

УДК 616.98:578

**ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА
ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)
НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

И.С. Сабиров, Т.Т. Орозматов, Р.Ф. Галаутдинов

Представлены данные научных исследований, посвященных факторам сердечно-сосудистого риска при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных с сахарным диабетом (СД). СД рассматривается в качестве одного из значимых факторов риска развития неблагоприятных исходов при COVID-19 вследствие более тяжелого течения инфекции в условиях гипергликемии и других отягощающих факторов у данных пациентов, таких как пожилой возраст, высокая частота сопутствующей патологии (артериальная гипертензия (АГ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ожирение, а также провоспалительное и прокоагуляционное состояния). Причина худшего прогноза у людей с СД многофакторна и связана с особенностями состояния их иммунного статуса и иммунологического ответа на вирусную атаку, вследствие чрезмерно высокой активности вируса в условиях гипергликемии, вследствие коморбидности и ожирения, которые часто сопутствуют при нарушениях углеводного обмена. Глюкозоснижающие агенты и противовирусные препараты могут также модулировать риск, поэтому следует тщательно оценивать ограничения их использования и потенциальное взаимодействие с препаратами для лечения COVID-19, что требует обязательного пересмотра привычной сахароснижающей терапии. В обзорной статье освещаются иммунные и воспалительные реакции, которые могут изменить чувствительность к инсулину, потенциально усугубляя нарушения метаболизма глюкозы, а также фундаментальные и клинические взаимосвязи между СД и COVID-19, что имеет важное значение для управления факторами риска при сочетании этих заболеваний.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; COVID-19; сахарный диабет; инсулинорезистентность; факторы сердечно-сосудистого риска.

**КАНТ ДИАБЕТИНИН ФОНУНДА ЖАҢЫ
КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСЫ (COVID-19) МЕНЕН ООРУГАН ШАРТТА
ЖҮРӨК-КАН ТАМЫР ООРУСУ КОРКУНУЧУНУН ФАКТОРЛОРУ**

И.С. Сабиров, Т.Т. Орозматов, Р.Ф. Галаутдинов

Макалада кант диабети менен ооруган бейтаптар жаңы коронавирус инфекциясы (COVID-19) менен жабыркаганда жүрөк-кан тамыр оорусу коркунучунун факторлоруна арналган илимий изилдөөлөрдүн маалыматтары берилген. Кант диабети, гипергликемиянын шартында жана улгайган куракта кошумча патологиянын жогорку жыштыгы (артериялык гипертензия, жүрөк-кан тамыр оорулары, семирүү, ошондой эле сезгенүүгө каршы жана прокоагулянт абалы) сыяктуу абалды оорлотуучу факторлордун шартында инфекциянын оор өтүшүнүн натыйжасында, COVID-19 дарты менен ооруганда жагымсыз натыйжалардын өрчүп кетүү коркунучунун маанилүү факторлорунун бири катары каралат. Кант диабети менен ооруган адамдардын ден соолугунун начарлоо божомолунун себеби көп факторлуу, углевод алмашуу процессинин бузулушу менен коштолгон гипергликемиянын, семирүүнүн шартында вирустун өтө жогорку активдүүлүгүнөн улам, иммундук статустун өзгөчөлүктөрү жана вирустук чабуулга карата иммундук каршылык көрсөтүү менен байланышкан. Глюкозаны төмөндөтүүчү агенттер жана вируска каршы дары-дармектер тобокелдикти жаратышы мүмкүн, ошондуктан аларды колдонуунун чектелгендигин жана COVID-19 илдетин дарылоо үчүн дары-дармектер менен болгон өз ара аракеттешүүсүн кылдаттык менен баалоо керек, мунун өзү адаттагы канттын денгээлин төмөндөтүүчү дарылоону милдеттүү түрдө карап чыгууну талап кылат. Сереп салуу макаласында глюкозанын метаболизминин бузулушун күчөтүүчү, инсулиндин сезгичтигин өзгөртө турган иммундук жана сезгенүү реакциялары, ошондой эле кант диабети менен COVID-19 илдетинин ортосундагы фундаменталдык жана клиникалык өз ара байланыш чагылдырылган, бул оорулардын өз ара айкалышуусунда тобокелдик факторлорун башкаруу чоң мааниге ээ.

Түйүндүү сөздөр: жаңы коронавирус инфекциясы; COVID-19; кант диабети; инсулинге туруктуулук; жүрөк-кан тамыр оорусу коркунучунун факторлору.

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS FOR NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) IN THE SETTING OF DIABETES MELLITUS

I.S. Sabirov, T.T. Orozmatov, R.F. Galautdinov

The article presents data from scientific studies on cardiovascular risk factors for novel coronavirus infection (COVID-19) in patients with diabetes mellitus (DM). DM is considered as one of the significant risk factors for the development of unfavorable outcomes in COVID-19 due to a more severe course of infection in conditions of hyperglycemia and other aggravating factors in these patients, such as old age, obesity, high incidence of concomitant pathology (arterial hypertension (AH), cardiovascular diseases (CVD), obesity, as well as a pro-inflammatory and procoagulant state). The reason for the worse prognosis in people with diabetes is multifactorial and is associated with the peculiarities of their immune status and immunological response to a viral attack, due to the excessively high activity of the virus in conditions of hyperglycemia, due to comorbidity and obesity, which are often accompanied by disorders of carbohydrate metabolism. Glucose-lowering agents and antiviral drugs can also modulate risk, so the limitations of their use and potential interactions with drugs for the treatment of COVID-19 should be carefully evaluated, which requires a mandatory review of the usual glucose-lowering therapy. The review article highlights the immune and inflammatory responses that can alter insulin sensitivity, potentially exacerbating impaired glucose metabolism, as well as the fundamental and clinical relationships between diabetes and COVID-19, which are important for managing risk factors when these diseases combine.

Keywords: novel coronavirus infection; COVID-19; diabetes mellitus; insulin resistance; cardiovascular risk factors.

Введение. Пандемия новой коронавирусной болезни-19 (COVID-19), заболевания, вызванного коронавирусом-2 (SARS-CoV-2), характеризуется значительной заболеваемостью и смертностью [1]. SARS-CoV-2 – это бета-коронавирус, генетически схожий с SARS-CoV (79 %) и ближневосточным респираторным синдромом (MERS-CoV) (50 %) [2]. Пациенты с СД находятся в центре внимания с ранних стадий пандемии, поскольку эпидемиологические данные показывают, что они подвержены более высокому риску тяжелых клинических исходов COVID-19 [3]. Можно предположить потенциальные механизмы, с помощью которых СД модулирует взаимодействия вируса и хозяина, включая его иммунологические возможности. Когда у людей с СД развивается вирусная инфекция, ее может быть труднее лечить из-за колебаний уровня глюкозы в крови и, возможно, наличия осложнений диабета. Это объясняется двумя факторами: во-первых, иммунная система находится под угрозой, что затрудняет борьбу с вирусом и, вероятно, приводит к более длительному периоду восстановления; во-вторых, вирус может процветать в среде с повышенным уровнем глюкозы в крови. Помимо этого, в прогнозе больных СД при COVID-19 важное значение имеют факторы сердечно-сосудистого риска.

Эпидемиологические вопросы COVID-19 и сахарного диабета. На момент написания статьи COVID-19 был зарегистрирован в более

чем 213 странах, число заразившихся достигло 103 523 190 человек, из которых 2 237 720 (2,2 %) закончилось смертельным исходом; в Кыргызской Республике эти цифры составили 84 529 и 1 412 (1,67 %), соответственно [4]. СД 2-го типа приобрел в мире статус неинфекционного заболевания, распространённость которого носит эпидемический характер. Каждые 10–15 лет распространённость СД увеличивается в 2 раза. По прогнозам, к 2030 г. каждый 15–20-й житель планеты будет подвержен этой патологии [5]. Примерно 5 % всех диабетов относится к 1-му типу, 90 % – ко 2-му типу и 5 % – к другим подтипам. На социальном уровне рост распространённости СД, вероятно, связан с глобальной эпидемией ожирения и демографическими сдвигами в сторону увеличения количества лиц пожилого возраста [6]. Среди людей с тяжелой формой COVID-19 и тех, кто умер, характерна высокая распространённость сопутствующих состояний, включая СД, ССЗ, АГ, ожирение и хроническую обструктивную болезнь легких. Летальность особенно высока у пожилых пациентов, у которых часто встречаются сопутствующие заболевания [7]. Возраст связан с худшими исходами при COVID-19 и можно предположить, что эта взаимосвязь сильнее у людей с СД как минимум по трем причинам.

Во-первых, распространённость СД увеличивается с возрастом и достигает пика у людей старше 65 лет.

Во-вторых, люди старше 65 лет чаще страдают СД и диабетическими осложнениями.

В-третьих, СД и пожилой возраст часто коррелируют с сопутствующими заболеваниями, такими как ССЗ, АГ и ожирение [8, 9].

Во время предыдущих эпидемий у людей с СД наблюдался больший риск вирусной инфекции. Исследования показали зависимость J-кривой между HbA1c и риском госпитализации по поводу инфекций, в целом, и инфекций дыхательных путей, в частности. Сообщалось о повышенном риске инфицирования больных СД во время предыдущих вспышек тяжелого острого респираторного синдрома – SARS-CoV [10], ближневосточного респираторного синдрома – MERS-CoV [11], вирус гриппа H1N1 [12]; однако, похоже, это не относится к COVID-19. Так, согласно анализу, распространенность СД у 1590 китайских пациентов с COVID-19 составила 8,2 %, что было аналогично цифрам распространенности СД в Китае. Однако распространенность СД среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 возросла до 34,6 % [13]. Согласно мета-анализу шести китайских исследований, распространенность СД составила 9,7 % во всей когорте COVID-19 (n = 1527), что аналогично расчетной распространенности СД в Китае (10,9 %) [14]. По данным Fadini G.P. et al., у 146 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 в северной Италии (средний возраст 65,3 года), распространенность СД составила 8,9 %, что немного ниже, чем распространенность этого заболевания в том же регионе для той же возрастной группы (11 %) [15].

Хотя СД не увеличивает риск возникновения COVID-19, это нарушение углеводного обмена чаще встречается у пациентов с тяжелой формой COVID-19. По данным Guo W. et al., пациенты с СД имели более тяжелую пневмонию, более высокие концентрации лактатдегидрогеназы, α -гидроксibuтиратдегидрогеназы, аланин-аминотрансферазы и γ -глутамилтрансферазы, а также меньшее количество лимфоцитов с более высоким числом нейтрофилов. В том же исследовании подгруппа из 24 пациентов с диабетом имела более высокую смертность по сравнению с 26 пациентами без диабета (16,5 % против 0 %) [16]. В проспективном когортном исследовании пациентов с COVID-19 из Нью-

Йорка распространенность СД и ожирения была выше у госпитализированных лиц, чем у тех, кто не госпитализирован (34,7 % против 9,7 % для СД и 39,5 % против 30,8 % для ожирения, соответственно) [17]. При проведении мета-анализа восьми исследований пациенты с COVID-19 и СД имели повышенный риск поступления в отделения интенсивной терапии (ОИТ) [18]. В ретроспективном исследовании из 191 пациента с COVID-19, госпитализированных в больницу, умершие (n = 54) по сравнению с выжившими (n = 137) имели более высокую распространенность АГ (23 % против 48 %), СД (14 % против 31 %) и ишемическую болезнь сердца (ИБС) (1 % против 24 %) [17]. По данным итальянских исследователей, анализ историй болезни 27 955 пациентов, умерших от COVID-19, выявил высокую распространенность СД, которая составила 31,1 % [16, 19]. По данным Вагтон Е. et al., из 23 804 пациентов с COVID-19, умерших в больнице Англии, 32 % имели СД 2-го типа и 1,5 % – СД 1-го типа, что в 2,03 и 3,5 раза выше по сравнению с пациентами нарушений углеводного обмена, соответственно [20]. По данным Cariou B. et al., анализ общенационального многоцентрового обсервационного исследования CORONADO среди 1317 пациентов с СД, госпитализированных по поводу COVID-19 в 53 французских центрах в период с 10 по 31 марта 2020 года, выявил, что 3 % имели СД 1-го типа, 88,5 % – СД 2-го типа, 5,4 % – диабет другого типа и 3,1 % – СД был диагностирован при поступлении [21].

Дальнейшие исследования английских ученых показали скорректированные отношения шансов (ОШ) с HbA1c более 86 ммоль/моль (10 %) по сравнению с HbA1c 48–53 ммоль/моль (6,5–7,0 %) 2,19 (95% ДИ 1,46–3,29) для СД 1-го типа и 1,62 (95% ДИ 1,48–1,79) для СД 2-го типа [22]. Ebekozien O. et al. в многоцентровом исследовании по контролю и профилактике заболеваний в США выявили, что 33 человека с СД 1-го типа и COVID-19 имели молодой возраст (средний возраст 24,8 года), с высокими концентрациями глюкозы при поступлении (медиана HbA1c для всех пациентов с COVID-19 составила 8,5 %) и диабетический кетоацидоз зарегистрированный в 45,5 % случаев. Как и у пациентов с СД 2-го типа, наиболее частыми

сопутствующими заболеваниями были ожирение (39,4 %), АГ или ССЗ (12,1 %) [23].

Таким образом, пациенты с COVID-19 с СД имеют худший прогноз, скорее всего, из-за одновременного действия нескольких факторов, в том числе и сердечно-сосудистого риска.

Факторы сердечно-сосудистого риска и управление у больных СД и COVID-19.

По данным Shi Q. et al., при ретроспективном анализе пациентов с COVID-19, у людей с СД чаще наблюдались АГ (56,9 %), ССЗ (20,9 %) и цереброваскулярные заболевания (7,8 %), чем у лиц без СД (28,8 %, 11,1 % и 1,3 %, соответственно). Более того, среди пациентов с СД у тех, кто не выжил, сопутствующие заболевания встречались чаще, чем у выживших (АГ – 83,9 % против 50,0 %; ССЗ – 45,2 % против 14,8 %; цереброваскулярные заболевания – 16,1 % против 5,7 %, хронические заболевания легких – 12,9 % против 3,3 % и хроническая болезнь почек – 6,5 % против 3,3 %) [24]. В исследовании Chen Y. et al. были получены схожие данные у 136 пациентов с СД 2-го типа из 904 больных с COVID-19 [8]. SARS-CoV-2 может напрямую воздействовать на почки через ангиотензинпревращающий фермент (ACE) 2-зависимый путь, вызывая острую почечную недостаточность и повышенную летальность [25]. В исследовании CORONADO расчетная скорость клубочковой фильтрации при поступлении в больницу 60 мл/мин на 1,73 м² или меньше была независимым предиктором ранней смерти при COVID-19 у пациентов с СД [21].

Артериальная гипертензия у пациентов с сахарным диабетом и COVID-19. Наличие АГ является важным сопутствующим заболеванием, которое связано с увеличением распространенности и тяжести COVID-19 [26]. АГ на сегодняшний день является наиболее частой сопутствующей патологией у пациентов с COVID-19. Объединенный анализ двух различных исследований, проведенных в Китае, показал, что у пациентов с COVID-19 АГ была связана с 2,5-кратным увеличением риска серьезности болезни и смертности. Распространенность АГ у пациентов с COVID-19 в этих исследованиях была 16,9 и 17,1 %, соответственно [27]. В другом недавнем исследовании Richardson S. et al., проведенном с участием 5700 пациентов, госпита-

лизированных с COVID-19 в Нью-Йорке, было показано, что 56,6 % пациентов страдали гипертонией [28].

Высокое артериальное давление может стимулировать симпатический тонус и усиливать окислительный стресс и воспаление, тем самым повышая резистентность к инсулину. АГ также тесно связана с сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями и может приводить к ним [29].

Сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с сахарным диабетом и COVID-19.

У пациентов с COVID-19 высока распространенность ССЗ с поражением миокарда [30–33]. Kim I.C. et al. сообщают о случае прямого повреждения миокарда у 21-летней девушки с развитием острого миокардита, связанного с COVID-19 [34]. Sala S. et al. описано вторичное поражение сердца при COVID-19, проявившееся стрессиндуцированной кардиомиопатией Такоцубо [35]. По данным Vuja L.M. et al., в протоколе вскрытия 23 пациентов с COVID-19 у 13, наряду с поражением легких, наблюдались сердечные проявления. Три пациента страдали ожирением и мультифокальным острым повреждением кардиомиоцитов без воспалительных клеточных инфильтратов, лимфоцитарным миокардитом или лимфоцитарным перикардитом, связанным с признаками хронического сердечного заболевания [36]. В мета-анализе, проведенном Li J. et al., у 4189 пациентов из 28 обсервационных исследований больные с тяжелым течением COVID-19 имели более высокие концентрации тропонина, что сопровождалось повышением риска смерти [33].

Сердечно-сосудистые осложнения могут также развиваться из-за снижения системной оксигенации при пневмонии и сопутствующем повышении потребности миокарда, иммунной дисрегуляции, электролитного дисбаланса или из-за побочных эффектов таких препаратов, как гидроксихлорохин и азитромицин [37].

Ожирение у пациентов с сахарным диабетом и COVID-19. Данные многих исследований обнаружили связь ожирения с более тяжелым течением заболевания и смертностью от COVID-19 [21, 24, 38]. Эту связь можно объяснить несколькими механизмами. Первый касается негативного влияния ограничения

вентиляционного эффекта абдоминального жира. В исследовании Simonnet A. et al. риск инвазивной искусственной вентиляции легких у пациентов с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии, был более чем в семь раз выше у пациентов с ИМТ более 35 кг/м², чем у пациентов с ИМТ менее 25 кг/м² [39]. Во-вторых, помимо вентиляционного дефекта, респираторная дисфункция у пациентов с тяжелой формой COVID-19 может зависеть от нарушения перфузии легких из-за внутрисосудистой диссеминированной коагуляции [40], что объясняет снижение смертности при использовании низкомолекулярного гепарина [41]. Ожирение и СД являются протромботическими состояниями, которые могут способствовать ухудшению прогноза у пациентов с COVID-19. В исследовании вскрытия, проведенном в Германии, тромбоз глубоких вен был обнаружен у семи из 12 пациентов (58 %), а легочная эмболия явилась прямой причиной смерти у четырех. Из этих пациентов ИМТ, умерших от тромбоза легочной артерии, составил 36,8 кг/м² [42]. Наконец, ожирение связано с нарушением регуляции иммунитета и хроническим воспалением, которые могут опосредовать прогрессирование органной недостаточности у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Миокардит и дисфункция кардиомиоцитов могут усугубляться также местными биологическими эффектами эпикардиальной жировой ткани [43] как источника адипокинов и провоспалительных медиаторов, а объем эпикардиальной жировой ткани напрямую связан с ИМТ [44].

Более того, ACE2 высоко экспрессируется в эпикардиальной жировой ткани пациентов с ожирением. Это может способствовать инвазии вируса в адипоциты и усиленному высвобождению фактора некроза опухоли (TNF)- α и IL-6 [45]. Может иметь значение также стеатоз печени. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит часто встречаются у людей с абдоминальным ожирением и СД [46–49]. В исследовании Zheng K. et al. сообщается о шестикратном повышении риска тяжелой формы COVID-19 у пациентов с ИМТ более 25 кг/м² и метаболическим ожирением печени по сравнению с пациентами без ожирения [50]. Повышенные концентрации аспаратами-

нотрансферазы были связаны с худшим прогнозом у пациентов с COVID-19 [21, 51]. Степень, в которой SARS-CoV-2 может напрямую влиять на функцию печени, еще предстоит установить, поскольку ACE2 в основном экспрессируется в холагангиоцитах [52].

Кроме того, ожирение и СД характеризуются хроническим воспалением средней степени тяжести с повышенными концентрациями провоспалительного лептина и пониженным содержанием противовоспалительного адипонектина. Кроме того, люди с ожирением часто физически неактивны, более инсулинорезистентны и страдают дисбактериозом кишечника, что может усилить воспалительную реакцию на инфекцию SARS-CoV-2. Кроме того, у людей с ожирением выявляется низкая концентрация витамина D, что также может снизить иммунный ответ [53].

Воспаление у пациентов с сахарным диабетом и COVID-19. Циркулирующие иммунные клетки (CD3, CD4 и CD8 Т-клетки), вызывая апоптоз лимфоцитов до выраженной степени, отражают тяжесть течения заболевания. Т-клетки адаптивной иммунной системы и возникающая лимфоцитопения подавляют сверхактивацию врожденного иммунитета [54] и усиливают секрецию цитокинов [55]. Избыточное производство провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-1 β и СХС-хемокиновый лиганд 10) приводит к так называемому “цитокиновому шторму”, который ведет к высокому риску гиперпроницаемости сосудов, полиорганной недостаточности и смерти [56]. Высокая концентрация в крови воспалительных маркеров (например, С-реактивного белка, прокальцитонина и ферритина), увеличение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, а также повышенная концентрация воспалительных цитокинов и хемокинов в крови связаны как с тяжестью COVID-19, так и с риском повышенной смертности [17, 22].

Патологоанатомический анализ данных пациентов с COVID-19 выявил воспалительную фильтрацию легких, сердца, селезенки, лимфатических узлов и почек [57, 58]. В патологоанатомических данных после вскрытия легких людей со смертельным исходом от COVID-19 помимо диффузного альвеолярного повреждения и инфильтрации воспалительными клетками гиалиновых мембран, были обнаружены

признаки воспаления миокарда, инфильтрации лимфоцитов в печени, скопления макрофагов в головном мозге, повреждения аксонов, микротромбирование клубочкового аппарата почек и очагового панкреатита [59], что может отражать либо внелегочное распространение и репликацию SARS-CoV-2, как это наблюдалось для других зоонозных коронавирусов [60], либо широко распространенные иммунопатологические последствия заболевания. Экспрессия ACE-2 в ткани поджелудочной железы, как и в холангиоцитах, намного выше в гепатоцитах, и сопоставима с уровнем экспрессии ACE2 в альвеолоцитах 2-го типа, что делает ее мишенью для SARS-CoV-2, с последующим повреждением как экзокринной, так и эндокринной функции [61]. У пациентов с тяжелым COVID-19 были обнаружены более высокие концентрации лейкоцитов, С-реактивного белка и прокальцитонина, а также более низкие процентные доли лимфоцитов по сравнению с пациентами с нетяжелым COVID-19 [62]. Более того, концентрации С-реактивного белка более 200 мг/л и концентрации ферритина более 2500 нг/мл при поступлении в больницу являются факторами риска критически тяжелого течения COVID-19 [17]. Мета-анализ, включавший более 3000 пациентов с COVID-19, определил высокие концентрации IL-6, IL-10 и ферритина в сыворотке как надежных индикаторов тяжелого заболевания [63]. В исследовании Guo W. et al. сообщается о том, что пациенты с COVID-19 с СД имели более высокие концентрации таких биомаркеров, связанных с воспалением, как С-реактивный белок, сывороточный ферритин, IL-6 и более высокую скорость оседания эритроцитов по сравнению с пациентами с COVID-19 без диабета [16]. Схожие результаты были получены Zhu L. et al. в многоцентровом исследовании в китайской популяции 7337 пациентов с COVID-19 (952 – с СД и 6385 – без СД), где было показано, что у больных с СД была более высокая частота лимфопении (44,5 % против 32,6 %) и повышенные биомаркеры воспаления (С-реактивный белок 57,0 % против 42,4 % и прокальцитонина 33,3 % против 20,3 %), чем у лиц без диабета [64].

Гиперкоагуляция у пациентов с сахарным диабетом и COVID-19. Было обнаружено, что

COVID-19 сопровождается повышенной коагуляционной активностью [65]. Эндотелиальная дисфункция, связанная с гипоксией, может способствовать внутрисосудистой коагуляции во время инфекции COVID-19. Посмертные исследования COVID-19 выявили изменения сосудов легких, массивный интерстициальный фиброз легких, геморрагический инфаркт легкого различной степени, тяжелое эндотелиальное повреждение, широко распространенный тромбоз сосудов с почти полной окклюзией альвеолярных капилляров, структурно деформированные капилляры и рост новых сосудов за счет механизма инвагинации ангиогенеза [36, 66]. Более того, внутрисосудистая диссеминированная коагуляция может быть конечным событием при тяжелой форме COVID-19 [67], а антикоагулянтная терапия улучшает прогноз в этой ситуации [41]. СД связан с протромботическим состоянием, дисбалансом между факторами свертывания и фибринолизом, а также повышенным риском тромбозомболических событий [68]. Yan Y. et al. в ретроспективном исследовании пациентов с СД, госпитализированных по поводу COVID-19, у лиц с летальным исходом было выявлено увеличение протромбинового времени и более высокие концентрации D-димера [69].

Гипергликемия у пациентов с сахарным диабетом и COVID-19. Гипергликемия у лиц без СД с уже существующим СД (тип 1 и тип 2) обычно наблюдается у госпитализированных пациентов по поводу тяжелого течения COVID-19. Несмотря на свою синдромальную природу, СД все еще идентифицируется как заболевание с нарушением гомеостаза глюкозы и прогрессирующим нарастанием гипергликемии. Во время предыдущих эпидемий инфекционных заболеваний было показано, что высокая концентрация глюкозы является независимым предиктором смерти и заболеваемости. Вероятно, это также относится и к COVID-19 [14, 70]. По мнению Scheen A.J. et al., роль гипергликемии требует систематического анализа, поскольку необходимо учитывать роль гликемического контроля перед госпитализацией, во время госпитализации и во время лечения в больнице [71].

В моноцитах человека повышенный уровень глюкозы напрямую увеличивает репликацию SARS-CoV-2, а гликолиз поддерживает

репликацию SARS-CoV-2 за счет продукции митохондриальных активных форм кислорода и активации фактора-1 α 20, индуцируемого гипоксией. Следовательно, гипергликемия может способствовать распространению вируса. В соответствии с этим предположением гипергликемия или наличие в анамнезе СД1 и СД2 оказались независимыми предикторами высокой заболеваемости и смертности у пациентов с COVID-19. Наличие в анамнезе СД так же, как и гипергликемия натощак, связаны с повышением заболеваемости и смертности у пациентов, инфицированных SARS-CoV [72]. Тяжелое течение заболевания, использование кортикостероидов и вазопрессоров, повышенный уровень воспалительных цитокинов, энтеральное питание вызывают у госпитализированных больных инсулинорезистентность. Данные экспериментальных и наблюдательных исследований предполагают, что гипергликемия может быть результатом не только повышенной инсулинорезистентности, но также и подавления секреции инсулина бета-клетками [73].

Клиническую картину гипергликемии, связанной с SARS-CoV-2, усложняет тот факт, что лечение, проводимое во время болезни, например, катехоламины, кортикостероиды (гипергликемические эффекты), различные иммуномодуляторы (смешанные эффекты) и гидроксихлорохин (гипогликемические) могут быть дополнительными факторами, способствующими изменению показателей гликемии, которые необходимо учитывать [74–76]. Сообщения о повышенной распространенности диабетического кетоацидоза у людей с COVID-19 могут указывать на выраженное нарушение секреции инсулина бета-клетками островков Лангерганса за счет прямого токсического действия или иммуноопосредованного воздействия через высокие уровни воспалительных цитокинов. Было высказано предположение, что аутоиммунная деструкция при вирусных инфекциях может быть вызвана также механизмами аутоиммунной мимикрии [73, 77–79]. Однако механизм аутоиммунной мимикрии, лежащий в основе кетоацидоза, при COVID-19 маловероятен, учитывая, что некоторые пациенты без ранее существовавшего СД 1-го типа, могут выздороветь без продолжения введения инсулина,

а временные рамки не соответствуют аутоиммунной дисфункции бета-клеток островков Лангерганса.

Рассматривая вопросы развития СД 1-го типа, стоит отметить, что вирусные инфекции могут играть иницирующую или ускоряющую роль в аутоиммунном процессе. Результаты экспериментальных и популяционных исследований подтверждают гипотезу о связи между инфекцией вирусными патогенами, включая вирус Коксаки В, краснуху, эпидемический паротит, ротавирус, цитомегаловирус, различные энтеровирусы, и возникновением СД 1-го типа у генетически предрасположенных лиц. Однако истинная причинная связь остается предметом активных дискуссий [73, 77–79]. Предполагаемые механизмы включают молекулярную мимикрию, а также прямую инфекцию бета-клеток, причем, эти предлагаемые процессы не обязательно исключают друг друга. Также имеются сообщения о том, что антитела к вирусу гепатита С (HCV) у людей с хронической инфекцией HCV могут способствовать аутоиммунному разрушению бета-клеток [80].

Заключение. Таким образом, по данным обзорной статьи у пациентов с СД наличие АГ, ССЗ и хронических заболеваний легких имеется высокий риск госпитальной смерти и плохой прогноз. Требуется дальнейшее изучение факторов сердечно-сосудистого риска у больных СД при COVID-19, что позволит разработать современные способы их коррекции.

Литература

1. Huang I., Lim M.A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):395–403. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.018
2. Yi Y., Lagniton P.N.P., Ye. S. et al. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease // *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1753–1766. DOI: 10.7150/ijbs.45134.
3. Apicella M., Campopiano M., Mantuano M. et al. COVID-19 in People With Diabetes: Understanding the Reasons for Worse Outcomes // *The Lancet. Diabetes & Endocrinology.* 2020;8 (9):782–792. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30238-2.

4. Worldometer – real time world statistics // Worldometer; Available at: <http://www.worldometers.info>
5. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019 // *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S103–23. DOI: 10.2337/dc19-S010.
6. *Mekala K.C., Bertoni A.G.* Epidemiology of diabetes mellitus. Transplantation, Bioengineering, and Regeneration of the Endocrine Pancreas. 2020; 1: 49-58. DOI: 10.1016/B978-0-12-814833-4.00004-6.
7. *Wu Z., McGoogan J.* Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *Jama*. 2020; 323 (13); 1239-1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
8. *Chen Y., Yang D., Cheng B. et al.* Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication // *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1399–1407. DOI:10.2337/dc20-0660.
9. *Dudley J.P., Lee N.T.* Disparities in Age-specific Morbidity and Mortality From SARS-CoV-2 in China and the Republic of Korea // *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):863-865. DOI: 10.1093/cid/ciaa354.
10. *Booth C.M., Matukas L.M., Tomlinson G.A. et al.* Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area // *JAMA*. 2003 Jun 4;289(21):2801-9. DOI:10.1001/jama.289.21.JOC30885.
11. *Garbati M.A., Fagbo S.F., Fang V.J. et al.* A Comparative Study of Clinical Presentation and Risk Factors for Adverse Outcome in Patients Hospitalised with Acute Respiratory Disease Due to MERS Coronavirus or Other Causes // *PLoS One*. 2016 Nov 3;11(11):e0165978. DOI:10.1371/journal.pone.0165978.
12. *Schoen K., Horvat N., Guerreiro N.F.C., de Castro I., de Giassi K.S.* Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity // *BMC Infect Dis*. 2019 Nov 12;19(1):964. DOI: 10.1186/s12879-019-4592-0.
13. *Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis // *Eur Respir J*. 2020 May 14;55(5):2000547. DOI:10.1183/13993003.00547-2020.
14. *Li B., Yang J., Zhao F. et al.* Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin Res Cardiol*. 2020 May;109(5):531-538. DOI:10.1007/s00392-020-01626-9.
15. *Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E., Avogaro A.* Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2 // *J Endocrinol Invest*. 2020 Jun;43(6):867-869. DOI:10.1007/s40618-020-01236-2.
16. *Guo W., Li M., Dong Y. et al.* Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 // *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36:e3319. DOI: 10.1002/dmrr.3319.
17. *Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J. et al.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study // *BMJ*. 2020 May 22;369:m1966. DOI:10.1136/bmj.m1966.
18. *Roncon L., Zuin M., Rigatelli G., Zuliani G.* Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome // *J Clin Virol*. 2020;127:104354. DOI:10.1016/j.jcv.2020.104354.
19. EpiCentro. Portale di epidemiologia per gli operatori sanitari. URL: <https://www.epicentro.iss.it>.
20. *Barron E., Bakhai C., Kar P. et al.* Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study // *The lancet Diabetes & endocrinology*. 8.10 (2020): 813–822. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2.
21. *Cariou B., Hadjadj S., Wargny M. et al.* Phenotypic characteristics and prognosis of in patients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study // *Diabetologia*. 2020 Aug;63 (8):1500–1515. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x.
22. *Holman N., Knighton P., Kar P. et al.* Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study // *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020 Oct 1;8(10):823–33. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0.
23. *Ebekozien O.A., Noor N., Gallagher M.P., Alonso G.T.* Type 1 Diabetes and COVID-19: Preliminary Findings From a Multicenter Surveillance Study in the U.S. // *Diabetes Care*. 2020 Aug;43(8):e83-e85. DOI:10.2337/dc20-1088.
24. *Shi Q., Zhang X., Jiang F. et al.* Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of

- COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study // *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1382–1391. DOI:10.2337/dc20-0598.
25. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis // *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:91–95. DOI:10.1016/j.ijid.2020.03.017.
 26. Rajpal A., Rahimi L., Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes // *J Diabetes*. 2020 Jul 16:10.1111/1753-0407.13085. DOI:10.1111/1753-0407.13085.
 27. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–1720. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
 28. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2098] // *JAMA*. 2020;323(20):2052–2059. DOI:10.1001/jama.2020.6775.
 29. Salvetti A., Brogi G., Di Legge V., Bernini G.P. The inter-relationship between insulin resistance and hypertension // *Drugs*. 1993;46 Suppl 2:149–59. DOI:10.2165/00003495-199300462-00024.
 30. Сабиров И.С. Атеросклероз и новая коронавирусная инфекция (COVID-19): в фокусе печень / И.С. Сабиров // *Вестник КPCY*. 2020. Т. 20. № 9. С. 75–82. eLIBRARY ID: 44310519.
 31. Сабиров И.С. Клинико-патогенетические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / И.С. Сабиров, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин // *The Scientific Heritage*. 2020. № 53-1 (53). С. 10–20.
 32. Сабиров И.С. Поражение миокарда при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): в фокусе правый желудочек / И.С. Сабиров, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин // *The Scientific Heritage*. 2020. № 56-2 (56). С. 52–58.
 33. Li J., Han T., Woodward M. et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis // *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Jul-Aug;63(4):518–524. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.04.008.
 34. Kim I.C., Kim J.Y., Kim H.A., Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient // *Eur Heart J*. 2020 May 14;41(19):1859. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa288.
 35. Sala S., Peretto G., Gramegna M. et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection // *Eur Heart J*. 2020 May 14;41(19):1861–1862. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa286.
 36. Buja L.M., Wolf D.A., Zhao B. et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities // *Cardiovasc Pathol*. 2020 Sep-Oct; 48:107233. DOI:10.1016/j.carpath.2020.107233.
 37. Babapoor-Farrokhran S., Gill D., Walker J. et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms // *Life Sci*. 2020 Jul 15;253:117723. DOI:10.1016/j.lfs.2020.
 38. Caussy C., Pattou F., Wallet F. et al. Prevalence of obesity among adult in patients with COVID-19 in France // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jul;8(7):562–564. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30160-1.
 39. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J. et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation // *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul;28(7):1195–1199. DOI:10.1002/oby.22831.
 40. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation // *Blood*. 2020 Jun 4;135(23):2033–2040. DOI:10.1182/blood.2020006000.
 41. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy // *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094–1099. DOI:10.1111/jth.14817.
 42. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study // *Ann Intern Med*. 2020 Aug 18;173(4):268–277. DOI:10.7326/M20-2003.
 43. Zhao L. Obesity Accompanying COVID-19: The Role of Epicardial Fat // *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Aug;28(8):1367. DOI:10.1002/oby.22867.
 44. Nagy E., Jermendy A.L., Merkely B., Maurovich-Horvat P. Clinical importance of epicardial adipose tissue // *Arch Med Sci*. 2017 Jun;13(4):864–874. DOI:10.5114/aoms.2016.63259.

45. Муркамилов И.Т. Провоспалительные цитокины у больных с хронической болезнью почек: в фокусе интерлейкин-6 / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин [и др.] // Архивъ внутренней медицины. 2019. Т. 9. № 6 (50). С. 428–433.
46. Сабиров И.С. Практические аспекты применения эзетимиба при неалкогольной жировой болезни печени / И.С. Сабиров // The Scientific Heritage. 2020. № 47-2 (47). С. 50–57.
47. Сабирова А.И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и сахарный диабет: взгляд стоматолога // А.И. Сабирова, А.Б. Мамытова, И.А. Акрамов, И.С. Сабиров // The Scientific Heritage. 2021. № 58-2 (58). С. 44–51.
48. Сабиров И.С. Функциональное состояние печени и поджелудочной железы при COVID-19: взгляд терапевта / И.С. Сабиров, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин // The Scientific Heritage. 2020. № 50-2 (50). С. 35–41.
49. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Hepatology. 2016 Jul; 64 (1):73–84. DOI:10.1002/hep.28431.
50. Zheng K.I., Gao F., Wang X.B. et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease // Metabolism. 2020 Jul; 108:154244. DOI:10.1016/j.metabol.2020.154244.
51. Lei F., Liu Y.M., Zhou F. et al. Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China // Hepatology. 2020 Aug; 72(2):389–398. DOI:10.1002/hep.31301.
52. Zippi M., Fiorino S., Occhigrossi G., Hong W. Hypertransaminasemia in the course of infection with SARS-CoV-2: Incidence and pathogenetic hypothesis // World J Clin Cases. 2020 Apr 26;8(8):1385–1390. DOI:10.12998/wjcc.v8.i8.1385.
53. Mitchell F. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? // Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Jul;8(7):570. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30183-2.
54. Palm N.W., Medzhitov R. Not so fast: adaptive suppression of innate immunity // Nat Med. 2007 Oct;13(10):1142–4. DOI:10.1038/nm1007-1142b.
55. Muniyappa R., Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2020 May 1;318 (5):E736-E741. DOI:10.1152/ajpendo.00124.2020.
56. Kyriazopoulou E., Leventogiannis K., Norrby-Teglund A. et al. Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis // BMC Med. 2017 Sep 18;15(1):172. DOI:10.1186/s12916-017-0930-5.
57. Feng Z., Diao B., Wang R. et al. The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes // medRxiv; 2020. DOI: 10.1101/2020.03.27.20045427.
58. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):420–422. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
59. Eketunde A.O., Mellacheruvu S.P., Oreoluwa P. A Review of Postmortem Findings in Patients With COVID-19 // Cureus. 2020 Jul 28;12(7):e9438. DOI:10.7759/cureus.9438.
60. Holmes K.V. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy // J Clin Invest. 2003;111(11):1605–1609. DOI:10.1172/JCI18819.
61. Wong S.H., Lui R.N., Sung J.J. Covid-19 and the digestive system // J Gastroenterol Hepatol. 2020;35(5):744–748. DOI:10.1111/jgh.15047.
62. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.D., Yang Y.B., Yan Y.Q., Akdis C.A., Gao Y.D. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // Allergy. 2020 Jul;75(7):1730-1741. DOI:10.1111/all.14238.
63. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis // Clin Chem Lab Med. 2020;25;58(7):1021-1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
64. Zhu L., She Z.G., Cheng X. et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes // Cell Metab. 2020 Jun 2;31(6):1068-1077. e3. DOI:10.1016/j.cmet.2020.04.021.
65. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // J Thromb Haemost. 2020 Apr;18(4):844-847. DOI:10.1111/jth.14768.

66. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 // *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120–128. DOI:10.1056/NEJMoa2015432.
67. McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K. et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia // *Lancet Rheumatol*. 2020 Jul;2(7):e437-e445. DOI:10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
68. Dunn E.J., Grant P.J. Type 2 diabetes: an atherothrombotic syndrome // *Curr Mol Med*. 2005 May; 5(3):323-32. DOI: 10.2174/1566524053766059.
69. Yan Y., Yang Y., Wang F. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes // *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020 Apr 1;8(1):e001343. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001343.
70. Li X., Xu S., Yu M. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan // *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):110–118. DOI:10.1016/j.jaci.2020.04.006.
71. Scheen A.J., Marre M., Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports // *Diabetes Metab*. 2020 Sep;46(4):265–271. DOI:10.1016/j.diabet.2020.05.008.
72. Yang J.K., Feng Y., Yuan M.Y. et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS // *Diabet Med*. 2006 Jun;23(6):623–8. DOI:10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.
73. LeRoith D., Taylor S.I., Olefsky J.M. (ed.). Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text. – Lippincott Williams & Wilkins, 2004. ISBN: 978-0-78-174097-5.
74. Donath M.Y., Størling J., Berchtold L.A., Billestrup N., Mandrup-Poulsen T. Cytokines and beta-cell biology: from concept to clinical translation // *Endocr Rev*. 2008 May; 29 (3):334–50. DOI:10.1210/er.2007-0033.
75. Pilla S.J., Quan A.Q., Germain-Lee E.L. et al. Immune-Modulating Therapy for Rheumatologic Disease: Implications for Patients with Diabetes // *Curr Diab Rep*. 2016 Oct;16(10):91. DOI:10.1007/s11892-016-0792-9.
76. Winter E.M., Schrandt-van der Meer A., Eustatia-Rutten C., Janssen M. Hydroxychloroquine as a glucose lowering drug // *BMJ Case Rep*. 2011 Oct 28;2011:bcr0620114393. DOI:10.1136/bcr.06.2011.4393.
77. Roivainen M. Enteroviruses: new findings on the role of enteroviruses in type 1 diabetes // *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(5-6):721–5. DOI:10.1016/j.biocel.2005.08.019.
78. Honeyman M.C., Coulson B.S., Stone N.L. et al. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes // *Diabetes*. 2000 Aug; 49(8):1319–24. DOI:10.2337/diabetes.49.8.1319.
79. Honeyman M.C., Stone N.L., Harrison L.C. T-cell epitopes in type 1 diabetes autoantigen tyrosine phosphatase IA-2: potential for mimicry with rotavirus and other environmental agents // *Mol Med*. 1998 Apr;4(4):231–9. PMID: 9606176.
80. Lecube A., Hernández C., Genescà J., Simó R. Glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: Epidemiology and pathogenesis // *Diabetes Care*. 2006 May; 29(5):1140–9. DOI:10.2337/diacare.2951140.