 тяжелое прогрессирование заболевания описывается задержкой гамма-ответа на интерферон с длительным гиперовоспалительным состоянием и более низким числом клеток CD4 + и CD8 + [30]. У людей с диабетом были обнаружены изменения в компонентах врожденной иммунной системы. Например, у людей с диабетом нарушаются начальные клеточные процессы, необходимые для распознавания и уничтожения патогенов, такие как хемотаксис и фагоцитоз [31, 29]. Активность NK-клеток снижена у людей с диабетом, и при СД2 присутствует больше провоспалительных макрофагов M1 [33]. Более того, активность Т-клеток искажена. Люди с диабетом находятся в более хроническом провоспалительном состоянии низкого уровня с описанным дисбалансом Th1/Th2 [34]. Независимо от вовлечения эндотелиальных клеток, начальная задержка гамма-ответа интерферона вместе с гиперовоспалительным ответом у людей с диабетом может усугубить цитокиновый шторм и увеличить тяжесть COVID-19.

Растущее число исследований демонстрирует, что нарушение регуляции иммунных клеток и их активность, наблюдаемые у людей с диабетом, играют решающую роль в усугублении тяжести коронавирусной инфекции. Например, по данным исследования, проведенного в Африке, показало, что противовоспалительные цитокины (IFN- $\alpha$ , IL-10, IL-4, IL-13) и провоспалительные (E-Selectin, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12p70, IL-17A, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) намного выше у наблюдаемых пациентов с СД2 по сравнению с контрольной группой. Эти дисрегулируемые циркулирующие цитокины являются прямой связью между гиперкоагуляцией и воспалением и проявляются при СД2 как двунаправленная связь между (гипер) коагуляцией и воспалением [35].

#### Связь между развитием СД и перенесенным COVID-19

Есть как минимум два конкретных механизма, которые могут играть роль в заражении COVID-19. Во-первых, чтобы проникнуть в свои клетки-мишени, вирус SARS-CoV-2 захватывает эндокринный путь, который играет решающую роль в регуляции артериального давления, метаболизме и воспалении [36]. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) был идентифицирован как рецептор для белка шипа коронавируса. АПФ2 находится в тканях сердца, почек, легких и кишечника и превращает ангиотензин II в ангиотензин 1-7, что способствует расширению сосудов. Функция РААС у пациентов с диабетом уже значительно изменена [42], и резкое изменение активности АПФ2 может быть последним триггером гиперовоспалительного и гиперкоагулируемого шторма при COVID-19. АПФ2 оказывает защитное действие в первую очередь на воспаление. Инфекция COVID-19 снижает экспрессию АПФ2, вызывая повреждение клеток, гиперовоспаление и дыхательную недостаточность [36]. Однако, это только гипотезы без надежных клинических доказательств. Было показано, что острая гипергликемия увеличивает экспрессию АПФ2 в клетках, что может способствовать проникновению вирусных кле-

ток. Однако известно, что хроническая гипергликемия подавляет экспрессию АПФ2, что делает клетки уязвимыми для воспалительного и повреждающего действия вируса. Кроме того, экспрессия АПФ2 на  $\beta$ -клетках поджелудочной железы может оказывать прямое влияние на функцию  $\beta$ -клеток [37, 38, 39]. Хотя эти результаты не были подтверждены на людях, они предполагают, что диабет может быть не только фактором риска тяжелой формы заболевания COVID-19, но и то, что инфекция может вызвать новое начало диабета [37, 38, 39]. Потенциальное повреждение  $\beta$ -клеток, вызванное вирусом, приводящее к дефициту инсулина, подтверждается наблюдениями итальянских коллег и соавторов этих рекомендаций, которые сообщили о частых случаях тяжелого диабетического кетоацидоза во время госпитализации [32]. Еще одно важное наблюдение соавторов из различных центров в разных странах, затронутых COVID-19, - это огромная потребность в инсулине у пациентов с тяжелым течением инфекции. В какой степени COVID-19 играет прямую роль в этой высокой инсулинорезистентности, неясно. Согласно личному опыту соавторов этой точки зрения, степень инсулинорезистентности у пациентов с диабетом кажется непропорциональной по сравнению с критическим заболеванием, вызванным другими состояниями [32].

Второй потенциальный механизм, который может объяснить связь между COVID-19 и диабетом, включает фермент дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4), который обычно фармакологически нацелен у людей с диабетом 2 типа. В клеточных исследованиях ДПП-4 был идентифицирован как функциональный рецептор человеческого коронавируса в Медицинском центре Эразмус (hCoV-EMC), вируса, ответственного за MERS [40]. Антитела, направленные против ДПП-4, ингибировали инфицирование первичных клеток hCoV-EMC. Фермент ДПП-4 представляет собой трансмембранный гликопротеин типа II, экспрессирующийся повсеместно. Он играет важную роль в метаболизме глюкозы и инсулина, но также усиливает воспаление при диабете 2 типа [41]. Применимы ли эти механизмы также к COVID-19 и влияет ли лечение диабета ингибиторами DPP-4 в клинической практике на течение инфекции, в настоящее время неизвестно, но, если эти механизмы трансформируются в SARS-CoV-2, использование этих агентов может снизить концентрацию ДПП-4 и предоставить терапевтические возможности для лечения COVID-19.

#### Фармакотерапия диабета при SARS-CoV-2

Учитывая наше понимание механизма рецепторов АПФ2 и ДПП-4 в патогенезе SARS-CoV-2 у людей с диабетом, необходимо рассмотреть препараты этого класса, как основные лекарства для контроля гликемии при диабете. Во-первых, использование ингибиторов SGLT-2 в качестве потенциального лечения людей с COVID-19 способствует диурезу и натрийурезу, что улучшает исходы сердечной недостаточности [43]. Кроме того, их использование, по-видимому, выборочно снижает объем интерстициальной жидкости без значительного влияния на объем внутрисосудистой жидкости [44]. В совокупности эти действия могут улучшить результаты лечения COVID-19, поскольку, как обсуждалось выше, COVID-19

локально увеличивает проницаемость сосудов в легких, тем самым увеличивая объем интерстициальной жидкости и, как следствие, вызывая респираторный дистресс [45]. Во-вторых, использование ингибиторов SGLT-2 связано со сдвигом в метаболизме миокарда и почек с углеводов и/или липидов на кетоны, которые более энергоэффективны и могут улучшить как функцию миокарда, так и почек [46]. В-третьих, считается, что ингибиторы SGLT-2 обладают противовоспалительным действием, снижая уровни лептина в сыворотке, фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкина-6 (IL-6), но повышая уровень адипонектина в сыворотке [47]. Учитывая провоспалительное состояние, связанное с диабетом, снижение таких воспалительных маркеров может привести к снижению заболеваемости и смертности, связанных с COVID-19. Действительно, использование ингибиторов SGLT-2, по-видимому, связано с благоприятными сердечно-сосудистыми и общими последствиями для здоровья, что делает их привлекательным вариантом лечения для людей с диабетом и COVID-19.

Однако есть данные о том, что существует вероятность того, что использование этих препаратов может способствовать инфицированию SARS-CoV-2 [48], такие опасения связаны с повышением почечной активности АПФ2 у пациентов с СД, принимающих ингибиторы SGLT-2. Однако на сегодняшний день не существует исследований, подтверждающих эти данные, и это требует дополнительных исследований.

Как обсуждалось выше, существует значительный интерес к рецептору ДПП-4 как терапевтической мишени у людей с COVID-19 в результате его потенциального взаимодействия с этим рецептором для заражения клетки-хозяина. Фармакологическая возможность подавлять активность ДПП-4/CD26 с помощью коммерческих ингибиторов ДПП-4 или глиптинов (например, ситаглиптина, линаглиптина, вилдаглиптина и других) может представлять собой действенное оружие для блокирования рецептора CD26 хозяина, тем самым блокируя путь SARS-CoV-2 к Т-клетки [49]. Ингибирование ДПП-4 глиптинами может противодействовать вирулентности SARS-CoV-2 и полиорганным острым и хроническим повреждениям посредством нескольких дополнительных механизмов, которые включают: снижение избыточной продукции цитокинов, подавление активности/функции макрофагов, усиление противовоспалительной активности GLP-1, особенно у пожилых пациентов с COVID-19, стимуляция прямого легочного противовоспалительного действия [50].

Применение аналогов ГПП-1 у пациентов с диагнозом СД и COVID-19 могут оказать противовоспалительное действие путем усиления рецепторов ГПП-1 [55]. Во-вторых, известно, что использование аналогов ГПП-1 улучшает метаболическое здоровье, по крайней мере частично, за счет уменьшения эндотелиального воспаления [51]. Действительно, одно доклиническое исследование показало, что использование лираглутида у крыс было связано со снижением воспалительных процессов, включая инфильтрацию макрофагов, и снижением уровней TNF- $\alpha$  и IL-6 [51]. Однако данных исследований на людях в этой области очень мало, и на момент

написания данного обзора нам неизвестно о каких-либо текущих испытаниях, изучающих потенциальное влияние этих препаратов на исходы COVID-19.

### Практическое значение вакцинации против коронавирусной инфекции при СД

До настоящего времени данные об иммунном ответе после вакцинации против COVID-19 у пациентов с СД ограничены. Однако, в одном предварительном отчете из Индии было продемонстрировано нарушение ответа против SARS-CoV-2 у нетяжелых пациентов с COVID-19 с СД2 типа. Общие антитела против SARS-CoV-2 (IgG + IgM), измеренные с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа, не были обнаружены после коронавирусной инфекции у 3 из 9 пациентов с СД2 при оценке медианы 16 дней после полимеразной цепной реакции (ПЦР) как подтверждение диагноза COVID-19 [52]. Однако исследование, проведенное в Италии, в котором участвовали 150 пациентов с COVID-19, 40 из которых были с СД, показало, что наличие СД и гипергликемии не влияло на кинетику и продолжительность нейтрализующего ответа антител против спайкового белка SARS-CoV-2. Положительность нейтрализующих антител после госпитализации была очевидна у 70% и 75% пациентов без и с СД, соответственно. Положительные нейтрализующие антитела и титры нейтрализующих антител увеличивались на протяжении всего периода наблюдения, с 1-й по 3-ю неделю. После первого контрольного визита через 1 месяц нейтрализующие антитела снижались, но при последнем запланированном контрольном визите сохранялась устойчивая нейтрализующая активность 6 месяцев у пациентов с СД и без. Кроме того, наличие нейтрализующих антител при поступлении в больницу обеспечивает защиту от смертности у пациентов с СД и без него [53]. Аналогичным образом, другое исследование, проведенное в Италии, показало, что гуморальный иммунный ответ против SARS-CoV-2 у пациентов с СД присутствовал и почти совмещался как по времени, так и по титрам антител, с таковым у пациентов, не страдающих диабетом, и не зависел от уровня глюкозы. Положительность IgG в отношении шипового рецептор-связывающего домена SARS-CoV-2 (RBD) позволяла прогнозировать выживаемость как в присутствии, так и в отсутствие СД [54].

### ВЫВОДЫ

По приведенным данным стало совершенно очевидно, что изучение уровней цитокинов у пациентов с СД позволяет получить информацию о функциональной активности иммунокомпетентных клеток, что очень важно при веде-

нии коронавирусной инфекции с диабетом и вакцинопрофилактики. Поскольку в настоящее время определение цитокинов используется только в научно-исследовательских работах, следует рассмотреть возможность внедрения определения цитокинов в практическом здравоохранении для ведения пациентов с СД и коронавирусной инфекцией. К сожалению, на сегодняшний день существующих исследований, определяющих иммунную реакцию на вакцинацию против коронавирусной инфекции, у людей с СД нет.

А также остается открытым вопрос корреляции между развитием впервые выявленного СД и COVID-19. Таким образом, создавшаяся ситуация у больных СД в условиях пандемии требует безотлагательного изучения заболеваемости COVID-19 среди больных СД в Казахстане, выявления частоты случаев вновь заболевших СД среди больных, перенесших COVID-19, изучения приверженности к вакцинации пациентов с СД. Для изучения цитокинового статуса определить уровни цитокинов IL-4, IL-6, IL-13, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , IgG и IgM до и после вакцинации у пациентов с СД, с изучением частоты случаев ранних и поздних побочных эффектов после вакцинации и разработать тактику ведения больных СД в поствакцинальном периоде, придерживаясь индивидуального подхода.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы осуществили написание первой версии статьи и её критический пересмотр на предмет важного интеллектуального содержания, также все авторы одобрили окончательную версию статьи перед ее подачей для публикации. Авторы не получали гонорар за исследование.

### Вклад авторов

Абылайұлы Ж. – свод, первичная обработка материала, написание текста статьи.

Большакова С.В. – статистическая обработка материала, написание текста статьи (материал и методы, результаты).

Алтынбекова С.А. – статистическая обработка материала, написание текста статьи (выводы).

Давлятишин Т.И. – набор материала, написание текста статьи.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. De Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2018; 419:1-42. PMID: 28643204. doi: 10.1007/82\_2017\_25
2. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.3
3. World Health Organization. 2020. Coronavirus disease (COVID-19) situation report – 138

4. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respiratory Medicine*. 2020. PMID: 32105632. PMCID: PMC7102538. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

5. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(5):531-538.



PMID: 32161990. PMCID: PMC7087935. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9

6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *Journal of the American Medical Association*. 2020. PMID: 32091533 doi: 10.1001/jama.2020.2648

7. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020;395:1225–1228. PMID: 32178769 PMCID: PMC7102589. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9.

8. International Diabetes Federation. 9th ed. 2019. IDF Diabetes Atlas 2019. Available from: [https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133351\\_IDFATLAS9e-final-web.pdf](https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf)

9. Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, Xu J, Li X, Engel SS. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Current Medical Research and Opinion*. 2016;32(7):1243–1252. PMID: 26986190 doi: 10.1185/03007995.2016.1168291

10. Long AN, Dagogo-Jack S. Comorbidities of diabetes and hypertension: mechanisms and approach to target organ protection. *Journal of Clinical Hypertension*. 2011;13(4):244–251. PMID: 21466619. PMCID: PMC3746062. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00434.x

11. Fazeli Farsani S, Souverein PC, van der Vorst MM, Knibbe CA, de Boer A, Mantel-Teeuwisse AK. Chronic comorbidities in children with type 1 diabetes: a population-based cohort study. *Archives of Disease in Childhood*. 2015;100(8):763–768.

12. Beckman JA, Creager MA. Vascular complications of diabetes. *Circulation Research*. 2016;118(11):1771–1785. PMID: 25877155. doi: 10.1136/archdischild-2014-307654

13. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2127–2135. PMID: 30104296. doi: 10.2337/dc18-0287

14. Hine JL, de Lusignan S, Burleigh D, Pathirannehelage S, McGovern A, Gatenby P. Association between glycaemic control and common infections in people with Type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetic Medicine*. 2017;34(4):551–557. PMID: 27548909. doi: 10.1111/dme.13205

15. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(9):829–841. PMID: 21366474. PMCID: PMC4109980. doi: 10.1056/NEJMoa1008862

16. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(20):1935–1944. PMID: 19815859. doi: 10.1056/NEJMoa0906695

17. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1491–1493. PMID: 20587722. PMCID: PMC2890346. doi: 10.2337/dc09-2215

18. Wilking H, Buda S, von der Lippe E, Altmann D, Krause G, Eckmanns T. Mortality of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Germany. *Euro Surveillance*. 2010;15(49). PMID: 21163179. doi: 10.2807/ese.15.49.19741-en

19. Wang W, Chen H, Li Q, Qiu B, Wang J, Sun X. Fasting plasma glucose is an independent predictor for severity of H1N1 pneumonia. *BMC Infectious Diseases*. 2011;11:104. PMID: 21510870. PMCID: PMC3103438. doi: 10.1186/1471-2334-11-104

20. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020:e3319. PMID: 32233013. PMCID: PMC7228407. doi: 10.1002/dmrr.3319.

21. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the “Cytokine Storm” in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607–613. PMID: 32283152. PMCID: PMC7194613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.

22. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506. PMID: 31986264. PMCID: PMC7159299. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

23. Bhavana V, Thakor P, Singh SB. COVID-19: pathophysiology, treatment options, nanotechnology approaches, and research agenda to combating the SARS-CoV-2 pandemic. *Life Sci*. 2020;261:11836. PMID: 32846164. PMCID: PMC7443335. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118336

24. Liang L, Yang B, Jiang N, et al. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci*. 2020;35(47):e418. PMID: 33289374. PMCID: PMC7721559. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e418

25. Huang C, Huang L, Wang Y. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. PMID: 33428867. PMCID: PMC7833295. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8

26. Androula Pavli, Maria Theodoridou, Helena C Maltezos. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch Med Res*. 2021;S0188-4409(21)00081-3. PMID: 33962805. PMCID: PMC8093949. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010

27. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2127–2135. PMID: 30104296. doi: 10.2337/dc18-0287

28. Alexandraki KI, Piperi C, Ziakas PD, Apostolopoulos NV, Makrilakis K, Syriou V. Cytokine secretion in long-standing diabetes mellitus type 1 and 2: associations with low-grade systemic inflammation. *Journal of Clinical Immunology*. 2008;28(4):314–321. PMID: 18224429. doi: 10.1007/s10875-007-9164-1

29. Lecube A, Pachon G, Petriz J, Hernandez C, Simo R. Phagocytic activity is impaired in type 2 diabetes mellitus and increases after metabolic improvement. *PloS One*. 2011;6(8):e23366. PMID: 21876749. PMCID: PMC3158070. doi: 10.1371/journal.pone.0023366

30. Tay MZ, Poh CM, Renia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(6):363–374. PMID: 32346093. PMCID: PMC7187672. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8

31. Huang J, Xiao Y, Zheng P, Zhou W, Wang Y, Huang G. Distinct neutrophil counts and functions in newly diagnosed type 1 diabetes, latent autoimmune diabetes in adults, and type 2 diabetes. *Diabetes Metabolism Research Review*. 2019;35(1):e3064. PMID: 30123986. doi: 10.1002/dmrr.3064.

32. Stefan R, Francesco R, Kamlesh K, Geltrude M, David H. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jun;8(6):546–550. PMID: 32334646. PMCID: PMC7180013. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2

33. Kim JH, Park K, Lee SB, Kang S, Park JS, Ahn C. Relationship between natural killer cell activity and glucose control in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *Journal of Diabetes Investigation*. 2019;10(5):1223–1228. PMID: 30618112. PMCID: PMC6717814. doi: 10.1111/jdi.13002

34. Menart-Houtermans B, Rutter R, Nowotny B, Rosenbauer J, Koliaki C, Kahl S. Leukocyte profiles differ between type 1 and type 2 diabetes and are associated with metabolic phenotypes: results from the German Diabetes Study (GDS). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2326–2333. PMID: 25061140. doi: 10.2337/dc14-0316

35. Shehan N Randeria, Greig J A Thomson, Theo A Nell, Timothy Roberts, Ethersia Pretorius. Inflammatory cytokines in type 2 diabetes mellitus as facilitators of hypercoagulation and abnormal clot formation. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Jun 4;18(1):72. PMID: 31164120. PMCID: PMC6549308. doi: 10.1186/s12933-019-0870-9



36. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271+280/e8. PMID: 32142651. PMCID: PMC7102627. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
37. Bindom SM, Lazartigues E. The sweeter side of ACE2: physiological evidence for a role in diabetes. *Mol Cell Endocrinol*. 2009; 302:193–202. PMID: 18948167. PMCID: PMC2676688. doi: 10.1016/j.mce.2008.09.020
38. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci*. 2017; 18:e563. PMID: 28273875. PMCID: PMC5372579. doi: 10.3390/ijms18030563
39. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47:193–199. PMID: 19333547. PMCID: PMC7088164. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4
40. Raj VS, Mou H, Smits SL. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013; 495:251–254. PMID: 23486063. PMCID: PMC7095326. doi: 10.1038/nature12005
41. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108125. PMID: 32224164. PMCID: PMC7271223. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108125
42. Patel VB, Parajuli N, Oudit GY. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in diabetic cardiovascular complications. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(7):471–482. PMID: 24329564. doi: 10.1042/CS20130344
43. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. PMID: 26378978. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
44. Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and their influence on the renin–angiotensin system. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):629. PMID: 30717173. PMCID: PMC6387046. doi: 10.3390/ijms20030629
45. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(6):297–298. PMID: 32242089. PMCID: PMC7113912. doi: 10.1038/s41574-020-0353-9
46. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1115–1122. PMID: 27289124. doi: 10.2337/dc16-0542
47. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: the potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab*. 2018;44(6):457–464. PMID: 30266577. doi: 10.1016/j.diabet.2018.09.005
48. Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;163:108146. PMID: 32283128. PMCID: PMC7151403. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108146
49. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):601–604. PMID: 32178593. PMCID: PMC7103712. doi: 10.1080/22221751.2020.1739565
50. Xu J, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibition alleviates pulmonary arterial remodeling in experimental pulmonary hypertension. *Lab Invest*. 2018;98(10):1333–1346. PMID: 29789684. doi: 10.1038/s41374-018-0080-1
51. He J, Yuan G, Cheng F, Zhang J, Guo X. Mast cell and M1 macrophage infiltration and local pro-inflammatory factors were attenuated with incretin-based therapies in obesity-related glomerulopathy. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017;15(7):344–353. PMID: 28737448. PMCID: PMC5576269. doi: 10.1089/met.2017.0057
52. Pal R, Sachdeva N, Mukherjee S, Suri V, Zohmangaihi D, Ram S. Impaired anti-SARS-CoV-2 antibody response in non-severe COVID-19 patients with diabetes mellitus: a preliminary report. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15:193–196. PMID: 33385765. PMCID: PMC7762626. doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.035
53. Dispinseri S, Lampasona V, Secchi M, Cara A, Bazzigaluppi E, Negri D. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 develop and persist in subjects with diabetes and COVID-19 pneumonia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):1472–1481. PMID: 33513242. PMCID: PMC7928901. doi: 10.1210/clinem/dgab055
54. Lampasona V, Secchi M, Scavini M, Bazzigaluppi E, Brigatti C, Marzinotto I. Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study. *Diabetologia*. 2020;3:2548–2558. PMID: 33029657. PMCID: PMC7541098. doi: 10.1007/s00125-020-05284-4
55. Lee YS, Jun HS. Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016:3094642. PMID: 27110066. PMCID: PMC4823510. doi: 10.1155/2016/3094642