

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ В УСЛОВИЯХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

DOI: 10.37586/2686-8636-4-2021-414-419

УДК: 616-06

Мустафина С.В., Каширина А.П.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины (НИИТПМ) — филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (ФИЦ ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия

Резюме

Данный литературный обзор посвящен проблеме сахарного диабета 2 типа и новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пожилых пациентов. Коморбидность, провоспалительное состояние, ослабление врожденного иммунного ответа, сосудистая дисфункция и склонность к образованию тромбозов у людей с СД2, по данным литературы, способствуют более высокой восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и ухудшению прогноза. В терапии пожилых пациентов с транзиторной гипергликемией, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа возможно добавление к основной терапии препарата Субетта с целью достижения компенсации углеводного обмена и улучшения качества жизни.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; коморбидность; пожилые люди; COVID-19; Субетта.

Для цитирования: Мустафина С.В., Каширина А.П. Сахарный диабет у пожилых пациентов в условиях новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021; 4(8): 414–419. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2021-414-419

DIABETES MELLITUS IN OLDER PATIENTS UNDER CONDITIONS OF NOVEL CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

Mustafina S.V., Kashirina A.P.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Abstract

The review focuses on the issue of type 2 diabetes mellitus (T2D) in older patients and novel coronavirus infection (COVID-19). In accordance with the analyzed articles, comorbidity, pro-inflammatory state, diminished innate immune response, vascular dysfunction and tendency to thrombosis in people with T2D, contribute to a higher susceptibility to SARS-CoV-2 infection and a poor prognosis. The using of Subetta is possible in add-on therapy for older patients with transient hyperglycemia, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus in order to achieve carbohydrate metabolic compensation and improve the quality of life.

Keywords: COVID-19; type 2 diabetes mellitus; comorbidity; older people; Subetta.

For citation: Mustafina S.V., Kashirina A.P. Diabetes mellitus in older patients under conditions of novel coronavirus infection (COVID-19). *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021; 4(8): 414–419. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2021-414-419

По данным Всемирной организации здравоохранения подтверждается тенденция к увеличению продолжительности жизни. Так, в 2000 г. средняя продолжительность жизни была менее 67 лет, в динамике увеличилась и в 2019 г. составила более 73 лет [1]. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), представляет собой глобальную проблему преимущественно для пожилого населения. Клиническое течение заболевания варьирует от легких до тяжелых случаев, проявляющихся бессимптомной инфекцией, катаральными

изменениями верхних дыхательных путей и тяжелой вирусной пневмонией с дыхательной недостаточностью и летальным исходом. Самой уязвимой группой являются пожилые люди в возрасте от 65 лет с коморбидной патологией.

Возраст сам по себе является значимым фактором риска многих хронических заболеваний, поэтому для пациентов пожилого и особенно старческого возраста характерна высокая коморбидность, распространенность которой достигает 62% среди людей 65–74 лет и 82% среди лиц ≥85 лет [2]. Сердечно-сосудистые заболевания, онкология,

хронические респираторные заболевания, сахарный диабет являются основными причинами смертности среди неинфекционной патологии [3].

Особенностью сахарного диабета (СД) 2 типа в пожилом возрасте является преобладание неспецифических жалоб на слабость, головокружение, нарушение памяти, другие когнитивные дисфункции, и часто диагноз выявляется случайно, при обследовании по поводу другого сопутствующего заболевания. Наибольшие сложности в своевременной диагностике СД 2 типа у пациентов в преклонном возрасте возникают при бессимптомном течении этого заболевания: при отсутствии жалоб на жажду, учащенное мочеиспускание, снижение веса [4]. Эти особенности клиники ведут к позднему выявлению СД2 и отсутствию компенсации углеводного обмена.

Для новой коронавирусной инфекции COVID-19 характерна высокая смертность у пожилых и лиц с коморбидной патологией, включающей в том числе и СД2 [5, 6, 7]. По данным исследования, в городе Ухань провинции Китая выявлено, что пациенты, которым требовалась помощь в отделении интенсивной терапии ($n=36$), по сравнению с пациентами, которые не получали помощь в отделении интенсивной терапии ($n=102$), были значительно старше (средний возраст 66 лет [IQR, 57–78] по сравнению с 51 годом [IQR, 37–62]) и чаще имели сопутствующие заболевания, включая артериальную гипертензию — 21 [58,3%] против 22 [24,6%], сахарный диабет — 8 [22,2%] против 6 [5,9%], сердечно-сосудистые заболевания — 9 [25,0%] против 11 [10,8%] и цереброваскулярные заболевания — 6 [16,7%] против 1 [1,0%] [8]. Также в ретроспективном когортном исследовании с участием 191 пациента с COVID-19 в городе Ухань было показано, что в случае коморбидной патологии у пациента летальность была выше по сравнению с пациентами с одной нозологией в анамнезе: 17 (31%), 19 (14%) [9].

В ретроспективном исследовании карт пациентов ($n = 1591$ пациент), поступивших в отделение интенсивной терапии с диагнозом новая коронавирусная инфекция в регионе Ломбардия, было обнаружено, что 17% этих пациентов имели СД [10]. Национальный институт здоровья Италии сообщал, что среди 355 умерших пациентов с инфекцией COVID-19 35,5% страдали СД2, средний возраст итальянских пациентов составлял 80,5 лет (IQR 31–103) и 70% составляли мужчины [11]. Среди 7162 человек с лабораторно подтвержденным COVID-19, зарегистрированных в Соединенных Штатах Америки с 12 февраля по 28 марта 2020 года, 10,9% — 784 человека — имели сахарный диабет, 9,2% — 656 человек — хроническое заболевание легких и 9% — 647 человек — имели сердечно-сосудистые заболевания [12]. Метаанализ J.Yang и соавт. (2020) показал, что наиболее распространенными сопутствующими

заболеваниями у людей с COVID-19 были артериальная гипертензия ($17 \pm 7\%$, 95% доверительный интервал (ДИ) 14–22%) и сахарный диабет ($8 \pm 6\%$, 95% ДИ 6–11%), за которыми следуют другие сердечно-сосудистые заболевания ($5 \pm 4\%$, 95% ДИ 4–7%) и заболевания дыхательной системы ($2 \pm 0\%$, 95% ДИ 1–3%) [7].

По данным российских ученых в заключении ретроспективного анализа базы данных Федерального регистра СД группа больных с летальными исходами в отличие от группы выздоровевших была значимо чаще представлена мужчинами (46,8 против 29,8%, $p=0,022$), отличалась достоверно большей длительностью СД 2 типа (12,8 против 9 лет, $p=0,002$), старшим возрастом (68 против 63,8 года, $p=0,024$), более частым применением инсулина (57,4 против 33,7%, $p=0,002$), более редким применением метформина (41,5 против 69,4%, $p=0,001$) и антигипертензивной терапии (34 против 54,6%, $p=0,009$) [13]. Достоверных различий по уровню АД, показателям липидного обмена, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), частоте сопутствующих заболеваний и терапии статинами и антиагрегантами между группами умерших и выздоровевших не выявлено [13].

В совокупности приведенные выше данные из разных источников позволяют предположить, что ранее существовавший сахарный диабет является часто наблюдаемой сопутствующей патологией и связан с тяжестью течения и смертностью от новой коронавирусной инфекции.

Также многие исследователи отмечают ухудшение углеводного обмена в виде появления стрессовой гипергликемии (СГ) на фоне течения коронавирусной инфекции, при ранее неустановленном факте нарушений метаболизма глюкозы [14, 15]. В ретроспективном наблюдательном исследовании города Ухань (Китай) в период настоящей пандемии сообщается о развитии СГ у 51% пациентов с новой коронавирусной инфекцией [14, 16]. По последним опубликованным данным, в США из 1122 пациентов без СД и терапии стероидными препаратами в анамнезе, госпитализированных по поводу COVID-19, у 257 пациентов (22,9%) была отмечена СГ. Развитие СГ было подтверждено повышением уровня глюкозы в капиллярной крови выше 9,9 ммоль/л (180 мг/дл) в течение нескольких дней [14, 17].

На данный момент возбудитель новой коронавирусной инфекции мало изучен, ученые предполагают патогенетические механизмы воздействия на развитие стрессовой гипергликемии и сахарного диабета, данные представлены на рисунке 1. Для всех представителей вирусов SARS характерно внедрение в клетки-мишени через рецептор — ангиотензинпревращающий фермент типа 2 (АПФ2) [18].

Жизненный цикл SARS-CoV начинается с проникновения в клетку путем эндоцитоза: S-белок

связывается с рецептором АПФ2, угнетая его дальнейшую экспрессию, затем расщепляется, вследствие чего мембраны вируса и эндосомы сливаются и происходит высвобождение РНК. В результате трансляции образуются полипротеины, участвующие в формировании копии РНК вируса, а также восемь молекул мРНК, ассоциированных с синтезом вирусных белков в просвете между эндоплазматическим ретикуломом (ЭР) и комплексом Гольджи. Вирионы собираются в цитоплазме и выходят из клетки путем экзоцитоза [14, 19].

Исследования экспрессии АПФ2 в органах человека подтвердили экспрессию АПФ2 в поджелудочной железе здоровых людей, причем экспрессия в поджелудочной железе была немного выше, чем в легких. Более того, данные секвенирования одноклеточной РНК показали экспрессию АПФ2 как в островках, так и в экзокринных участках поджелудочной железы. Таким образом, SARS-CoV-2 может связываться с АПФ2 в поджелудочной железе и приводить к прямому повреждению островков, вызывая нарушения углеводного обмена у пациентов с COVID-19 [20]. Клинические данные показали, что повреждение поджелудочной железы происходило в основном у пациентов с тяжелым течением заболевания COVID-19. Недавнее ретроспективное когортное исследование, включающее

121 пациента с новой коронавирусной инфекцией, показало, что 2% пациентов с нетяжелой формой и 17% с тяжелой формой COVID-19 имели повреждение поджелудочной железы, что проявлялось повышенным уровнем амилазы и / или липазы [21].

Сахарный диабет связан с провоспалительным состоянием и ослаблением врожденного иммунного ответа [7]. Люди с сахарным диабетом более восприимчивы к инфекциям, особенно к гриппу и пневмониям [22]. СД рассматривался как важный фактор риска смертности у пациентов, инфицированных пандемическим гриппом А 2009 (H1N1), коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и коронавирусом, связанным с ближневосточным респираторным синдромом (MERS-CoV) [23, 24].

В соответствии с этим недавнее клиническое исследование показало, что по сравнению с пациентами с COVID-19 без СД у людей с СД активизировалась воспалительная реакция, проявляющаяся в повышении уровня нейтрофилов, ферритина сыворотки, IL-6, С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и подавлении иммунитета (проявляющемся в заметно сниженном уровне лимфоцитов) [25].

Также заболевание СД 2 типа связано с микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями

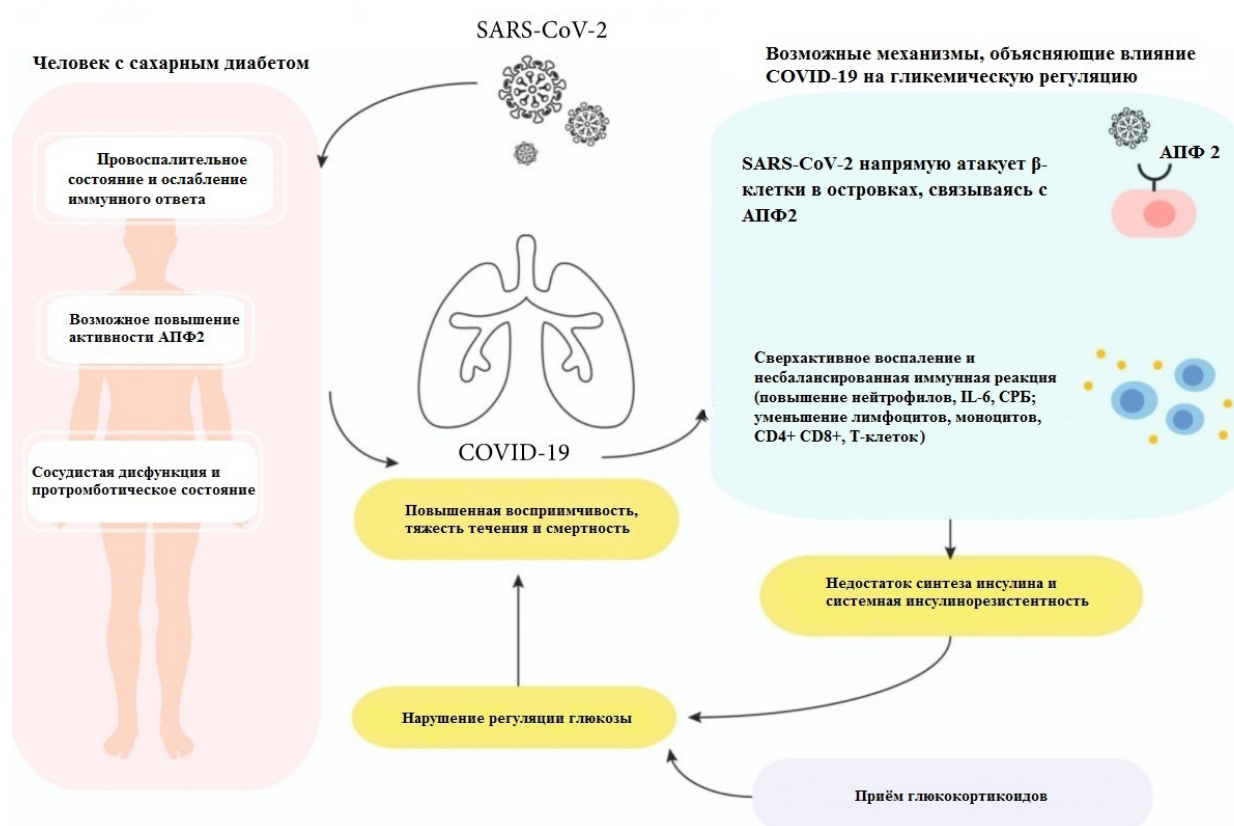


Рис. 1. Возможный патогенетический механизм воздействия SARS-CoV-2 на углеводный обмен.

Источник: Hindawi International Journal of Endocrinology Volume 2021, Article ID 7394378, 10 pages <https://doi.org/10.1155/2021/7394378>.

Сокращения: АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент; SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2; IL-6 — интерлейкин; СРБ — С-реактивный белок.

[26]. Гипергликемия и инсулинорезистентность вместе с другими метаболическими нарушениями при СД повреждают сосудистую стенку путем активации окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, гиперактивности тромбоцитов и воспаления слабой степени. Активация этих событий способствует сужению сосудов и образованию тромбов, увеличивая сосудистый риск, а также смертность и заболеваемость у пациентов с СД [27].

В отношении терапии новой коронавирусной инфекции на фоне сахарного диабета мнения авторов и результаты исследований совпадают. Так, по результатам ретроспективного анализа базы данных Федерального регистра СД российскими учеными обнаружены достоверные различия по уровню летальности в отношении только двух антигипергликемических препаратов — метформина и инсулина [13]. Летальность у пациентов на терапии метформином регистрировалась в 2,7 раза реже по сравнению с пациентами, не получающими метформин: 8,7 против 23,3% ($p < 0,001$). Кроме того, летальность в подгруппе метформина была наименьшей среди других вариантов терапии: все неинсулины — 10,2%, СМ — 11,6%, иДПП-4 — 15,4%, инсулины — 23,7% [13].

В статье, опубликованной китайскими коллегами в мае 2020 г., подтверждается значимо более низкая летальность у больных СД2, инфицированных COVID-19, получающих терапию метформином (104 человека), в сравнении с таковой у больных без терапии метформином (179 человек): 2,9 против 12,3% соответственно, $p=0,01$ [13, 28]. Также были опубликованы масштабные исследования, подтверждающие, что длительное лечение метформином больных с хроническими респираторными заболеваниями (до эпидемии COVID-19) приводило к значимому снижению риска смертности по сравнению с больными, не получавшими этот препарат [13, 28]. Имеется теоретическое обоснование защитных свойств метформина при коронавирусной инфекции. Известно, что метформин способен фосфорилировать АПФ2-рецептор вируса SARS-CoV-2, что приводит к изменению конформации рецептора и снижению его связывания с вирусом [29]. Возможно, именно этот механизм позволяет защитить клетки от избыточного вторжения коронавируса и обеспечивает протективное действие метформина [13, 30].

Важной проблемой при лечении пожилых является достижение компенсации СД2 в период реабилитации пациентов после перенесенного COVID-19.

Также в качестве современного фармакотерапевтического подхода к лечению транзиторной гипергликемии и СД 2 типа мы можем рассмотреть включение препарата Субетта в состав комплексной терапии. Субетта — оригинальный российский лекарственный препарат для терапии больных СД в составе комплексной терапии при

наличии резистентности к инсулину. В основе производства препарата лежит технология высоких разведений антител, которые способны оказывать модулирующее действие на молекулы-мишени в организме, изменяя их физико-химические свойства и меняя характер протекания биологических процессов [31].

Эффективность препарата доказана отечественными исследованиями. По данным ретроспективной наблюдательной программы по изучению применения препарата Субетта в комплексном лечении пациентов с СД 1 и 2 типов в условиях реальной клинической практики было определено значимое снижение уровня гликированного гемоглобина к 12-й неделе как в группе пациентов с СД 1 типа (на 1,07%), так и в группе с СД 2 типа (на 1,13%) по сравнению с исходными значениями [32]. Была продемонстрирована безопасность препарата наряду с высоким профилем эффективности, не было отмечено нежелательных явлений и не зарегистрировано случаев взаимодействия с лекарственными препаратами и гипогликемий [33].

Эффективность применения комбинации метформина и Субетты была изучена в открытом рандомизированном клиническом исследовании в параллельных группах с участием 63 пациентов с СД 2 типа и индексом массы тела ≥ 25 кг/м². Добавление компонента препарата Субетта к метформину привело к значимому снижению всех показателей углеводного обмена через 6 мес.: на 20,47% — уровня гликемии натощак, на 16,41% — уровня глюкозы крови перед сном, на 15,83% — уровня постпрандиальной глюкозы крови и на 0,78% — уровня гликированного гемоглобина. Эффективное влияние комбинации препаратов на углеводный обмен у пациентов с СД 2 типа скорее всего опосредовано механизмами действия обоих препаратов, связанными с увеличением чувствительности к инсулину [34]. В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании было продемонстрировано значимое снижение HbA1c к 12 неделе на 0,7% в составе комплексной терапии, снижение HbA1c поддерживалось в течение всех 36 недель лечения. Установлено, что включение препарата Субетта в комплекс терапии позволяет преодолеть инсулинорезистентность и получить позитивный эффект при тех же самых дозах базального инсулина. Предполагается, что антидиабетические эффекты Субетты реализуются за счет улучшения утилизации глюкозы клеткой и уменьшения вариабельности уровня гликемии [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным мировой и отечественной литературы ранее существовавший сахарный диабет 2 типа, в том числе у пожилых пациентов, располагает к тяжелому течению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Коморбидность,

провоспалительное состояние, ослабление врожденного иммунного ответа, сосудистая дисфункция и протромботическая настороженность у людей с СД2, вероятно, способствуют более высокой восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и ухудшению прогноза. В терапии пожилых пациентов с транзиторной гипергликемией, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа возможно добавление к основной терапии препарата Субетта с целью достижения компенсации углеводного обмена и улучшения качества жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А19-119101490005-56.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Мустафина С.В. — идея статьи, написание статьи, поиск, обработка, рецензирование. Каширина А.П. — поиск информации, написание статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения. Дата обращения 22 мая 2021 г. <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>.
2. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р.Г. Оганов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2019. — Т. 18. — № 1. — С. 5–66. — DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
3. Глобальный доклад по диабету [Global report on diabetes]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Шестакова М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: особенности клиники и лечения. Сахарный диабет. 1999; 2(4): 21–22. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6128>
5. Всемирная организация здравоохранения. Ситуация по распространению COVID-19 глобально на 22 мая 2021 г. Дата обращения 22.05.2021 г. <https://covid19.who.int/>
6. Всемирная организация здравоохранения. Ситуация по распространению COVID-19 в Российской Федерации на 22 мая 2021 г. Дата обращения 22.05.2021 г. <https://covid19.who.int/region/euro/country/ru>
7. Yang J, Zheng Y, Gou X. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. March 12, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
8. Dawei W., Bo Hu, Chang Hu. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China, MD1; JAMA. 2020; 323(11): 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
9. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. March 9, 2020. The Lancet 395(10229). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
10. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy JAMA. 2020; 323(16): 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
11. Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E., Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. Journal of Endocrinological Investigation. 2020; 43: 867–869. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01236-2>
12. Chow N., Fleming-Dutra K., Gierke G. et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12 — March 28, 2020. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>
13. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета российской федерации. Проблемы Эндокринологии. 2020; 66(1): 35–46. <https://doi.org/10.14341/probl12458>
14. Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Скляник И.А., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Гипергликемия и возможные механизмы повреждения β -клеток у пациентов с COVID-19. Сахарный диабет. 2020; 23(3): 229–234. <https://doi.org/10.14341/DM12485>
15. Bode B., Garrett V., Messler J., et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. J Diabetes Sci Technol. 2020; 14(4): 813–821. <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
16. Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. Acta Diabetol. 2010 Sep; 47(3): 193–9. DOI: 10.1007/s00592-009-0109-4. Epub 2009 Mar 31. PMID: 19333547; PMCID: PMC7088164.
17. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. 2020; 181(2): 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
18. Du L., He Y., Zhou Y., et al. The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development. Nat Rev Microbiol. 2009; 7(3): 226–236. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2090>
19. Jin-Kui Yang, Shan-Shan Lin, Xiu-Juan Ji & Li-Min Guo. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. Acta Diabetologica, pages193–199 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
20. Yang J.K., Feng Y., Yuan M.Y. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. Chan26 May 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>
21. Liu F., Long X., Zhang B. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. April 22, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.040>
22. Gupta R., Ghosh A., Singh A.K., Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. Diabetes Metab Syndr. 2020 May–Jun; 14(3): 211–212. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32172175; PMCID: PMC7102582. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.002>
23. 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(Article). <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>
24. Schoen K., Horvat N., Guerreiro N.F. et al. 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. PMID: 31718571; PMCID: PMC6852716. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4592-0>
25. Blanke C.D. In response: Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev. 2020 May 26; e3331. Epub ahead of print. PMID: 32452598; PMCID: PMC7267111. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3331>
26. Bikdeli B., Madhava M.V., Jimenez D. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review/ Journal of the American College of Cardiology. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
27. Tousoulis D., Papageorgiou N., Androulakis E., Siasos G., Latsios G., Tentolouris K., Stefanadis C. Diabetes mellitus-associated

vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 20; 62(8): 667–76. PMID: 23948511. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.089>.

28. Luo P, Qiu L, Liu Y, et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2020. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0375>.

29. Mendy A, Gopal R, Alcorn J.F, Forno E. Reduced mortality from lower respiratory tract disease in adult diabetic patients treated with metformin. *Respirology*. 2019; 24(7): 646–651. <https://doi.org/10.1111/resp.13486>

30. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *DiabResClinPract*. 2020; 164: 108183. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108183>.

32. Epstein O. The Spatial Homeostasis Hypothesis. *Symmetry*. 2018; 10: 103. DOI: 10.3390/sym10040103.

33. Воробьев С.В., Петровская Е.Ю. Новый препарат в комплексной терапии сахарного диабета. Пострегистрационный опыт применения у пациентов с СД 1 и 2 типа. *Медицинский*

совет. 2018; 16: 28–34 [Vorobev S.V., Petrovskaya E.Yu. A new drug in the complex therapy of diabetes. Post-registration experience of use in patients with type 1 and 2 diabetes. *Medical advice*. 2018; 16: 28–34 (in Russ.)].

34. Рогова Н.В., Куликова И.В., Стаценко В.И. и др. Сравнительная эффективность антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина у больных сахарным диабетом типа 2. *Вестник ВолгГМУ*. 2014; 1(37): 26–28 [Rogova N.V., Kulikova I.V., Statsenko V.I. et al. Comparative efficacy of antibodies to the C-terminal fragment of the insulin receptor beta-subunit in patients with type 2 diabetes mellitus. *VolgGMU Bulletin*. 2014; 1(37): 26–28 (in Russ.)].

35. Мкртумян А.М., Воробьев С.В., Волкова А.Р., Ворохобина Н.В. Влияние препарата Субетта на гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Фарматека*. — 2020. — Т. 27, № 12. — С. 38–48.