

Патофізіологічні механізми прогресування та фатальних ускладнень коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів із цукровим діабетом

Т. О. Брюханова  *A,C,D,E, А. Л. Загайко  A,E,F, Д. В. Литкін  B,C

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
коронавірусна хвороба, цукровий діабет, ангіотензин-перетворювальний фермент-2, цитокіни.

Патологія. 2020.
Т. 17, № 2(49).
С. 256-263

*E-mail:
tatiana.briukhanova@gmail.com

Одна з найгостріших медико-соціальних проблем – пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19). Відомо, що обтяження перебігу та розвиток важких ускладнень, як-от гострого респіраторного дистрес-синдрому, найчастіше асоційоване з коморбідним станом і віком пацієнтів (старші за 50 років).

Цукровий діабет – найпоширеніше ендокринне захворювання, результати клініко-епідеміологічних досліджень підтверджують, що ця патологія – фактор високого ризику важкого перебігу, прогресування та смертності в пацієнтів із COVID-19.

Мета роботи – аналіз відомостей наукової літератури щодо передбачуваних патофізіологічних механізмів асоціації цукрового діабету та коронавірусної хвороби.

Висвітлена роль змін експресії ангіотензин-перетворювального ферменту-2, який визначено як функціональну мішень на поверхні клітин для проникнення SARS-CoV-2. Проаналізували результати експериментальних досліджень щодо впливу препаратів, які включені у клінічні протоколи лікування діабету (інсулін, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1, тіазолідиндіони, інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину-2, статини) на активність ферменту.

Узагальнили відомості щодо патогенезу порушень імунологічного статусу, які можуть суттєво впливати на перебіг COVID-19, у пацієнтів із цукровим діабетом: формування пізнього гіперзапального спалаху та синдрому «цитокінового шторму», – що є предикторами серйозних ускладнень, як-от гострого респіраторного дистрес-синдрому. Проаналізували результати ретроспективних клінічних досліджень щодо перебігу COVID-19 у пацієнтів із цукровим діабетом, в яких немає інших супутніх захворювань.

Висновки. Наведені відомості обґрунтовують необхідність наступних клінічних досліджень для об'єктивного оцінювання потенційної користі та ризику застосування лікарських засобів, що призначаються пацієнтам із цукровим діабетом і COVID-19, для перегляду схем терапії в разі виявлення їхнього негативного впливу на перебіг захворювання. Дані, що наведені в огляді, вказують на високий ризик розвитку та несприятливого прогнозу інфекції SARS-CoV-2 в пацієнтів, які мають цукровий діабет.

Key words:
SARS Coronavirus, diabetes mellitus, angiotensin-converting enzyme-2, cytokine.

Pathologia
2020; 17 (2), 256-263

Pathophysiological mechanisms of coronavirus disease (COVID-19) progression and fatal complications in patients with diabetes

T. O. Briukhanova, A. L. Zagayko, D. V. Lytkin

Pandemic of the coronavirus disease (COVID-19) is still one of the most acute medical and social problem in the world. It's well known that development of severe complications, including acute respiratory distress syndrome, is most often associated with comorbid condition and patients age (category over 50 years).

Diabetes mellitus is the most common endocrine disease, clinical and epidemiological trials confirm it's a high risk factor for progression and mortality in patients with COVID-19.

The aim of the work was to analyze the data of the scientific literature on the suspected pathophysiological mechanisms between diabetes mellitus and coronavirus disease association.

The article highlights role of angiotensin-converting enzyme-2 expression changes, which is defined as a functional target on the cell surface for SARS-CoV-2 penetration. The review analyzes the results of experimental studies about effects of medicines included in diabetes clinical protocols (insulin, glucagon like peptide-1 analogues, thiazolidinediones derivatives, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-2 receptor blockers, statins) on ACE-2 activity.

Immunological disorders in diabetes mellitus patients, may significantly affect the COVID-19 state, in particular, due late hyperinflammatory condition and cytokine storm syndrome formation, which are predictors of serious complications, including acute respiratory distress syndrome. The results of the retrospective clinical study that involves people with COVID-19 and diabetes mellitus who don't have other comorbidities were analyzed.

Conclusions. The data presented in current review necessitate further clinical trials for objective assessment of the potential benefits and risks of medicines used in patients with diabetes under COVID-19 and for treatment regimens revision in case of adverse effect on disease progression and state. The review data indicate a high risk of unfavorable prognosis of SARS-CoV-2 infection in patients with diabetes mellitus.

Патофизиологические механизмы прогрессирования и фатальных осложнений коронавирусной болезни (COVID-19) у пациентов с сахарным диабетом

Т. А. Брюханова, А. Л. Загайко, Д. В. Лыткин

Одна из наиболее острых медико-социальных проблем – пандемия коронавирусной болезни (COVID-19). Известно, что осложненное течение и развитие серьезных осложнений, в частности острого респираторного дистресс-синдрома, чаще всего ассоциировано с коморбидным состоянием и возрастом пациентов (старше 50 лет). Сахарный диабет – наиболее распространенное эндокринное заболевание, и данные клинико-эпидемиологических исследований подтверждают, что патология является фактором высокого риска тяжелого течения, прогрессирования и смертности у пациентов с COVID-19.

Цель работы – анализ данных научной литературы относительно предполагаемых патофизиологических механизмов ассоциации сахарного диабета и коронавирусной болезни.

Освещена роль изменений экспрессии ангиотензин-превращающего фермента-2, который определен как функциональная мишень на поверхности клеток для проникновения SARS-CoV-2, проанализированы результаты экспериментальных исследований влияния препаратов, входящих в клинические протоколы лечения диабета (инсулин, аналоги глюкагоноподобного пептида-1, тиазолидиндионы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина 2, статины) на активность фермента. Обобщены данные о патогенезе нарушений иммунологического статуса, которые могут существенно влиять на течение COVID-19, у пациентов с сахарным диабетом: формирование позднего гипертрофического состояния и синдрома «цитокинового шторма», – которые являются предикторами серьезных осложнений, в том числе острого респираторного дистресс-синдрома. Проанализированы результаты ретроспективного клинического исследования о течении COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом, у которых отсутствуют другие сопутствующие заболевания.

Выводы. Приведенные в обзоре данные обуславливают необходимость проведения клинических исследований для объективной оценки потенциальной пользы и риска лекарственных средств, применяемых у пациентов с сахарным диабетом при COVID-19, для пересмотра схем терапии в случае обнаружения их негативного влияния на течение заболевания. Данные свидетельствуют о высоком риске развития и неблагоприятного прогноза инфекции SARS-CoV-2 у пациентов, имеющих сахарный диабет.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь, сахарный диабет, ангиотензин-превращающий фермент-2, цитокины.

Патология. 2020. Т. 17, № 2(49). С. 256-263

У 2020 р. однією з найгостріших медико-соціальних проблем світового масштабу стала коронавірусна хвороба (COVID-19), що викликана новим РНК-вмісним бета-коронавірусом (SARS-CoV-2). Швидке поширення нового захворювання, перший випадок якого зафіксований у м. Ухань (КНР) 31 грудня 2019 р., призвело до того, що 11 березня 2020 р. генеральний директор Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) Тедрос Аданом Гебреїсус оголосив пандемію COVID-19 [1,3,4].

Станом на 15 червня 2020 р. у світі зафіксовано 8 066 839 підтверджених випадків, із них 437 296 пацієнтів померли (в Україні офіційно підтверджені 31 810 випадків COVID-19, 901 летальний випадок) [2].

Темпи поширення цього захворювання у світі спричинені низкою факторів, що зумовлені відмінностями державних систем охорони здоров'я в різних країнах, характером карантинних та обмежувальних заходів, раннім чи більш пізнім закриттям кордонів країни, можливостями щодо здійснення лабораторних та інструментальних досліджень для підтвердження діагнозу тощо [4]. Але узагальнена структура даних щодо розвитку важких або несумісних із життям ускладнень у пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19 – доволі однотипна в різних країнах [4–5].

Аналіз відомостей наукової літератури показує: розвиток важких ускладнень був здебільшого асоційований із наявністю супутніх (часто – хронічних) захворювань і віком пацієнтів (група особливо високого ризику – пацієнти віком понад 50–55 років) [3,6,7].

Правильне розуміння закономірностей, що призводять до швидшого поширення, прогресування та обтяження перебігу COVID-19, – надзвичайно важли-

вий крок для стримування пандемії та нормалізації епідеміологічної ситуації. Крім того, перспективним є дослідження біохімічних механізмів впливу препаратів для лікування основного захворювання на різні ланки патогенезу коронавірусної хвороби, зважаючи на відсутність лікарських засобів із доведеною ефективністю та сприятливим профілем безпеки для лікування COVID-19 [3,6–8].

Зрозуміло, першочергова роль у прогресуванні й обтяженні інфекції, яка викликана SARS-CoV-2, належить захворюванням, що поширені в популяції [4,9,10].

Цукровий діабет (ЦД) – найпоширеніше захворювання ендокринологічного профілю, за оцінками експертів ВООЗ, за масштабами є неінфекційною пандемією, оскільки показники захворюваності стабільно збільшуються [4,9–11,15,16]. Пацієнти з ЦД є сприйнятливішими до низки інфекційних захворювань, як-от викликаних *S. aureus* і *M. tuberculosis*; імовірно, це зумовлено порушеннями з боку імунної системи в цих пацієнтів [9,12].

Діабет визначений як головний фактор обтяження перебігу та підвищення ризику смертності при Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV). Результати епідеміологічних спостережень у регіонах, які сильно постраждали від SARS-CoV-2, та доповідях Центрів по контролю та профілактиці захворювань (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) й інших національних медичних центрів і лікарень показали: ризик летального результату від COVID-19 до 50 % вищий у пацієнтів із ЦД, ніж у тих, хто не має цього захворювання [5,13].

Викладені факти, висока медико-соціальна значущість пандемії COVID-19 зумовили актуальність дослідження, що здійснили.

Мета роботи

Аналіз відомостей наукової літератури щодо передбачуваних патофізіологічних механізмів асоціації цукрового діабету та коронавірусної хвороби.

Фактори суттєвого збільшення ризику розвитку ускладнень і смертності від коронавірусної хвороби: вік пацієнта (особливо група 50+), наявність ЦД, артеріальної гіпертензії та серйозного ожиріння (ІМТ >40 кг/м²) [3, 14–17]. Враховуючи чималу поширеність кардіоваскулярних патологій, ожиріння та гіпертонічної хвороби в пацієнтів із ЦД, залишається не до кінця зрозумілим, чи є ЦД незалежним фактором ризику в пацієнтів із COVID-19, чи наявний комплексний негативний вплив коморбідного стану. Рівень глюкози у плазмі крові та ЦД – незалежні фактори несприятливого прогнозу у хворих на ГРВІ [11, 12].

За відомостями фахової літератури, потенційні патогенетичні механізми, які можуть бути залучені в підвищення сприйнятливості до COVID-19 і спричиняти розвиток фатальних ускладнень у пацієнтів із ЦД, можна узагальнити та визначити основні:

- вища афінність до зв'язування з рецепторами на мембрані та, відповідно, більша ефективність проникнення вірусу у клітини;
- знижений кліренс вірусу;
- ослаблення функції Т-клітин;
- схильність до розвитку гіперзапального стану та синдрому «цитокінового шторму»;
- наявність серцево-судинних захворювань [11].

Відомо, що в аспекті прогнозу одне із найбільш несприятливих ускладнень коронавірусної хвороби – гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), патофізіологічні механізми розвитку якого залишаються не до кінця з'ясованими. Однак спеціалісти галузі охорони здоров'я відзначають, що наявність ЦД асоційована з більшим ризиком розвитку ГРДС на тлі COVID-19 та вищими показниками смертності [9, 11, 13, 16, 18].

Для SARS-CoV-2 визначили молекулярний механізм проникнення у клітини організму людини. Відомо, що коронавірус складається з 4 структурних білків: шипоподібного (S), мембранного (M), нуклеокапсидного (N) і білка оболонки (E). Саме шипоподібний білок (S) відповідає за зв'язування з рецепторами на мембрані клітин господаря [11, 19, 20].

Ангіотензин-перетворювальний фермент-2 (АПФ-2) визначений як клітинний рецептор-мішень для SARS-CoV та SARS-CoV-2 [11, 22]. Він є інтегральним мембранним глікопротеїном типу 1, який конститутивно експресується епітеліальними клітинами легень, нирок, кишечника, підшлункової залози та ендотелію судин. Відповідно, саме зв'язування з АПФ-2 визначає, з одного боку, схильність до інфікування (внаслідок проникнення вірусу в клітини), з іншого, – очищення клітин від вірусу (кліренс), швидкість якого визначає тривалість періоду від інфікування до реконвалесценції [21–24]. Після взаємодії SARS-CoV-2 з АПФ-2 запускається каскад перетворень у структурних білках вірусу, переважно внаслідок дії специфічних протеаз (TMPRSS2 і фурину), які спричиняють потрапляння SARS-CoV-2 в клітини ендосомальним шляхом [11, 19, 20]. Після цього відбувається перенесення генетичної інформації SARS-CoV-2 до цитозолю, де

надалі відбувається реплікація вірусу. Ймовірно, цьому сприяють клітинні протеази, зокрема катепсин-L, але їхня роль у цьому каскаді поки не підтверджена. В інфікованих клітинах активуються проапоптотичні сигнальні шляхи, наслідком чого є загибель клітин, розвиток потужних запальних реакцій, що загалом опосередковує патогенез COVID-19 [11, 19, 20].

Оверекспресія АПФ-2 в альвеолярних клітинах АТ2 (alveolar type 2 – АТ2), міокарді, нирках і підшлунковій залозі може зумовлювати посилення клітинного зв'язування SARS-CoV-2 [23, 25, 26] і пояснювати розвиток поліорганної недостатності в пацієнтів із важким перебігом COVID-19 [11].

В експериментальних дослідженнях, що здійснені на гризунах із модельованим ЦД, спостерігали збільшення експресії АПФ-2 в легенях, нирках, міокарді, підшлунковій залозі [27, 28]. Виявили, що введення інсуліну пригнічує експресію АПФ-2 [27, 28], а гіпоглікемічні засоби (аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) – ліраглутид; препарат групи тіазолідиндіонів – піоглітазон), антигіпертензивні препарати з групи інгібіторів АПФ та антиатеросклеротичні препарати групи статинів підвищували експресію АПФ-2 [11, 29–32].

В епідеміологічних дослідженнях встановили, що ЦД може підвищувати експресію АПФ-2 в легенях людини [33], але автори наголошують: жоден із результатів, що отримали, не витримав суворих багаторазових корекцій тестування (рівень хибнопозитивних результатів <0,05). Ця кореляція може певною мірою пояснювати вищу сприйнятливість пацієнтів із ЦД до розвитку COVID-19 після контакту з інфікованими людьми [11, 33].

За фізіологічних умов АПФ-2 руйнує ангіотензин-II і, менше, ангіотензин-I з утворенням пептидів – ангіотензину₍₁₋₇₎ та ангіотензину₍₁₋₉₎ відповідно [34]. Система АПФ-2/ангіотензин₍₁₋₇₎ відіграє важливу роль у реалізації протизапальної та антиоксидантної активності, що має принципове значення у захисті легень за умов ГРДС. Захисні ефекти АПФ-2 продемонстровані для інфекції з високою летальністю – пташиного грипу А Н5N1 [35]. На відміну від даних, що наведені в роботі Rao et al. [33], у низці джерел є протилежні дані щодо зниження експресії АПФ-2 в умовах ЦД. Автори робіт трактують це як наслідки патологічного глікозилування та пов'язують із цим розвиток фатальних ускладнень у пацієнтів із ЦД і COVID-19 із боку дихальної системи, зокрема ГРДС [7, 33, 34].

У доступних джерелах фахової літератури відсутня одностайна думка щодо впливу ЦД на експресію АПФ-2, що, ймовірно, опосередковується наявністю додаткових факторів впливу, з-поміж яких, можливо, – поліморфізм гена АПФ-2, тривалість ЦД або застосовувана антидіабетична терапія тощо.

Відомо, що підвищення активності співвідношення АПФ/АПФ-2 у легенях асоційоване з розвитком ГРДС [11] та спричиняло накопичення ангіотензину II. З'єднуючись з АПФ-2, SARS-CoV, ймовірно, знижує клітинну експресію АПФ-2, а зростання рівня ангіотензину II зумовлює його неконтрольований вплив і спричиняє формування гострого ураження легень [36]. Зв'язування тільки з АПФ-2 не призводить до тяжких уражень легень, як це спостерігали у випадку інфекцій, виклика-

них коронавірусами (CoVs) [37,38]. Залишається не до кінця з'ясованим, чи модулює SARS-CoV-2 активність АПФ-2 у легенях [11].

Незважаючи на доволі суперечливі дані щодо впливу ЦД на експресію АПФ-2, науковці переконані: оверекспресія АПФ-2 є негативною щодо прогнозу COVID-19, оскільки SARS-CoV-2 потрапляє у пневмочити саме шляхом взаємодії з АПФ-2 [39].

Беручи до уваги можливість впливу лікарських засобів на активність АПФ-2, зокрема тих, що включені у протоколи лікування ЦД (аналогі ГПП-1, тiazолідиндіони, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II – БРА II, статини) [11,33,34], виникає необхідність здійснення досліджень із виявлення впливу цих препаратів на перебіг COVID-19, зважаючи на потенційну можливість його погіршення.

Добре відомий ефект підвищення експресії АПФ-2 у пацієнтів із ЦД та артеріальною гіпертензією, які отримують терапію інгібіторами АПФ і БРА II, – компенсаторна реакція на збільшення циркулюючих рівнів ангіотензину II та ангіотензину I, що потенційно може призвести до важчого перебігу коронавірусної хвороби, включаючи збільшення показників смертності [34,40]. Але в доступних наукових джерелах не виявили вірогідні дані щодо такого виду впливу. Американський кардіологічний коледж (American College of Cardiology), Американська асоціація серця (American Heart Association) та Американське товариство з вивчення гіпертонії (American Society of Hypertension) рекомендували пацієнтам, зокрема з ЦД, продовжувати лікування за допомогою антигіпертензивної терапії, яку пацієнт використовував на постійній основі, та до появи вірогідних доказів користі чи ризику не змінювати терапію в умовах пандемії COVID-19 [34].

Серед інших препаратів, що можуть впливати на активність АПФ-2, – пероральні гіпоглікемічні засоби піоглітазон і ліраглутид, які в дослідженнях на тваринах індукували оверекспресію ферменту [32,40]. Утім унаслідок браку достовірних даних ці результати не можуть бути екстрапольовані на пацієнтів, бо в жодному дослідженні не враховували базову терапію [34].

У нещодавньому завершеному клінічному дослідженні показано, що частота важкого та критичного перебігу в пацієнтів із COVID-19 асоційовані з вираженістю гіпокаліємії, яка розвивалася, ймовірно, внаслідок збільшення екскреції калію нирками. Автори вважають, що це може бути результатом зменшення фізіологічної активності АПФ-2 за впливу SARS-CoV-2, наслідком чого було пригнічення деградації ангіотензину-II. Це, своєю чергою, стимулювало секрецію альдостерону, який інтенсифікував виведення калію. Виявлено, що якомога рання нормалізація сироваткового рівня калію є предиктором сприятливого прогнозу в пацієнтів із COVID-19 [34,41].

У пацієнтів із ЦД спостерігали також підвищення активності фуруину – серинової протеази, що залучена до відщеплення доменів S1 і S2 шипоподібного білка, який відіграє одну з ключових ролей у полегшенні проникнення SARS-CoV-2 у клітини [43]. Результати нещодавнього дослідження, в якому вивчали кліренс SARS-CoV-2 в пацієнтів із ЦД, свідчать: виведення

вірусу дійсно знижене в цих пацієнтів порівняно з тими, хто не має порушень обміну вуглеводів [42].

Важливий патофізіологічний механізм, що опосередковує високий ризик обтяження перебігу COVID-19 у пацієнтів із ЦД, – порушення імунологічних механізмів. Патогенез ЦД включає розвиток потужного імунологічного дисбалансу, який проявляється пригніченням нейтрофільного хемотаксису, фагоцитозу та порушеннями адаптаційного імунітету, що характеризується початковою затримкою активації клітинного імунітету Th1 і розвитком пізньої гіперзапальної реакції [44].

У рамках доклінічного дослідження на гуманізованій моделі інфекції MERS-CoV, що відтворювали на мишах, яких утримували на дієті з високим вмістом жирів [45], доведено: після інфікування MERS-CoV захворювання було важчим і тривалішим у діабетичних мишей-самців, характеризувалося зміною кількості Т-клітин CD4+ та аномальною цитокиною відповіддю (підвищувався рівень IL17a). Зважаючи на те, що нуклеотидна послідовність у SARS-CoV-2 і MERS-CoV збігається на понад 50 %, можна передбачати наявність схожих порушень імунологічних ланок [11,37,38,46].

Одне з найбільш актуальних питань – вивчення молекулярних механізмів різних ланок патогенезу COVID-19 і його ускладнень, як-от ГРДС. Саме пацієнти із ЦД утворюють одну з основних груп ризику щодо розвитку фатального ГРДС. З погляду патофізіології, відбувається потужна активація прозапальних цитокинів, що призводить до рекрутингу імунологічних клітин. Th1 (CD4+ Т-хелпери) регулюють імунологічну відповідь проти внутрішньоклітинних патогенів, зокрема CoV, через продукцію IFN-γ. Th17 клітини індукують рекрутинг нейтрофілів і макрофагів, продукуючи інтерлейкін-17 (IL-17), IL-21 та IL-22 [47]. SARS-CoV-2 інфікує імунні клітини, що циркулюють, і збільшує апоптоз лімфоцитів (CD3, CD4 і CD8 Т-клітин), призводячи до розвитку лімфоцитопенії, ступінь якої прямо корелює з тяжкістю перебігу інфекції [3,11,51]. Зниження Т-клітинної функції та надмірна активність нейтрофілів призводять до гіперпродукції низки прозапальних цитокинів (IL1β, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-17, MCP1, TNFα тощо), які умовно називають синдромом «цитокинового шторму» [11,52]. Циркулюючі рівні цитокинів і хемокинів, ймовірно, відіграють провідну роль у гіперзапаленні, яке характерне для COVID-19, наслідком якого нерідко стає розвиток поліорганної недостатності [48–50]. Можливо, пацієнти з ЦД можуть мати неадекватну протівірусну активність інтерферону-гамма (INFγ) та уповільнену активацію Th1/Th17, що може зумовлювати пізню посилену запальну реакцію [11].

Нещодавно визначили ще один потенційний молекулярний механізм взаємозв'язку між коронавірусною хворобою та ЦД – фермент дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4), який добре відомий як фармакологічна мішень під час терапії ЦД2. У дослідженнях його також визначено як функціональний рецептор коронавірусу людини – Erasmus Medical Center (hCoV-EMC), вірус, що відповідальний за MERS. Антитіла проти ДПП-4 інгібували інфекцію hCoV-EMC первинних клітин [53].

Фермент ДПП-4 – трансмембранний глікопротеїн типу II, який широко конститутивно експресується

в організмі. Він залучений до регуляції метаболізму глюкози та інсуліну, але також опосередковує розвиток прозапального стану, характерного для патогенезу ЦД2 [53]. Залишається нез'ясованим, чи залучений цей механізм до патогенезу COVID-19, але, зважаючи на чималу подібність геному SARS-CoV-2 і MERS-CoV, не можна виключати таку вірогідність [11,37,38,46]. Беручи до уваги наявність лікарських засобів, що є інгібіторами ДПП-4 (ситагліптин, відагліптин, алогліптин тощо), необхідні наступні дослідження в цьому напрямі для об'єктивного оцінювання перспектив використання гліптинів у клінічній практиці як засобів патогенетичної терапії COVID-19, зокрема в пацієнтів із ЦД [5,13].

У науковій літературі наявні дуже обмежені дані щодо результатів клінічних досліджень пацієнтів із COVID-19 і супутніми захворюваннями, як-от ЦД, що зумовлено, на нашу думку, двома основними причинами: незначним проміжком часу від початку пандемії та зміщенням фокусу уваги дослідників саме на пошук та оцінювання ефективності/безпеки засобів етіотропної терапії коронавірусної хвороби; дослідження перебігу захворювання в пацієнтів із коморбідними станами відходять на другий план.

Ретроспективне дослідження, що здійснене Guo et al. у м. Ухань (КНР), включало аналіз демографічних даних, історій хвороби, клінічної симптоматики, результатів лабораторних досліджень і комп'ютерної томографії легень 174 пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19. Автори виявили, що 41 пацієнт, крім підтвердженого діагнозу COVID-19, мав основне захворювання, з-поміж них 24 пацієнти мали цукровий діабет (обох типів).

Автори виявили, що пацієнти з COVID-19, які не мають інших супутніх захворювань крім ЦД, мають вищий ризик виникнення ускладнень, як-от пневмонії важкого ступеня. Наявність ЦД як основного захворювання також було асоційована з вираженішими запальними реакціями, розвитком гіперкоагуляційного стану та інтенсивним вивільненням тканинних ферментів. Крім того, в цих пацієнтів визначили вірогідно більші концентрації ($p < 0,01$) сироваткових біомаркерів запалення: інтерлейкіну-6 (IL-6), С-реактивного протеїну, феритину, – а також вміст D-димеру порівняно з пацієнтами без ЦД. Автори зробили висновок, що ЦД – фактор високого ризику швидкого прогресування та обтяження перебігу COVID-19 порівняно з пацієнтами, які не мають цієї патології [9].

Відзначимо, що в цьому дослідженні є низка обмежень, котрі унеможливають об'єктивне оцінювання (групи відрізнялися за віком пацієнтів, тривалістю основного захворювання, терапією; невелика вибірка хворих тощо). Однак результати, що отримані в дослідженні Guo et al., загалом узгоджуються з даними наукових джерел щодо асоціації COVID-19 і ЦД.

Висновки

1. Наявність цукрового діабету обтяжує перебіг і збільшує ризик розвитку фатальних ускладнень COVID-19, як-от ГРДС, у пацієнтів до 50 %. Патологічні механізми, що лежать в основі асоціації

ЦД і коронавірусної хвороби, базуються на розвитку дизрегуляції експресії АПФ-2 – ключового фактора проникнення у клітину та кліренсу вірусу й порушення імунологічної відповіді, загалом зумовлюючи більшу сприйнятливості пацієнтів із ЦД до розвитку інфекції SARS-CoV-2 і більший ризик формування гіперзапального стану й синдрому «цитокінового шторму».

2. Вірогідно не відомо, чи впливають препарати, що призначають хворим на ЦД (інсулін, пероральні гіпоглікемічні засоби, антигіпертензивні препарати тощо), на ланки патогенезу COVID-19. Наявні відомості не дають можливості однозначно оцінити співвідношення ризику/користі цих препаратів, а тому пацієнтам рекомендовано призначати терапію основного захворювання у звичайному режимі. Але це питання потребує продовження клініко-епідеміологічних досліджень, оскільки дасть змогу обґрунтовано обирати терапевтичну стратегію у випадках коморбідного стану.

3. Пацієнти з ЦД належать до групи високого ризику прогресування та обтяження перебігу коронавірусної хвороби, а отже є висока ймовірність розвитку серйозних ускладнень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 19.05.2020

Після доопрацювання / Revised: 17.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 24.06.2020

Відомості про авторів:

Брюханова Т. О., канд. біол. наук, асистент каф. біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-8042-9063](https://orcid.org/0000-0002-8042-9063)

Загайко А. Л., д-р біол. наук, професор каф. біологічної хімії, проректор з науково-педагогічної роботи, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-2226-976X](https://orcid.org/0000-0002-2226-976X)

Литкін Д. В., канд. біол. наук, асистент каф. біологічної хімії, заступник директора Навчально-наукового інституту прикладної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-4173-3046](https://orcid.org/0000-0002-4173-3046)

Information about authors:

Briukhanova T. O., PhD in Biology, Assistant of the Department of Biological Chemistry, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Zagayko A. L., PhD, DSc in Biology, Professor of the Department of Biological Chemistry, Vice-rector for Scientific and Pedagogical Work, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Lytkin D. V., PhD in Biology, Assistant of the Department of Biological Chemistry, Vice Director of the Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Брюханова Т. А., канд. биол. наук, ассистент каф. биологической химии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Загайко А. Л., д-р биол. наук, профессор каф. биологической химии, проректор по научно-педагогической работе, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Лыткин Д. В., канд. биол. наук, ассистент каф. биологической химии, заместитель директора Учебно-научного института прикладной фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Список літератури

- [1] COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Web source]: Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. URL : <https://coronavirus.jhu.edu>
- [2] Офіційний інформаційний портал Кабінету Міністрів України «Коронавірус в Україні»: Covid19.gov.ua. URL : <https://covid19.gov.ua>
- [3] Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. Guan, Z. Ni, Y. Hu et al. *New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382, Iss. 18. P. 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- [4] Maddaloni E., Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2020. Advance online publication. P. e33213321. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3321>
- [5] Remuzzi A., Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet (London, England)*. 2020. Vol. 395, Iss. 10231. P. 1225-1228. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9)
- [6] Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *Jama*. 2020. Vol. 323, Iss. 13. P. 1239. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- [7] Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai et al. *JAMA Internal Medicine*. 2020. Published online March 13, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- [8] Clinical and Laboratory Profiles of 75 Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Disease 2019 in Hefei, China / Z. Zhao, J. Xie, M. Yin et al. *MedRxiv*. 2020. Vol. 2020.03.01. P. 20029785. <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029785>
- [9] Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 / W. Guo, M. Li, Y. Dong et al. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2020. Advance online publication. P. e3319. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
- [10] Hussain A., Bhowmik B., do Vale Moreira N. C. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes research and clinical practice*. 2020. Vol. 162. P. 108142. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
- [11] Muniyappa R., Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2020. Vol. 318, Iss. 5. P. 736-741. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>
- [12] Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS / J. K. Yang, Y. Feng, M. Y. Yuan et al. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2006. Vol. 23, Iss. 6. P. 623-628. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>
- [13] Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 / S. R. Bornstein, F. Rubino, K. Khunti et al. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2020. Vol. 8, Iss. 6. P. 546-550. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
- [14] Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020. Vol. 323, Iss. 18. P. 1775-1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- [15] National Diabetes Statistics Report, 2020. 277 Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services [Web source]: Centers for Disease Control and Prevention. URL : <https://www.cdc.gov>
- [16] Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou et al. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020. Vol. 94. P. 91-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- [17] Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du et al. *Lancet (London, England)*. 2020. Vol. 395, Iss. 10229. P. 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- [18] Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome / M. Griffiths, D. F. McAuley, G. D. Perkins et al. *BMJ Open Respiratory Research*. 2019. Vol. 6, Iss. 1. P. e000420. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>
- [19] Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein / A. C. Walls, Y. J. Park, M. A. Tortorici et al. *Cell*. 2020. Vol. 181, Iss. 2. P. 281-292. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- [20] SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder et al. *Cell*. 2020. Vol. 181, Iss. 2. P. 271-280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- [21] Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection / B. Diao, Z. Feng, C. Wang et al. *MedRxiv*. 2020. Vol. 2020.03.04. P. 20031120. <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>
- [22] Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus / W. Li, M. J. Moore, N. Vasilieva et al. *Nature*. 2003. Vol. 426, Iss. 6965. P. 450-454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- [23] Highly ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreas Damage After SARS-CoV-2 Infection / F. Liu, X. Long, W. Zou et al. *MedRxiv*. 2020. Vol. 2020.02.28. P. 20029181. <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029181>
- [24] COVID-19 and the cardiovascular system / Y. Y. Zheng, Y. T. Ma, J. Y. Zhang, X. Xie. *Nature reviews. Cardiology*. 2020. Vol. 17, Iss. 5. P. 259-260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
- [25] Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou, K. Chen, J. Zou et al. *Frontiers of medicine*. 2020. Vol. 14, Iss. 2. P. 185-192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
- [26] SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells / S. Lukassen, R. L. Chua, T. Trefzger et al. *The EMBO journal*. 2020. Vol. 39, Iss. 10. P. e105114. <https://doi.org/10.15252/embj.20105114>
- [27] Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse / H. Roca-Ho, M. Riera, V. Palau et al. *International journal of molecular sciences*. 2017. Vol. 18, Iss. 3. P. 563. <https://doi.org/10.3390/ijms18030563>
- [28] ACE and ACE2 activity in diabetic mice / J. Wysocki, M. Ye, M. J. Soler et al. *Diabetes*. 2006. Vol. 55, Iss. 7. P. 2132-2139. <https://doi.org/10.2337/db06-0033>
- [29] Tissue specific up regulation of ACE2 in rabbit model of atherosclerosis by atorvastatin: role of epigenetic histone modifications / K. Tikoo, G. Patel, S. Kumar et al. *Biochemical pharmacology*. 2015. Vol. 93, Iss. 3. P. 343-351. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.11.013>
- [30] Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist / R. M. Wösten-van Asperen, R. Lutter, P. Specht et al. *The Journal of pathology*. 2011. Vol. 225, Iss. 4. P. 618-627. <https://doi.org/10.1002/path.2987>
- [31] Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China / J. Zhang, X. Dong, Y. Cao et al. *Allergy*. 2020. [published online ahead of print, 2020 Feb 19]. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
- [32] Activation of the GLP-1 Receptor by Liraglutide Increases ACE2 Expression, Reversing Right Ventricle Hypertrophy, and Improving the Production of SP-A and SP-B in the Lungs of Type 1 Diabetes Rats / M. Romani-Pérez, V. Outeiriño-Iglesias, C. M. Moya et al. *Endocrinology*. 2015. Vol. 156, Iss. 10. P. 3559-3569. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1685>
- [33] Rao S., Lau A., So H. C. Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits. *Diabetes care*. 2020. Vol. 43, Iss. 7. P. 1416-1426. <https://doi.org/10.2337/dc20-0643>
- [34] Pal R., Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes research and clinical practice*. 2020. Vol. 162. P. 108132. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108132>
- [35] Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections / Z. Zou, Y. Yan, Y. Shu et al. *Nature communications*. 2014. Vol. 5. P. 3594. <https://doi.org/10.1038/ncomms4594>
- [36] A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury / K. Kubo, Y. Imai, S. Rao et al. *Nature medicine*. 2005. Vol. 11, Iss. 8. P. 875-879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>
- [37] Cui J., Li F., Shi Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews. Microbiology*. 2019. Vol. 17, Iss. 3. P. 181-192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- [38] Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses / S. Su, G. Wong, W. Shi et al. *Trends in microbiology*. 2016. Vol. 24, Iss. 6. P. 490-502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
- [39] Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation / D. Wrapp, N. Wang, K. S. Corbett et al. *Science. (New York, N.Y.)*. 2020. Vol. 367, Iss. 6483. P. 1260-1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
- [40] Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020. Vol. 8, Iss. 4. e21. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
- [41] Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / D. Chen, X. Li, Q. Song et al. *MedRxiv*. 2020. Vol. 2020.02.27. P. 20028530. <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028530>
- [42] Hypertension and Diabetes Delay the Viral Clearance in COVID-19 Patients / X. Chen, W. Hu, J. Ling et al. *MedRxiv*. 2020. Vol. 2020.03.22. P. 20040774. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040774>
- [43] Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality / C. Fernandez, J. Rysä, P. Almgren et al.

- Journal of internal medicine*. 2018. Vol. 284, Iss. 4. P. 377-387. <https://doi.org/10.1111/joim.12783>
- [44] Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections / K. Hodgson, J. Morris, T. Bridson et al. *Immunology*. 2015. Vol. 144, Iss. 2. P. 171-185. <https://doi.org/10.1111/imm.12394>
- [45] Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection / K. A. Kulcsar, C. M. Coleman, S. E. Beck, M. B. Frieman. *JCI insight*. 2019. Vol. 4, Iss. 20. P. e131774. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.131774>
- [46] Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li et al. *Lancet (London, England)*. 2020. Vol. 395, Iss. 10224. P. 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- [47] SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses / E. De Wit, N. Van Doremalen, D. Falzarano, V. J. Munster. *Nature reviews. Microbiology*. 2016. Vol. 14, Iss. 8. P. 523-534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
- [48] Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 / Y. Gao, T. Li, M. Han et al. *Journal of medical virology*. 2020. Vol. 92, Iss. 7. P. 791-796. <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>
- [49] COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown et al. *Lancet (London, England)*. 2020. Vol. 395, Iss. 10229. P. 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- [50] Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) / S. Wan, Q. Yi, S. Fan et al. *MedRxiv*. 2020. Vol. 2020.02.10. P. 20021832. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>
- [51] Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai et al. *JAMA Internal Medicine*. 2020. [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- [52] Патологічне обґрунтування ефективності застосування кварцетину в терапії корона вірусної хвороби (COVID-19) / I. A. Зупанець, С. К. Шебеко, Н. П. Безугла, I. A. Отришко. *Патологія*. 2020. Т. 17, № 1. С. 93-101 <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.1.203844>
- [53] Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role?. *Diabetes research and clinical practice*. 2020. Vol. 162. P. 108125. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108125>
- ## References
- [1] Johns Hopkins University. (2020). *COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)*. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/>
- [2] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2020). *Ofitsiyniy informatsiyniy portal Kabinetu Ministriv Ukrainy "Koronavirus v Ukraini"* [COVID-19 pandemic in Ukraine. Current information about coronavirus and quarantine]. <https://covid19.gov.ua/>
- [3] Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., Li, S., Wang, J., Liang, Z., Peng, Y., Wei, L., Liu, Y., Hu, Y., Peng, P., Wang, J., Liu, J., Chen, Z., Li, G., Zheng, Z., Qiu, S., Luo, J., Ye, C., Zhu, S. & Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- [4] Maddaloni, E., & Buzzetti, R. (2020). Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/metabolism research and reviews*, e33213321. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3321>
- [5] Remuzzi, A., & Remuzzi, G. (2020). COVID-19 and Italy: what next?. *Lancet (London, England)*, 395(10231), 1225-1228. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9)
- [6] Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *Jama*, 323(13), 1239. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- [7] Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., Zhou, F., Jiang, J., Bai, C., Zheng, J., & Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- [8] Zhao, Z., Xie, J., Yin, M., Yang, Y., He, H., Jin, T., Li, W., Zhu, X., Xu, J., Zhao, C., Li, L., Li, Y., Mengist, H., Zahid, A., Yao, Z., Ding, C., Qi, Y., Gao, Y., & Ma, X. (2020). Clinical and Laboratory Profiles of 75 Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Disease 2019 in Hefei, China. *MedRxiv*, 2020.03.01.20029785. <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029785>
- [9] Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., Qin, R., Wang, H., Shen, Y., Du, K., Zhao, L., Fan, H., Luo, S., & Hu, D. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/metabolism research and reviews*, e3319. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
- [10] Hussain, A., Bhowmik, B., & do Vale Moreira, N. C. (2020). COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes research and clinical practice*, 162, 108142. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
- [11] Muniyappa, R., & Gubbi, S. (2020). COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 318(5), E736-E741. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>
- [12] Yang, J. K., Feng, Y., Yuan, M. Y., Yuan, S. Y., Fu, H. J., Wu, B. Y., Sun, G. Z., Yang, G. R., Zhang, X. L., Wang, L., Xu, X., Xu, X. P., & Chan, J. C. (2006). Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 23(6), 623-628. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>
- [13] Bornstein, S. R., Rubino, F., Khunti, K., Mingrone, G., Hopkins, D., Birkenfeld, A. L., Boehm, B., Amiel, S., Holt, R. I., Skyler, J. S., DeVries, J. H., Renard, E., Eckel, R. H., Zimmet, P., Alberti, K. G., Vidal, J., Geloneze, B., Chan, J. C., Ji, L., & Ludwig, B. (2020). Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 8(6), 546-550. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
- [14] Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 323(18), 1775-1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- [15] U.S. Department of Health & Human Services. (2020). *National Diabetes Statistics Report, 2020*. 277 Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov>
- [16] Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., & Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 94, 91-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- [17] Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- [18] Griffiths, M., McAuley, D. F., Perkins, G. D., Barrett, N., Blackwood, B., Boyle, A., Chee, N., Connolly, B., Dark, P., Finney, S., Salam, A., Silversides, J., Tarmey, N., Wise, M. P., & Boudouin, S. V. (2019). Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ open respiratory research*, 6(1), e000420. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>
- [19] Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Veerler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281-292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- [20] Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- [21] Diao, B., Feng, Z., Wang, C., Wang, H., Liu, L., Wang, C., Wang, R., Liu, Y., Liu, Y., Wang, G., Yuan, Z., Wu, Y., & Chen, Y. (2020). Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *MedRxiv*, 2020.03.04.20031120. <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>
- [22] Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., Somasundaran, M., Sullivan, J. L., Luzuriaga, K., Greenough, T. C., Choe, H., & Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450-454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- [23] Liu, F., Long, X., Zou, W., Fang, M., Wu, W., Li, W., Zhang, B., Zhang, W., Chen, X., & Zhang, Z. (2020). Highly ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreas Damage After SARS-CoV-2 Infection. *MedRxiv*, 2020.02.28.20029181. <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029181>
- [24] Zheng, Y. Y., Ma, Y. T., Zhang, J. Y., & Xie, X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature reviews. Cardiology*, 17(5), 259-260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
- [25] Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of medicine*, 14(2), 185-192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>

- [26] Lukassen, S., Chua, R. L., Trefzer, T., Kahn, N. C., Schneider, M. A., Muley, T., Winter, H., Meister, M., Veith, C., Boots, A. W., Hennig, B. P., Kreuter, M., Conrad, C., & Eils, R. (2020). SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *The EMBO journal*, 39(10), e105114. <https://doi.org/10.15252/emboj.20105114>
- [27] Roca-Ho, H., Riera, M., Palau, V., Pascual, J., & Soler, M. J. (2017). Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *International journal of molecular sciences*, 18(3), 563. <https://doi.org/10.3390/ijms18030563>
- [28] Wysocki, J., Ye, M., Soler, M. J., Gurley, S. B., Xiao, H. D., Bernstein, K. E., Coffman, T. M., Chen, S., & Battle, D. (2006). ACE and ACE2 activity in diabetic mice. *Diabetes*, 55(7), 2132-2139. <https://doi.org/10.2337/db06-0033>
- [29] Tikoo, K., Patel, G., Kumar, S., Karpe, P. A., Sanghavi, M., Malek, V., & Srinivasan, K. (2015). Tissue specific up regulation of ACE2 in rabbit model of atherosclerosis by atorvastatin: role of epigenetic histone modifications. *Biochemical pharmacology*, 93(3), 343-351. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.11.013>
- [30] Wösten-van Asperen, R. M., Lutter, R., Specht, P. A., Moll, G. N., van Woensel, J. B., van der Loos, C. M., van Goor, H., Kamilic, J., Florquin, S., & Bos, A. P. (2011). Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist. *The Journal of pathology*, 225(4), 618-627. <https://doi.org/10.1002/path.2987>
- [31] Zhang, J., Dong, X., Cao, Y., Yuan, Y., Yang, Y., & Yan, Y., Akdis, C., & Gao, Y. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
- [32] Román-Pérez, M., Outeiriño-Iglesias, V., Moya, C. M., Santisteban, P., González-Matías, L. C., Vigo, E., & Mallo, F. (2015). Activation of the GLP-1 Receptor by Liraglutide Increases ACE2 Expression, Reversing Right Ventricle Hypertrophy, and Improving the Production of SP-A and SP-B in the Lungs of Type 1 Diabetes Rats. *Endocrinology*, 156(10), 3559-3569. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1685>
- [33] Rao, S., Lau, A., & So, H. C. (2020). Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits. *Diabetes care*, 43(7), 1416-1426. <https://doi.org/10.2337/dc20-0643>
- [34] Pal, R., & Bhansali, A. (2020). COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes research and clinical practice*, 162, 108132. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108132>
- [35] Zou, Z., Yan, Y., Shu, Y., Gao, R., Sun, Y., Li, X., Ju, X., Liang, Z., Liu, Q., Zhao, Y., Guo, F., Bai, T., Han, Z., Zhu, J., Zhou, H., Huang, F., Li, C., Lu, H., Li, N., Li, D., ... Jiang, C. (2014). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nature communications*, 5, 3594. <https://doi.org/10.1038/ncomms4594>
- [36] Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., Huan, Y., Yang, P., Zhang, Y., Deng, W., Bao, L., Zhang, B., Liu, G., Wang, Z., Chappell, M., Liu, Y., Zheng, D., Leibbrandt, A., Wada, T., Slutsky, A. S., ... Penninger, J. M. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine*, 11(8), 875-879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>
- [37] Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews. Microbiology*, 17(3), 181-192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- [38] Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y., & Gao, G. F. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in microbiology*, 24(6), 490-502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
- [39] Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., Graham, B. S., & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science (New York, N. Y.)*, 367(6483), 1260-1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
- [40] Fang, L., Karakiulakis, G., & Roth, M. (2020). Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(4), e21. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
- [41] Chen, D., Li, X., Song, Q., Hu, C., Su, F., & Dai, J. (2020). Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv*, 2020.02.27.20028530. <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028530>
- [42] Chen, X., Hu, W., Ling, J., Mo, P., Zhang, Y., Jiang, Q., Ma, Z., Cao, Q., Deng, L., Song, S., Zheng, R., Gao, S., Ke, H., Gui, X., Lundkvist ALI, J., Lindahl, J., & Xiong, Y. (2020). Hypertension and Diabetes Delay the Viral Clearance in COVID-19 Patients. *MedRxiv*, 2020.03.22.20040774. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040774>
- [43] Fernandez, C., Rysä, J., Almgren, P., Nilsson, J., Engström, G., Orho-Melander, M., Ruskoaho, H., & Melander, O. (2018). Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *Journal of internal medicine*, 284(4), 377-387. <https://doi.org/10.1111/joim.12783>
- [44] Hodgson, K., Morris, J., Bridson, T., Govan, B., Rush, C., & Ketheesan, N. (2015). Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology*, 144(2), 171-185. <https://doi.org/10.1111/imm.12394>
- [45] Kulcsar, K. A., Coleman, C. M., Beck, S. E., & Frieman, M. B. (2019). Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI insight*, 4(20), e131774. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.131774>
- [46] Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England)*, 395(10224), 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- [47] De Wit, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature reviews. Microbiology*, 14(8), 523-534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
- [48] Gao, Y., Li, T., Han, M., Li, X., Wu, D., Xu, Y., Zhu, Y., Liu, Y., Wang, X., & Wang, L. (2020). Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *Journal of medical virology*, 92(7), 791-796. <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>
- [49] Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- [50] Wan, S., Yi, Q., Fan, S., Lv, J., Zhang, X., Guo, L., Lang, C., Xiao, Q., Xiao, K., Yi, Z., Qiang, M., Xiang, J., Zhang, B., & Chen, Y. (2020). Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*, 2020.02.10.20021832. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>
- [51] Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- [52] Zupanets, I., Shebeko, S., Bezugla, N., & Otrishko, I. (2020). Patofiziologichne obgruntuvannya efektyvnosti zastosuвання kvvertsetynu v terapii korona virusnoi khvoroby (COVID-19) [Pathophysiological substantiation of the effectiveness of quercetine use in coronavirus disease (COVID-19) therapy]. *Pathologia*, 17(1). <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.1.203844>
- [53] Iacobellis, G. (2020). COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role?. *Diabetes research and clinical practice*, 162, 108125. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108125>