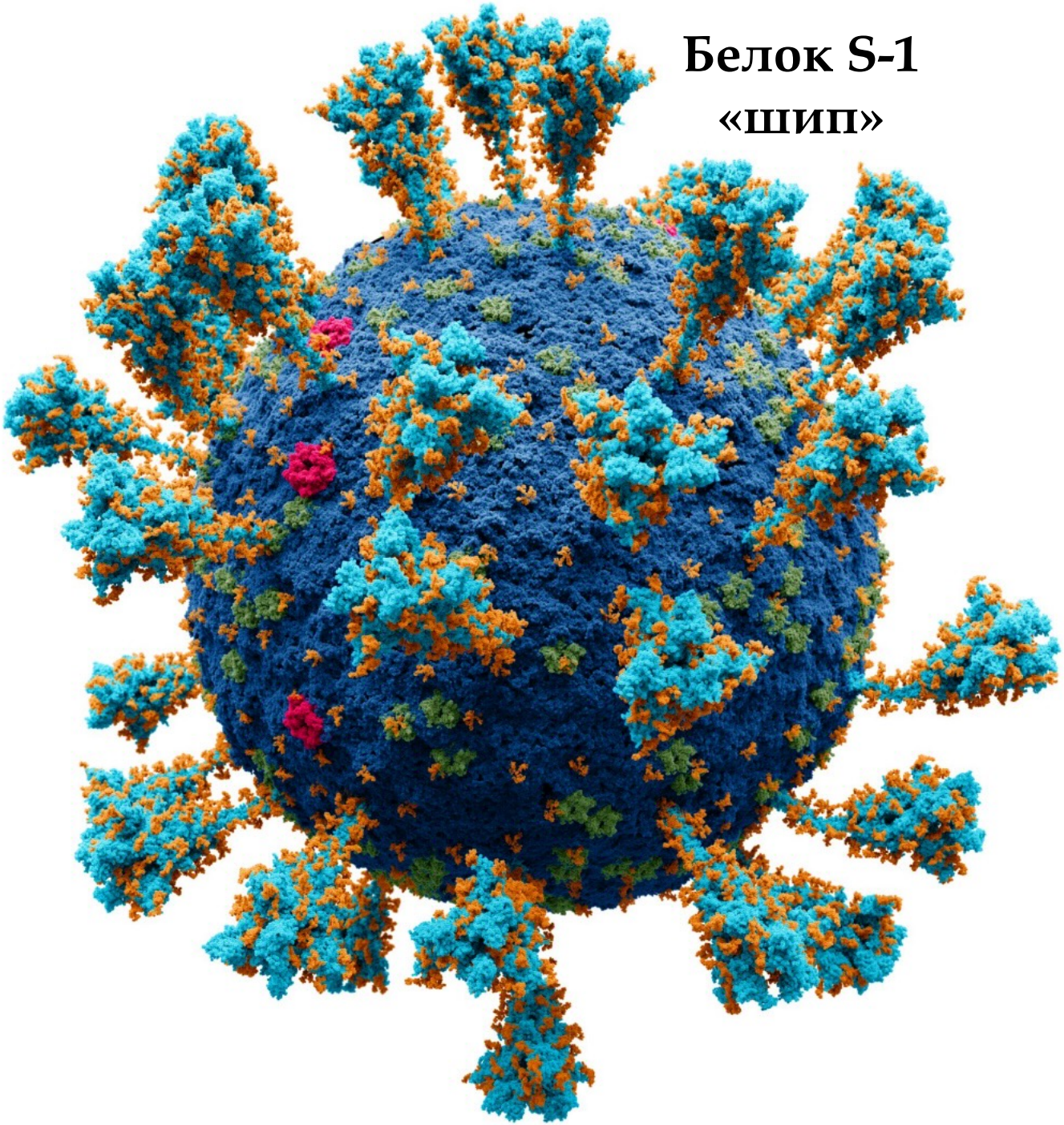
COVID-19 и диабет - дорога с двусторонним движением: механизмы, диагноз, прогноз

Вельков В.В., АО «ДИАКОН», г. Пущино

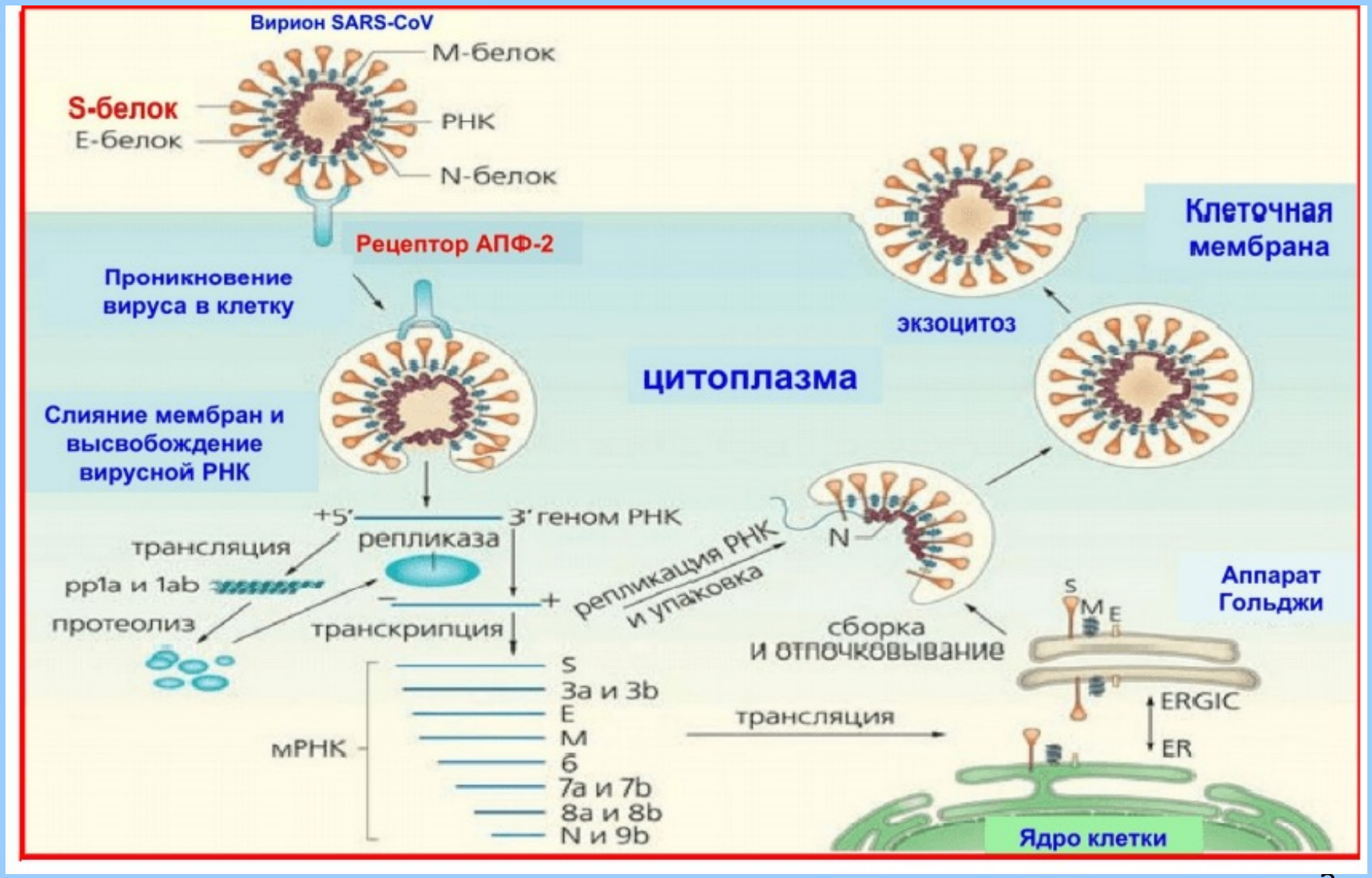
Октябрь, 2021

- **Механизмы развития COVID-19**
- **Сахарный диабет стимулирует развитие COVID-19 а COVID-19 стимулирует развитие диабета**
- **Вирус Sars Cov-2 инфицирует поджелудочную железу и снижает секрецию инсулина**
- **Как гипергликемия повреждает иммунитет и стимулирует развитие COVID-19**
- **Частота развития СД при COVID-19 и выживаемость**
- **COVID-19: СД повышает частоту развития сердечно-сосудистых осложнений**
- **COVID-19: СД повышает частоту развития ренальных осложнений**
- **COVID-19 и СД: диагностическое и прогностическое значение показателей гипергликемии**

Механизмы развития COVID-19

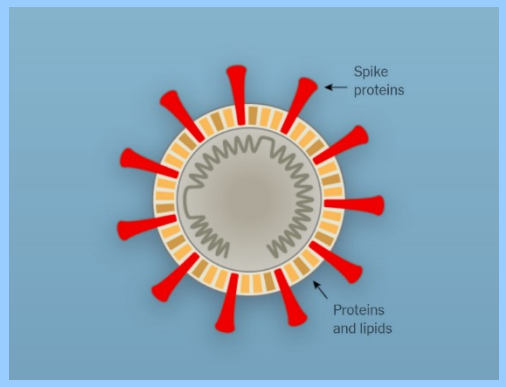

Белок S-1
«шип»

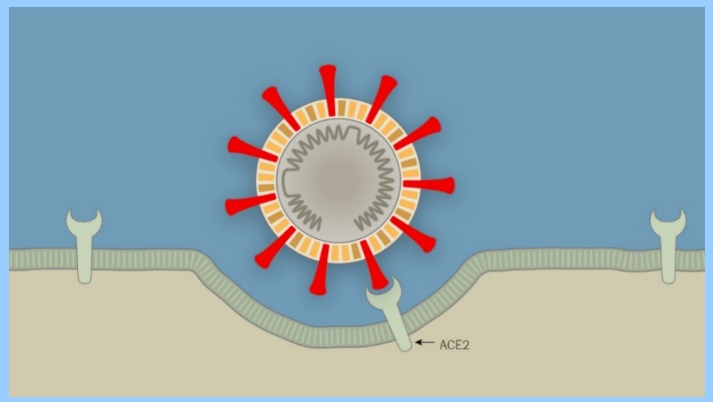
Sars-CoV-2 (COVID-19) : жизненный цикл

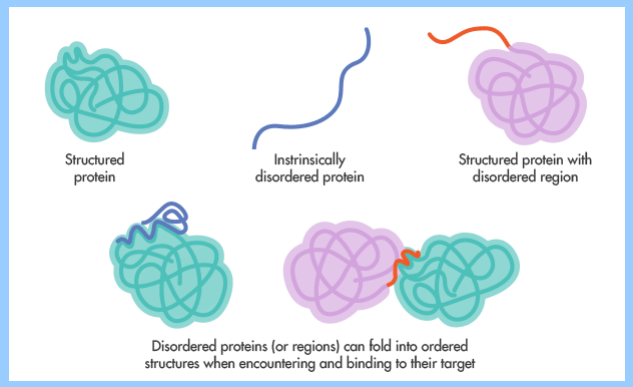


Внедрение COVID-19 в клетки:

Шипы (S-белки, спайковые белки) связываются с рецептором: ангиотензин-преобразующим ферментом АПФ2





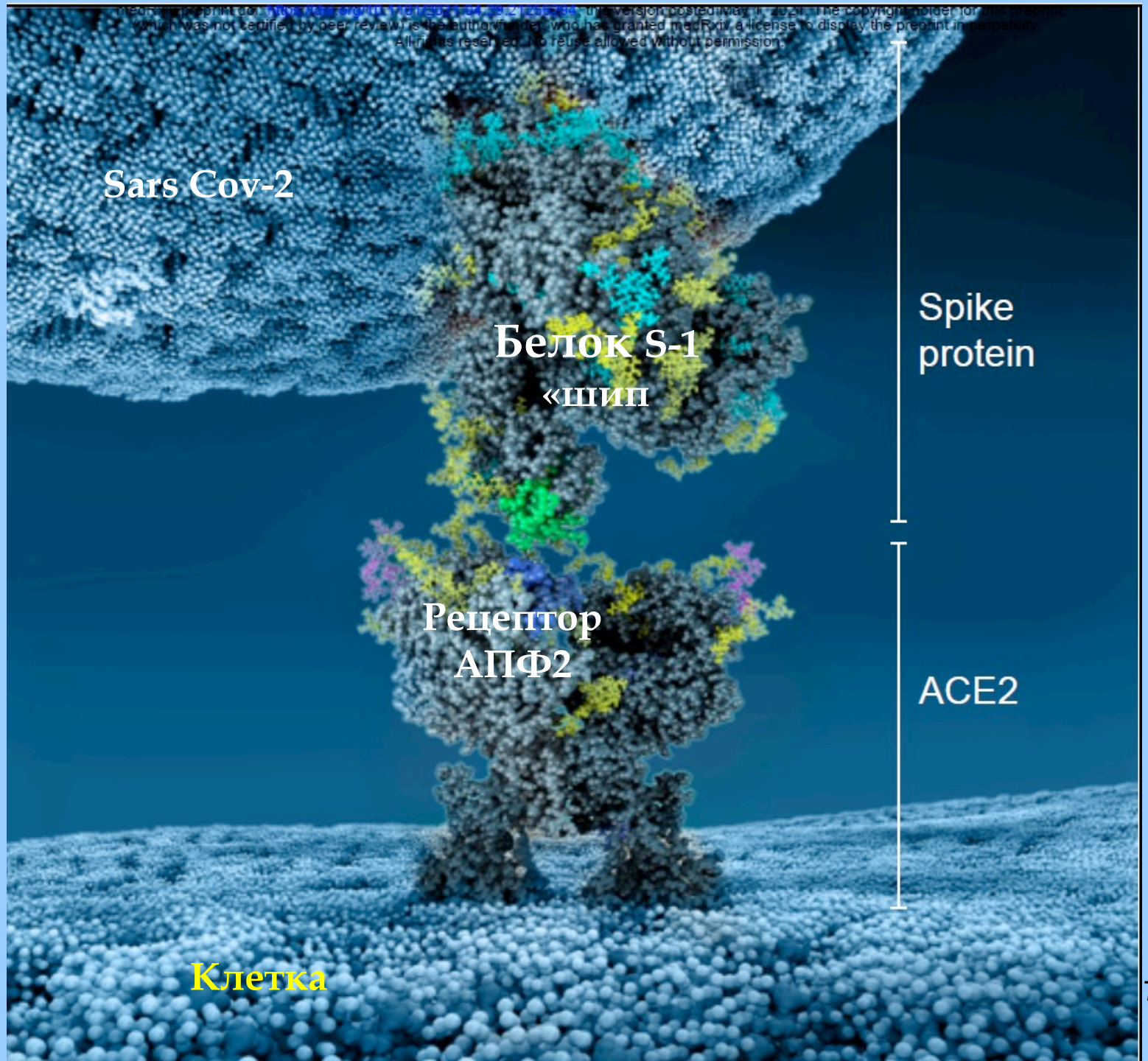


Goh GK-M, Dunker AK, Foster JA, Uversky VN, Shell disorder analysis predicts greater resilience of the SARS-CoV-2 (COVID-19) outside the body and in body fluids, *Microbial Pathogenesis*, 2020

George Tetz Victor Tetz SARS-CoV-2 prion-like domains in spike proteins enable higher affinity to ACE2, 2020

https://medium.com/medical-myths-and-models/what-makes-the-novel-coronavirus-so-contagious-e677e825c566

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.04.28.21256694 ; this version posted May 1, 2021. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

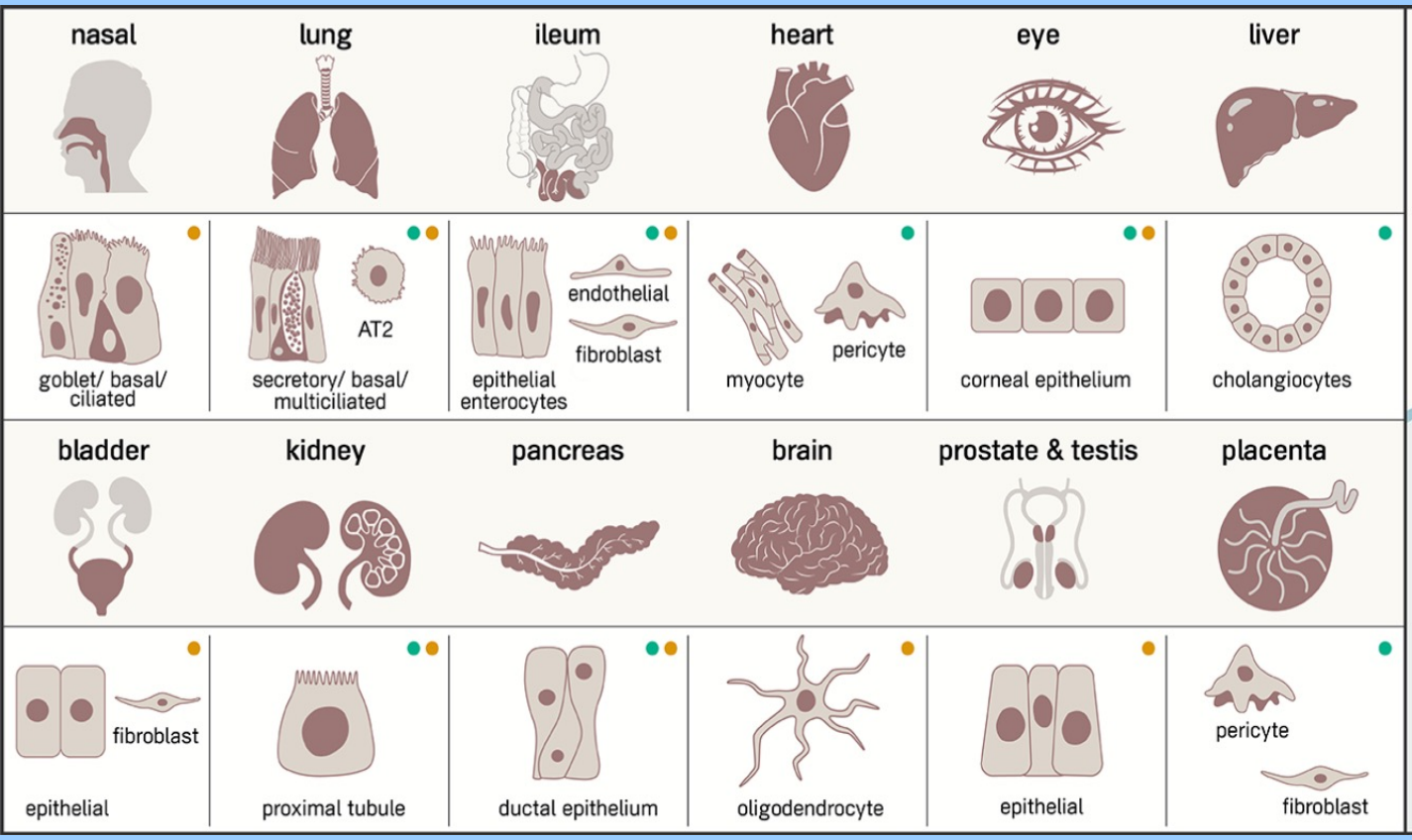


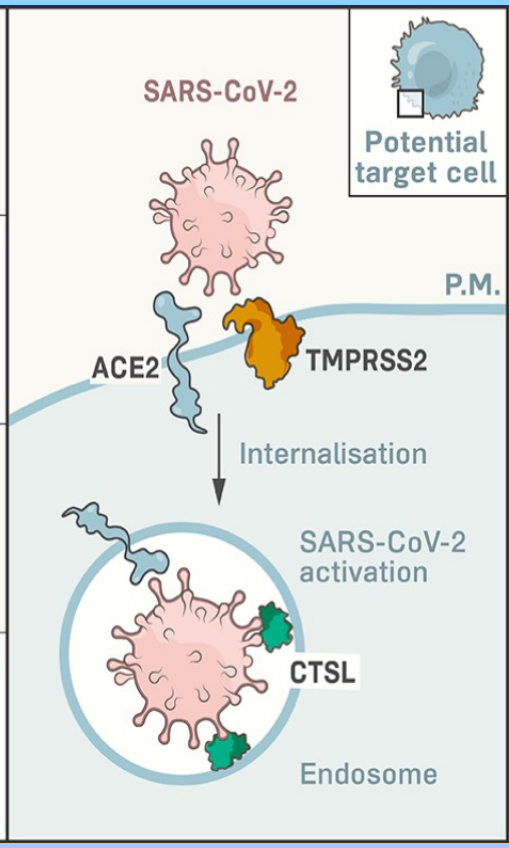
Органы, на поверхности которых расположены рецепторы для COVID-19

Ангиотензин превращающий фермент АПФ2 (ACE2)

Трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2

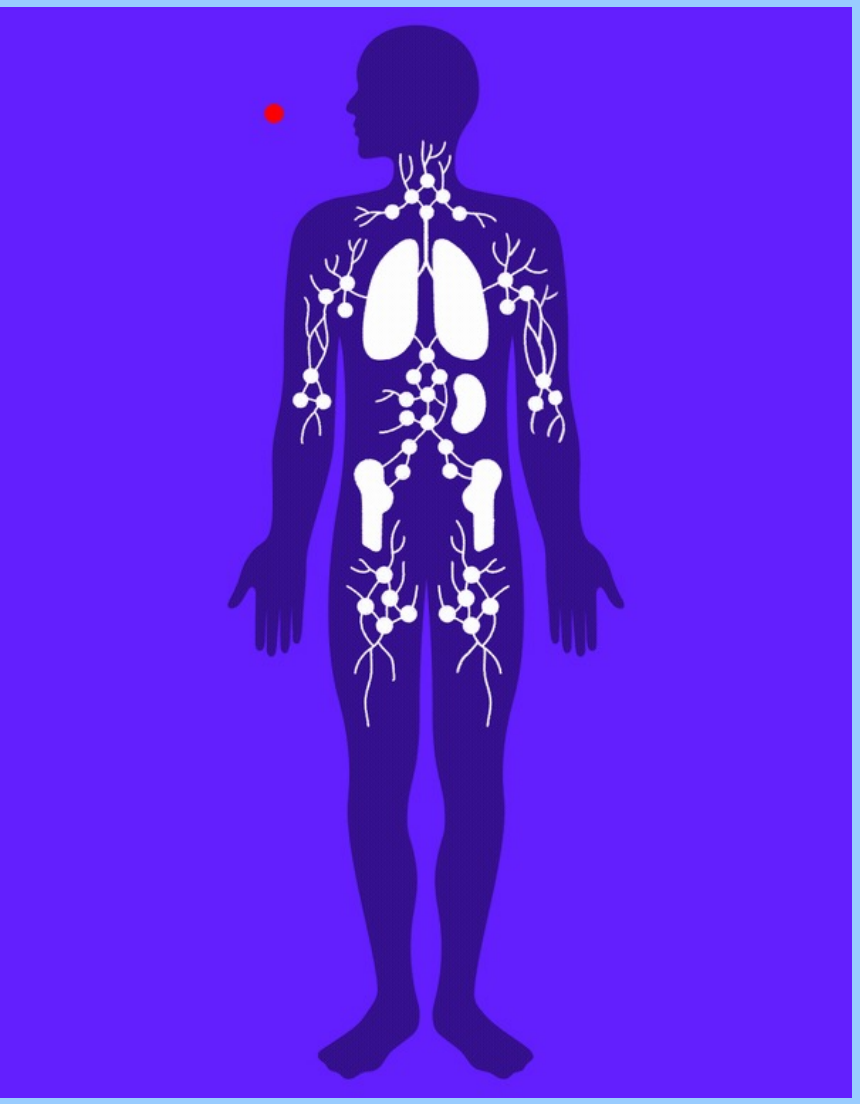
Носоглотка Легкие Подвзд кишка Сердце Глаза Печень





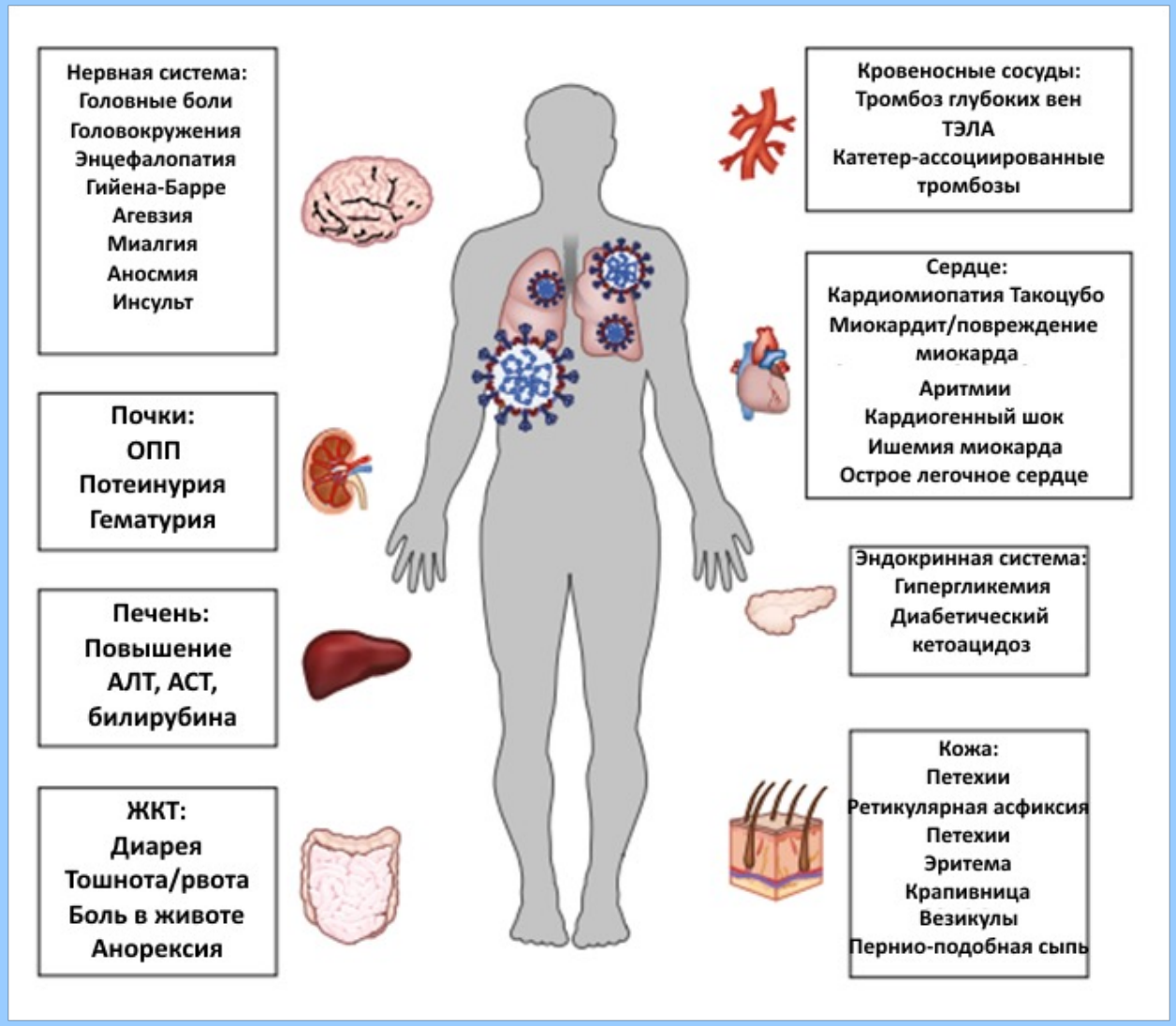
Мочевой пузырь Почки Поджел. железа Мозг Простата Плацента

Saba L, Molecular pathways triggered by COVID-19 in different organs: ACE2 receptor-expressing cells under attack? A review Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Dec;24(23):12609-12622



Sars-Cov-2 проникает в различные органы и вызывает в них цитокиновый шторм и гипервоспаление

COVID-19: внелегочные манифестации



Gupta, A *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26, 1017–1032 (2020).

Сахарный диабет стимулирует COVID-19,
а COVID-19 стимулирует развитие диабета

Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 14 (2020) 513–517

Contents lists available at ScienceDirect

Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dsx

COVID-19 и сахарный диабет: порочное взаимодействие между двумя пандемиями

COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics

Rimesh Pal , Sanjay K. Bhadada *

Department of Endocrinology, Post Graduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, 160012, India

ARTICLE INFO

Article history:
Received 28 April 2020
Received in revised form
30 April 2020
Accepted 30 April 2020

Keywords:
COVID-19
Diabetes mellitus
T2DM
T1DM
Cytokines

ABSTRACT

Background and aims: Diabetes mellitus is associated with poor prognosis in patients with COVID-19. On the other hand, COVID-19 contributes to worsening of dysglycemia in people with diabetes mellitus over and above that contributed by stress hyperglycemia. Herein, we have reviewed the two-way interactions between COVID-19 and diabetes mellitus.

Methods: We have performed an extensive literature search for articles in PubMed, EMBASE and Google Scholar databases till April 25, 2020, with the following keywords: "COVID-19", "SARS-CoV-2", "diabetes", "diabetes mellitus", "SARS", "infection" and "management of diabetes mellitus" with interposition of the Boolean operator "AND".

Results: Compromised innate immunity, pro-inflammatory cytokine milieu, reduced expression of ACE2 and use of renin-angiotensin-aldosterone system antagonists in people with diabetes mellitus contribute to poor prognosis in COVID-19. On the contrary, direct β-cell damage, cytokine-induced insulin resistance, hypokalemia and drugs used in the treatment of COVID-19 (like corticosteroids, lopinavir/ritonavir) can contribute to worsening of glucose control in people with diabetes mellitus.

Conclusions: The two-way interaction between COVID-19 and diabetes mellitus sets up a vicious cycle wherein COVID-19 leads to worsening of dysglycemia and diabetes mellitus, in turn, exacerbates the severity of COVID-19. Thus, it is imperative that people with diabetes mellitus take all necessary precautions and ensure good glycemic control amid the ongoing pandemic.

© 2020 Published by Elsevier Ltd on behalf of Diabetes India.

Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 14 (2020) 513–517

Contents lists available at ScienceDirect

Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dsx

COVID-19 и сахарный диабет: порочное взаимодействие между двумя пандемиями

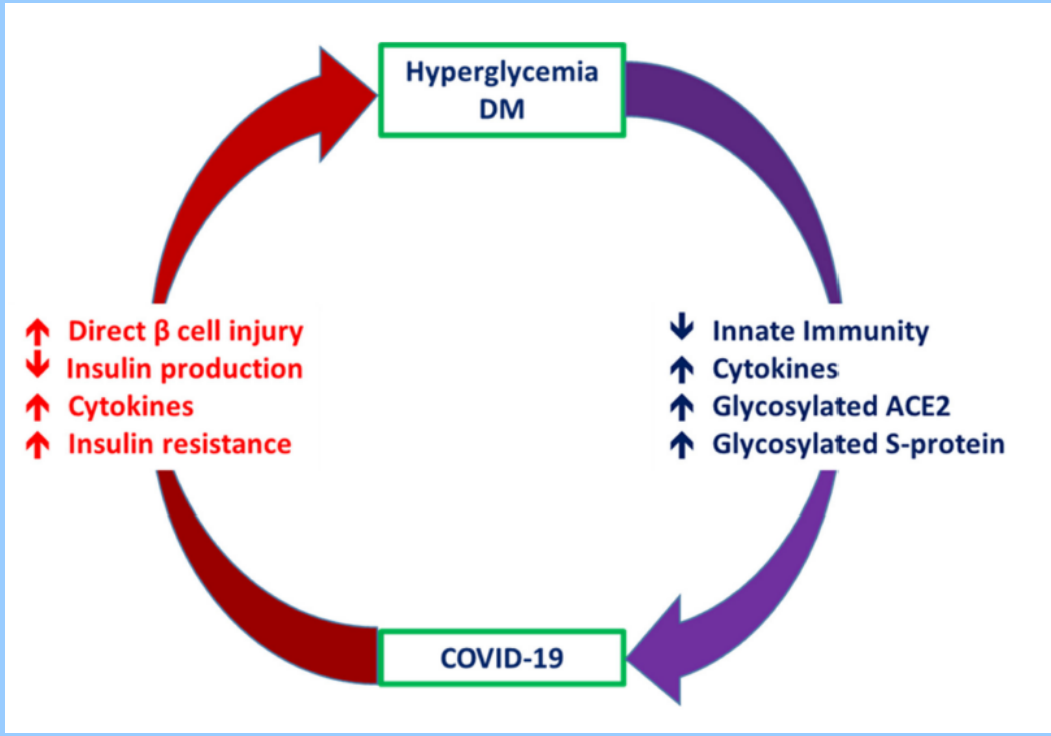
COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics

Rimesh Pal , Sanjay K. Bhadada *

Department of Endocrinology, Post Graduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, 160012, India

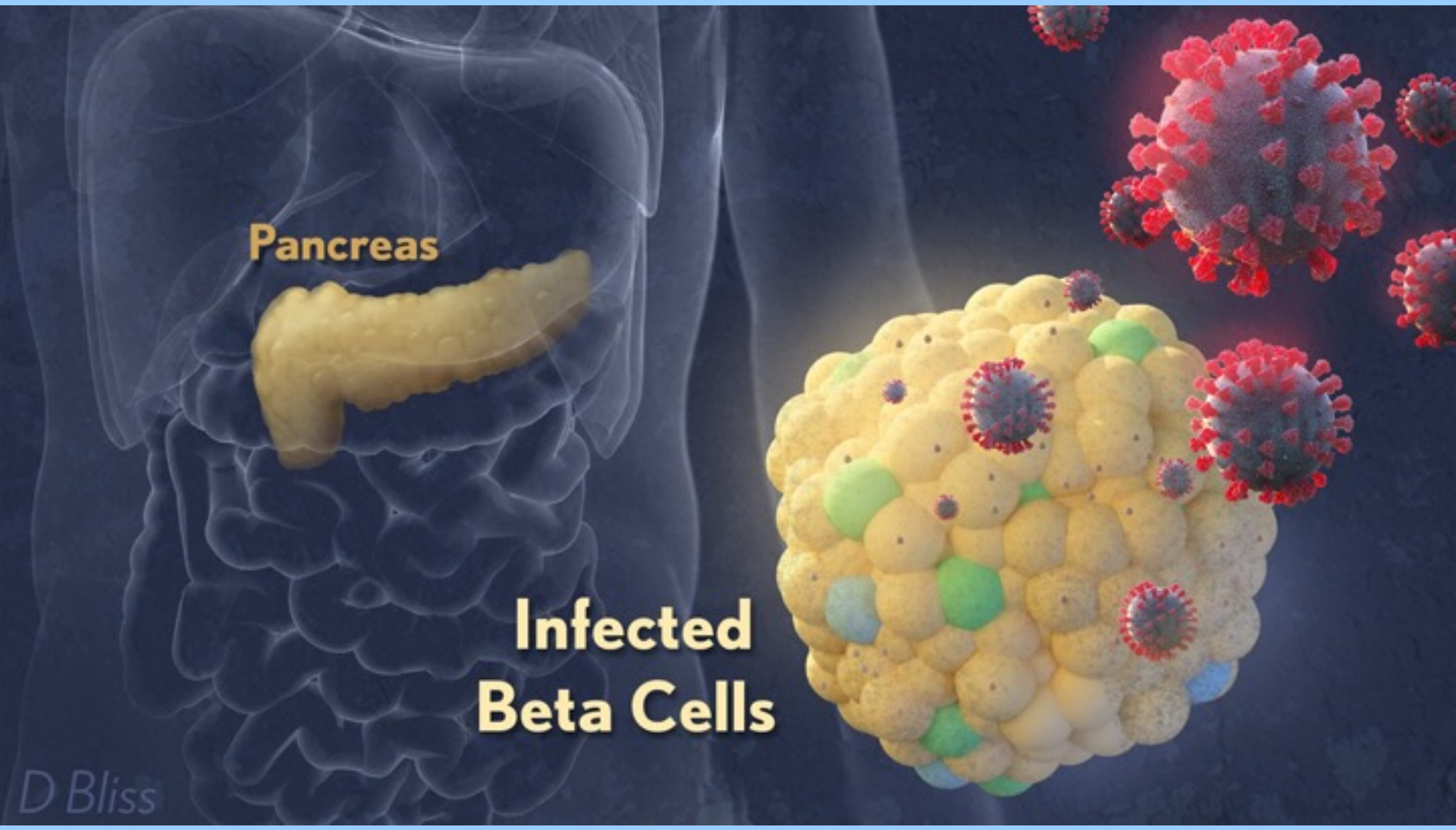
«Двустороннее взаимодействие между COVID-19 и диабетом создает порочный круг, в котором COVID-19 утяжеляет дисгликемию, а диабет обостряет тяжесть COVID-19».

COVID-19 -> СД->COVID-19->СД->COVID-19->СД->

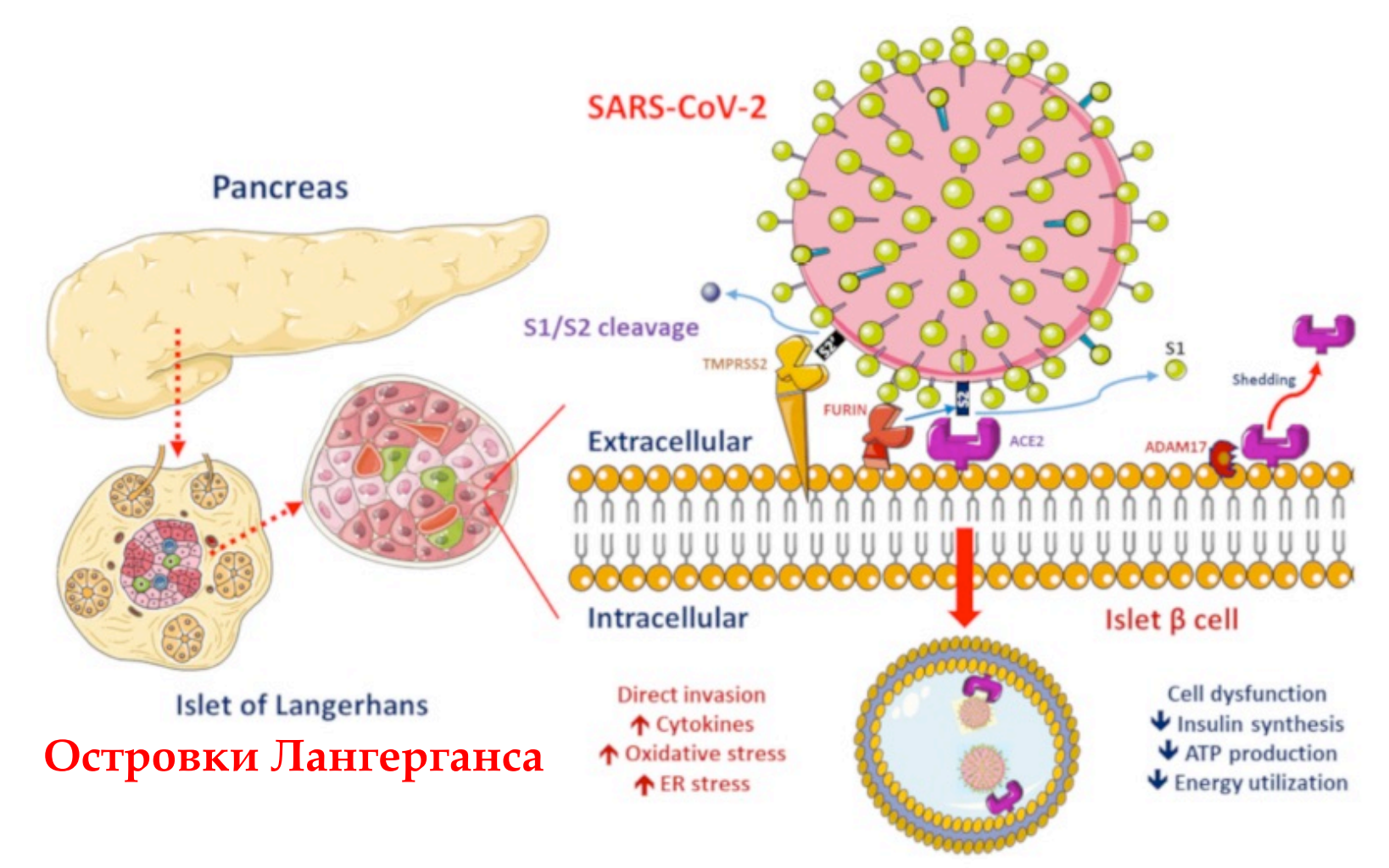


От СД страдает 400 миллионов человек.
Заболеваемость СД к 2030 году возрастет на 25% , к 2045 на 50%.
Количество больных COVID-19 – 200 миллионов (август 2021)
Что дальше?

Sars Cov-2 инфицирует поджелудочную железу и снижает секрецию инсулина



COVID-19: схема инфицирования поджелудочной железы

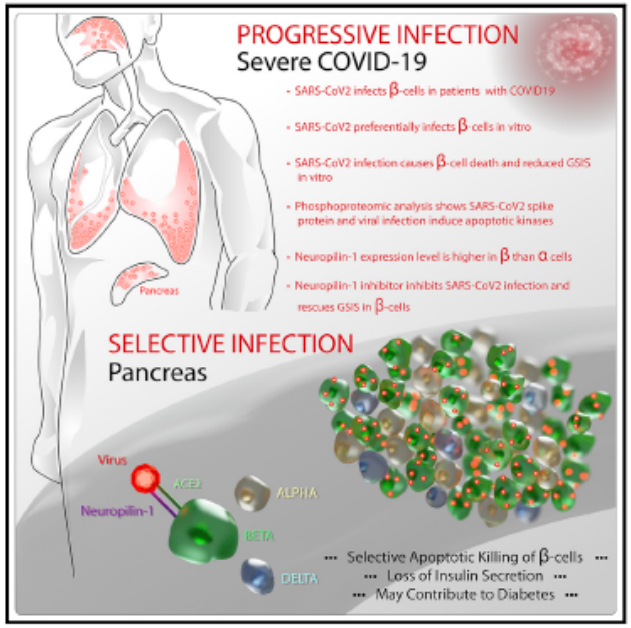


Liao YH et al. Novel Molecular Evidence Related to COVID-19 in Patients with Diabetes Mellitus. J Clin Med. 2020 Dec 7;9(12):3962

Cell Metabolism Clinical and Translational Report

SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment

Graphical abstract



Authors

Chien-Ting Wu, Peter V. Lidsky, Yinghong Xiao, ..., Matthias S. Matter, Raul Andino, Peter K. Jackson

Correspondence

matthias.matter@usb.ch (M.S.M.), raul.andino@ucsf.edu (R.A.), pjackson@stanford.edu (P.K.J.)

In brief

Diabetic patients are at risk for severe COVID-19, but the virus may further damage insulin-secreting β cells. Wu et al. found that patient β cells are virally infected and the highly expressed neuropilin-1 receptor is critical for viral entry, causing cell death and reduced insulin secretion, exacerbating diabetes in patients.

Highlights

- SARS-CoV-2 infects β cells in COVID-19 patients and human islets *in vitro*
- SARS-CoV-2 infection causes β cell death and reduced GSIS *in vitro*
- Phosphoproteomics shows SARS-CoV-2 spike protein and virus induce apoptotic kinases
- High neuropilin-1 levels support β cell selectivity, and inhibitors block infection

Wu CT et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. Cell Metab. 2021 May 18:S1550-4131(21)00230-8.

Рецептор вируса АПФ2 и связанные с ним факторы внедрения вируса в клетки (TMPRSS2, NRP1 и TRFC) экспрессируются на бета-клетках поджелудочной железы, в итоге вирус инфицирует бета-клетки и вызывает их апоптоз, что снижает секрецию инсулина.

JCI insight

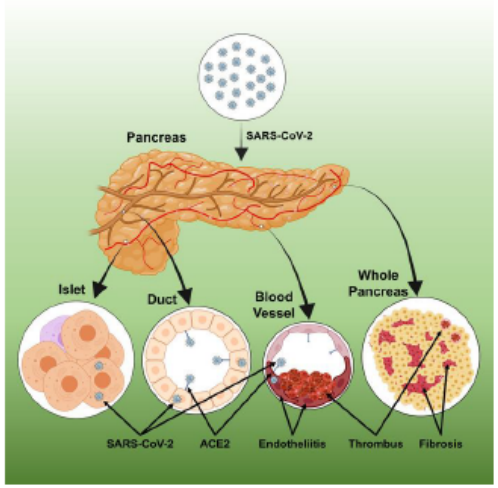
SARS-CoV-2 infection of the pancreas promotes thrombo-fibrosis and is associated with new-onset diabetes

Mirza Muhammad Fahd Qadir, … , Xuebin Qin, Franck Mauvais-Jarvis

JCI Insight. 2021. https://doi.org/10.1172/jci.insight.151551.

Research In-Press Preview COVID-19

Graphical abstract



Qadir MMF,et al. SARS-CoV-2 infection of the pancreas promotes thrombo-fibrosis and is associated with new-onset diabetes. JCI Insight. 2021 Jul 9:151551

В поджелудочной железе вирус инфицирует клетки островков Лангерганса, клетки протоков, эндотелиальные клетки, что приводит к генерализованому фиброзу, связанному с множественными микрососудистым тромбами и с развитием СД.

Sars Cov-2инфицирует и реплицируется в эндокринном и экзокринном отделениях поджелудочной железы

nature metabolism

ARTICLES

https://doi.org/10.1038/s42255-021-00347-1

Check for updates

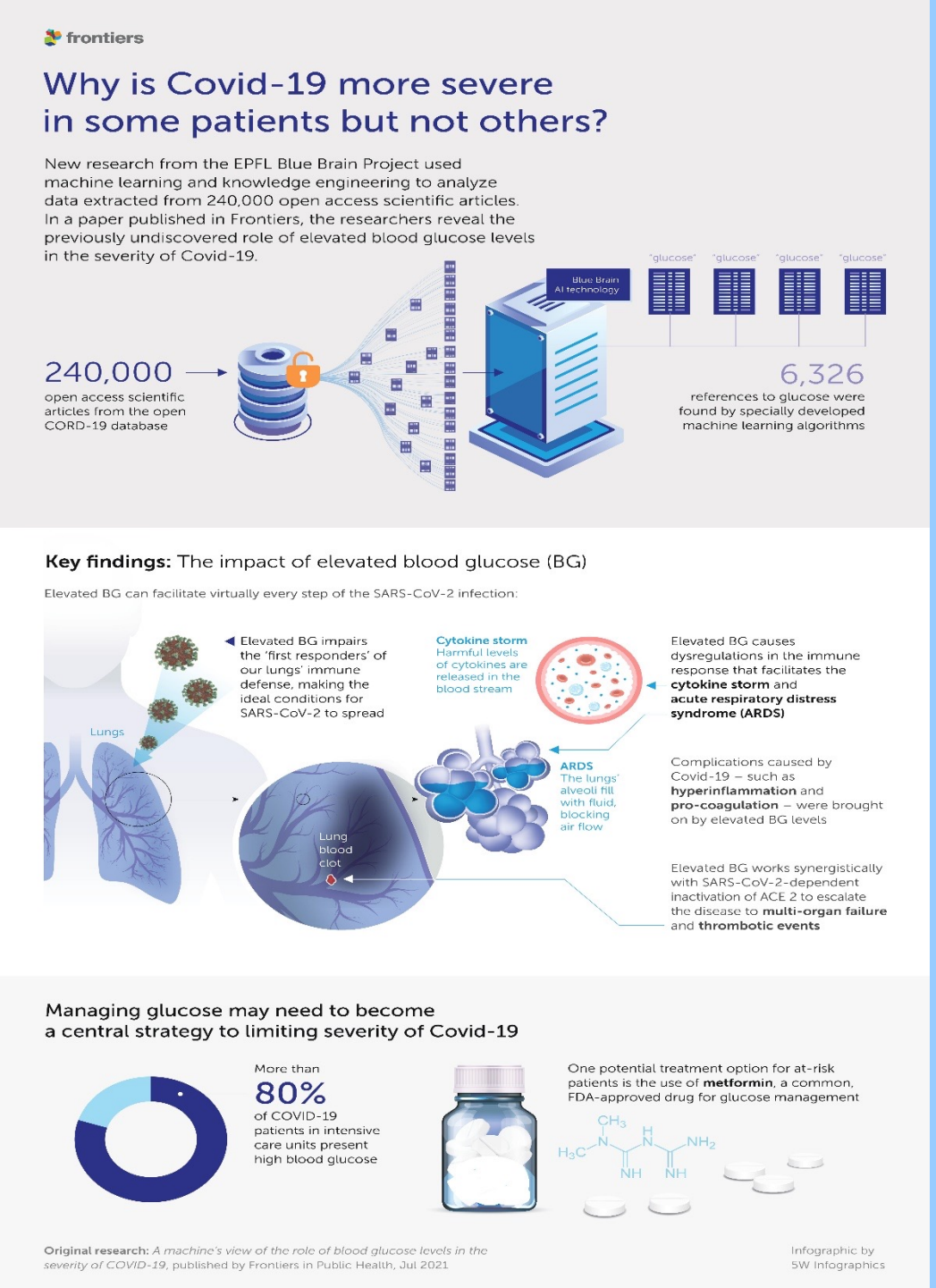
SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas

Janis A. Müller[1,20], Rüdiger Groß[1,20], Carina Conzelmann[1,20], Jana Krüger[2,20], Uta Merle[3], Johannes Steinhart[4], Tatjana Weil[1], Lennart Koepke[1], Caterina Prelli Bozzo[1], Clarissa Read[5,6], Giorgio Fois[7], Tim Eiseler[2], Julia Gehrmann[8], Joanne van Vuuren[9,10,11,12], Isabel M. Wessbecher[13], Manfred Frick[7], Ivan G. Costa[8], Markus Breunig[2], Beate Grüner[14], Lynn Peters[14], Michael Schuster[15], Stefan Liebau[16], Thomas Seufferlein[2], Steffen Stenger[17], Albrecht Stenzinger[18], Patrick E. MacDonald[19], Frank Kirchhoff[1], Konstantin M. J. Sparrer[1], Paul Walther[5], Heiko Lickert[9,10,11,12], Thomas F. E. Barth[4], Martin Wagner[2] ✉, Jan Münch[1] ✉, Sandra Heller[2] ✉ and Alexander Kleger[2] ✉

Infection-related diabetes can arise as a result of virus-associated β-cell destruction. Clinical data suggest that the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), causing the coronavirus disease 2019 (COVID-19), impairs glucose homoeostasis, but experimental evidence that SARS-CoV-2 can infect pancreatic tissue has been lacking. In the present study, we show that SARS-CoV-2 infects cells of the human exocrine and endocrine pancreas ex vivo and in vivo. We demonstrate that human β-cells express viral entry proteins, and SARS-CoV-2 infects and replicates in cultured human islets. Infection is associated with morphological, transcriptional and functional changes, including reduced numbers of insulin-secretory granules in β-cells and impaired glucose-stimulated insulin secretion. In COVID-19 full-body postmortem examinations, we detected SARS-CoV-2 nucleocapsid protein in pancreatic exocrine cells, and in cells that stain positive for the β-cell marker NKX6.1 and are in close proximity to the islets of Langerhans in all four patients investigated. Our data identify the human pancreas as a target of SARS-CoV-2 infection and suggest that β-cell infection could contribute to the metabolic dysregulation observed in patients with COVID-19.

- SARS-CoV-2 инфицирует эндокринное и экзокринное отделения поджелудочной железы. В бета-клетках это приводит к снижению количества гранул, секретирующих инсулин.
- Аутопсия показала наличие белков нуклеокапсиды вируса в экзокринных клетках. Экзокринные клетки секретируют пищеварительные ферменты в двенадцатиперстную кишку.

Müller JA et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. Nat Metab. 2021 Feb;3(2):149-165.



Искусственный интеллект: гипергликемия нарушает иммунитет и стимулирует развитие COVID-19

frontiers in Public Health

HYPOTHESIS AND THEORY
published: 28 July 2021
doi: 10.3389/fpubh.2021.695139

A Machine-Generated View of the Role of Blood Glucose Levels in the Severity of COVID-19

Emmanuelle Logette, Charlotte Lorin, Cyrille Favreau, Eugenia Oshurko, Jay S. Coggan, Francesco Casalegno, Mohameth François Sy, Caitlin Monney, Marine Bertschy, Emilie Delattre, Pierre-Alexandre Fonta, Jan Krepl, Stanislav Schmidt, Daniel Keller, Samuel Kerrien, Enrico Scantamburlo, Anna-Kristin Kaufmann and Henry Markram**

Blue Brain Project, École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL), Geneva, Switzerland

OPEN ACCESS

Edited by:
Paolo Vineis, Imperial College London, United Kingdom

Reviewed by:
Thomas Hartung, Johns Hopkins University, United States
Jeff M. P. Holly, University of Bristol, United Kingdom

***Correspondence:**
Emmanuelle Logette
emmanuelle.logette@epfl.ch
Henry Markram
henry.markram@epfl.ch

Specialty section:
This article was submitted to Clinical Diabetes, a section of the journal Frontiers in Public Health

Received: *15 April 2021*
Accepted: *30 June 2021*
Published: *28 July 2021*

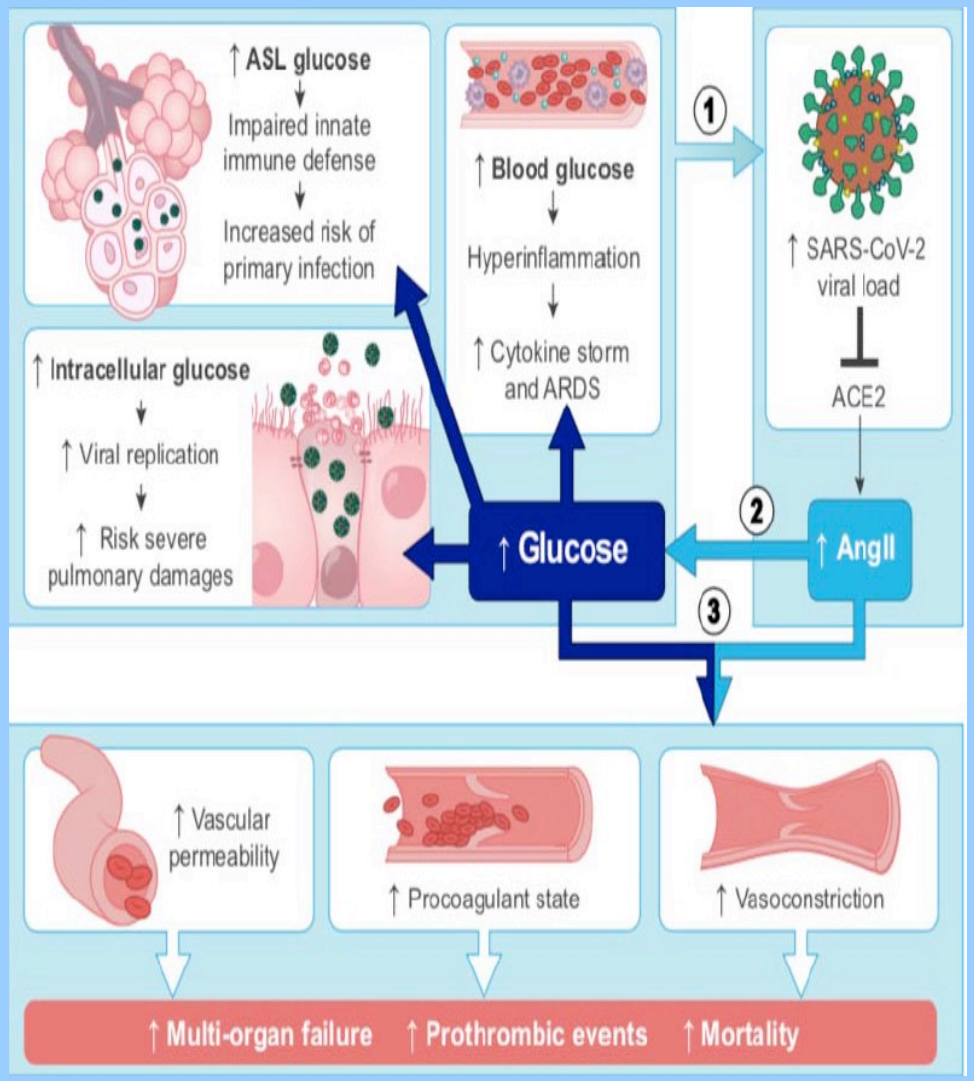
Citation:
Logette E, Lorin C, Favreau C, Oshurko E, Coggan JS, Casalegno F, Sy MF, Monney C, Bertschy M, Delattre E, Fonta P-A, Krepl J, Schmidt S, Keller D, Kerrien S, Scantamburlo E, Kaufmann A-K and Markram H (2021) A Machine-Generated View of the Role of Blood Glucose Levels in the Severity of COVID-19. Front. Public Health 9:695139. doi: 10.3389/fpubh.2021.695139

SARS-CoV-2 started spreading toward the end of 2019 causing COVID-19, a disease that reached pandemic proportions among the human population within months. The reasons for the spectrum of differences in the severity of the disease across the population, and in particular why the disease affects more severely the aging population and those with specific preconditions are unclear. We developed machine learning models to mine 240,000 scientific articles openly accessible in the CORD-19 database, and constructed knowledge graphs to synthesize the extracted information and navigate the collective knowledge in an attempt to search for a potential common underlying reason for disease severity. The machine-driven framework we developed repeatedly pointed to elevated blood glucose as a key facilitator in the progression of COVID-19. Indeed, when we systematically retraced the steps of the SARS-CoV-2 infection, we found evidence linking elevated glucose to each major step of the life-cycle of the virus, progression of the disease, and presentation of symptoms. Specifically, elevations of glucose provide ideal conditions for the virus to evade and weaken the first level of the immune defense system in the lungs, gain access to deep alveolar cells, bind to the ACE2 receptor and enter the pulmonary cells, accelerate replication of the virus within cells increasing cell death and inducing an pulmonary inflammatory response, which overwhelms an already weakened innate immune system to trigger an avalanche of systemic infections, inflammation and cell damage, a cytokine storm and thrombotic events. We tested the feasibility of the hypothesis by manually reviewing the literature referenced by the machine-generated synthesis, reconstructing atomistically the virus at the surface of the pulmonary airways, and performing quantitative computational modeling of the effects of glucose levels on the infection process. We conclude that elevation in glucose levels can facilitate the progression of the disease through multiple mechanisms and can explain much of the differences in disease severity seen across the population. The study provides diagnostic considerations, new areas of research and potential treatments, and cautions on treatment strategies and critical care conditions that induce elevations in blood glucose levels.

Keywords: carbohydrates, COVID-19, glucose, glycolysis, glycosylation, hyperglycemia, ketogenic diet, SARS-CoV-2

Logette E et al. Machine-Generated View of the Role of Blood Glucose Levels in the Severity of COVID-19.
Front Public Health. 2021 Jul 28;9:695139.

Гипергликемия нарушает иммунный ответ, что стимулирует развитие COVID-19



При тяжелом COVID-19 часто повышен уровень глюкозы, это влияет на многие биохимические пути и на многие стадии инфекции

Повышение уровней гюкозы

- в сурфактанте альвеол и в слизи снижает врожденную антивирусную защиту легких, что

- повышает тяжесть инфекции и репликацию вируса,

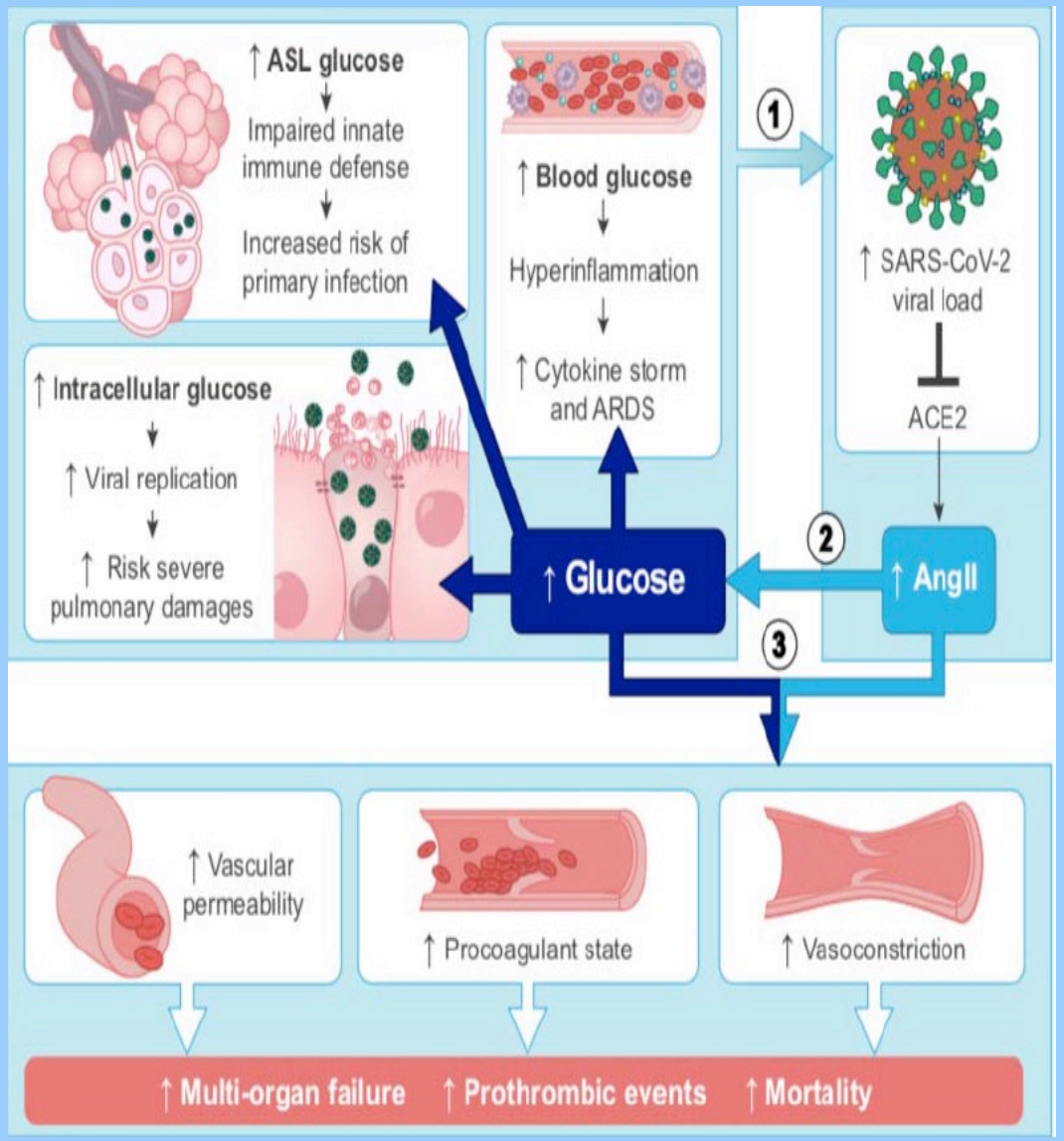
- нарушает регуляцию иммунного ответа,

- вызывает цитокиновый шторм и острый респираторный дистресс синдром (ОРДС),

- способствует зависимой от SARS-CoV-2 инактивации АПФ 2, что приводит к полиорганной недостаточности и тромбозу

Logette E et al. Elevated Blood Glucose Levels as a Primary Risk Factor for the Severity of COVID-19. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.04.29.21256294; May 1, 2021.

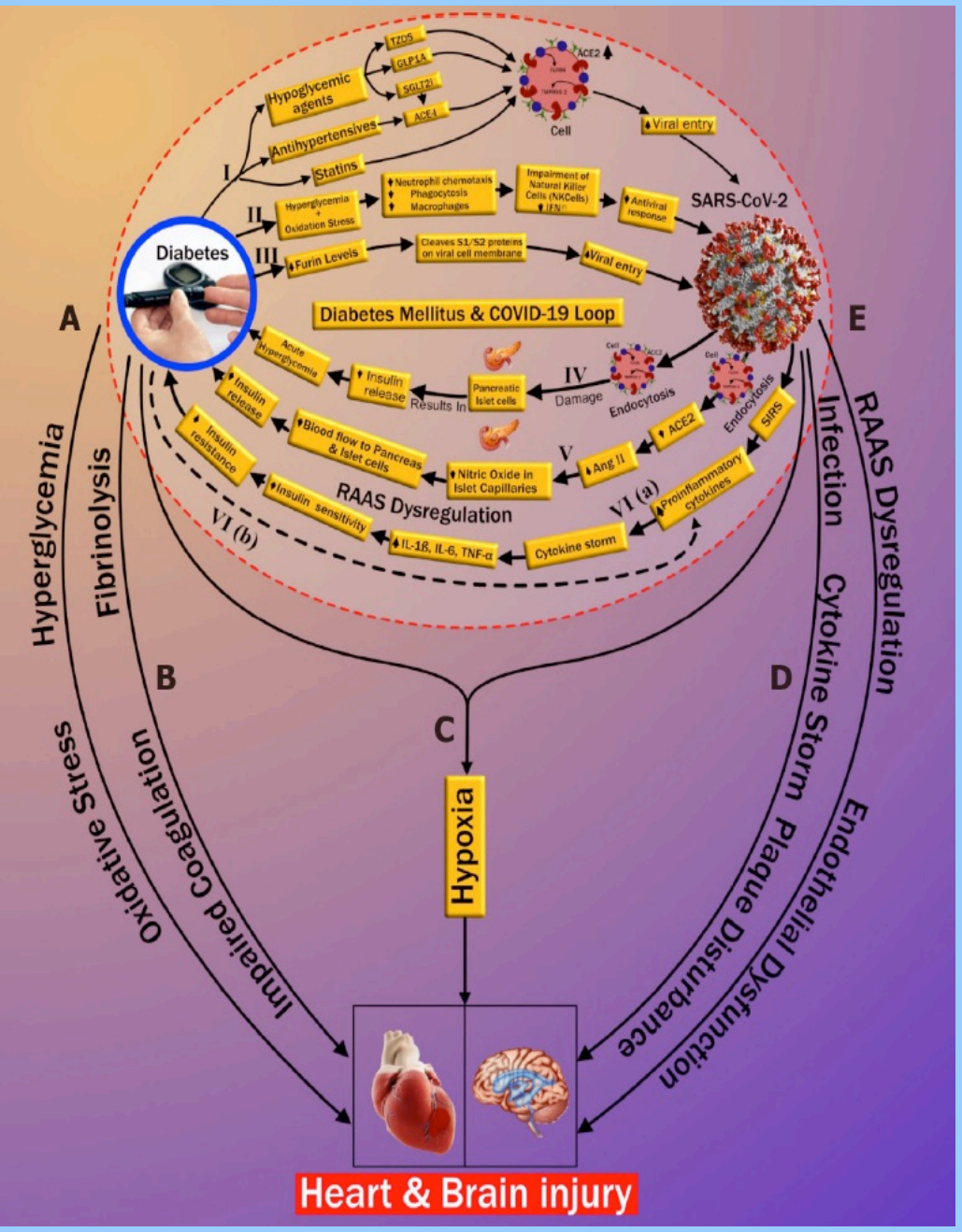
Гипергликемия нарушает иммунный ответ, что стимулирует развитие COVID-19



Patients with severe COVID-19 commonly present with elevated blood glucose levels.

- **Elevated blood glucose impacts numerous biochemical pathways that can facilitate many steps of the SARS-CoV-2 infection.**
- **Elevated blood glucose increases glucose in the pulmonary airway surface liquid (ASL), which breaks down the primary innate antiviral defenses of the lungs and facilitates viral infection and replication.**
- **Elevated blood glucose causes dysregulations of the immune response that facilitates the cytokine storm and acute respiratory distress syndrome (ARDS).**
- **Elevated glucose levels act synergistically with SARS-CoV-2-dependent inactivation of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) to escalate the disease to multi-organ failure and thrombotic events**

Logette E et al. Elevated Blood Glucose Levels as a Primary Risk Factor for the Severity of COVID-19. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.04.29.21256294; May 1, 2021.



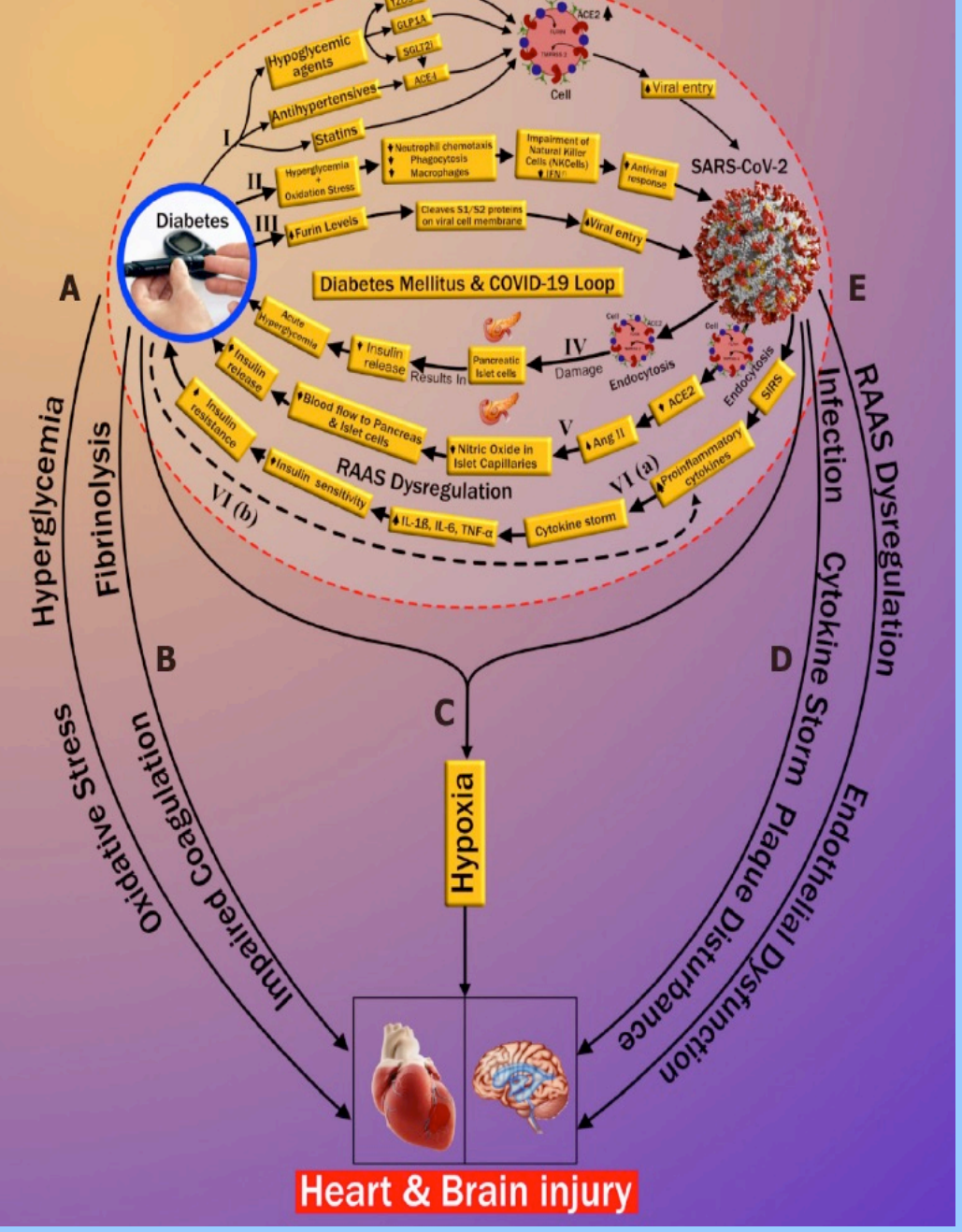
<u>СД повышает интенсивность проникновения вируса SARS-COV-2 в клетки</u>

<u>Путь I</u>. Медикаментозная терапия СД стимулирует синтез рецептора АПФ2, что повышает связывание вируса с клетками.

<u>Путь II.</u> Нарушение при СД иммунного ответа увеличивает чувствительность клеток к развитию инфекции и размножению вируса.

<u>Путь III</u>. СД стимулирует синтез фурина, мембранного белка, который, способствует проникновению вируса в клетки.

Viswanathan V et al. Bidirectional link between diabetes mellitus and coronavirus disease 2019 leading to cardiovascular disease: A narrative review. World J Diabetes. 2021 Mar 15;12(3):215-237



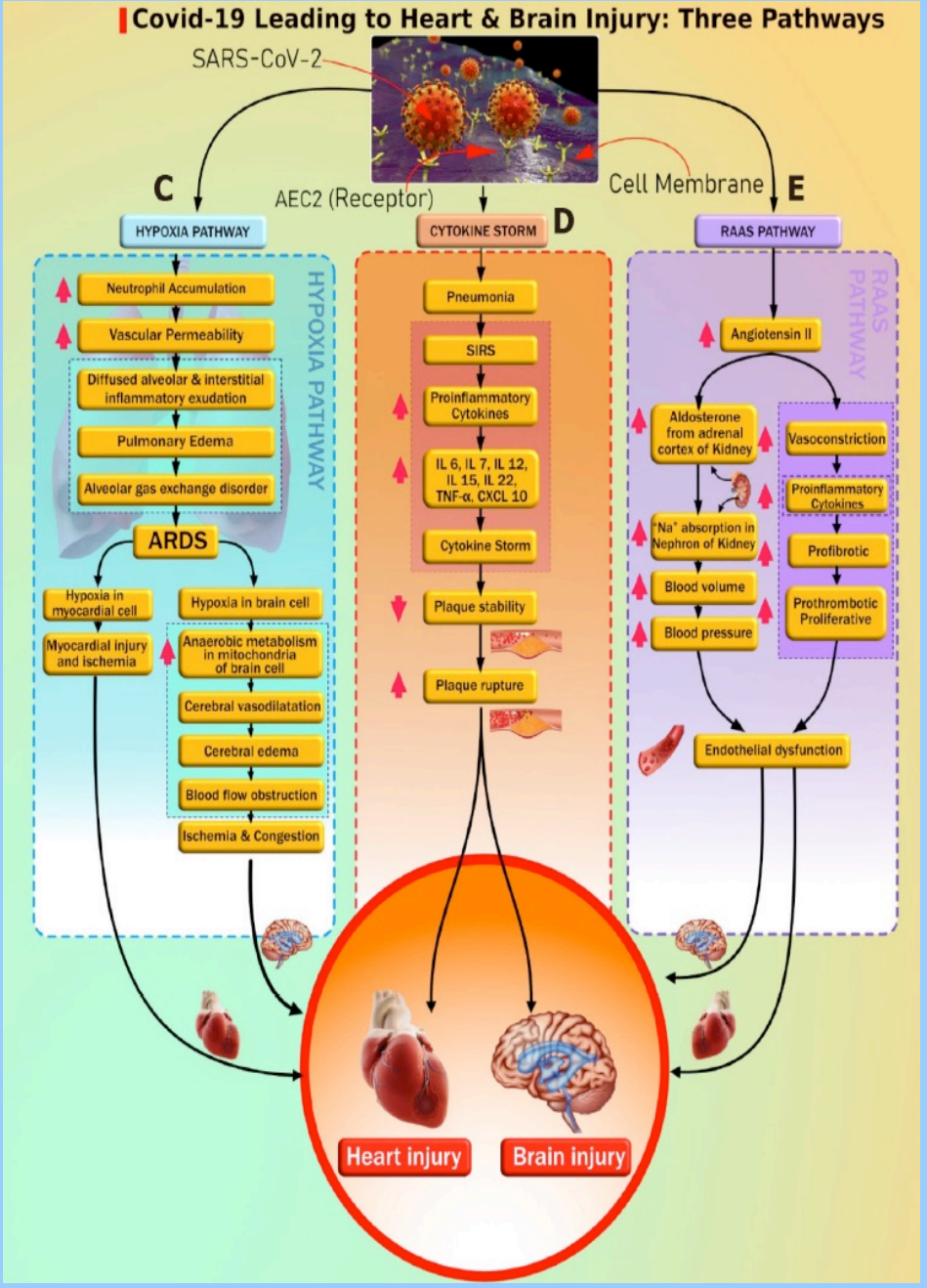
<u>COVID-19 приводит к развитию СД или к утяжелению предсуществовавшего СД.</u>

<u>Путь IV</u>. При отсутствии СД в анамнезе COVID-19 стимулирует развитие С.Д У лиц с предшествовавшим СД COVID-19 стимулирует его утяжеление. Снижение секреции инсулина ведет к высокой кетонемии и к развитию диабетического кетоацидоза (ДКА).

<u>Путь V.</u> Эндоцитоз SARS-CoV-2 повышает вазоконстрикцию, что снижает поступление крови в поджелудочную железу, снижает секрецию инсулина и утяжеляет течение СД

<u>Путь VI.</u> При СД – более высокие провоспалительные цитокины, чем без СД, - более худший прогноз.

Viswanathan V et al. Bidirectional link between diabetes mellitus and coronavirus disease 2019 leading to cardiovascular disease: A narrative review. World J Diabetes. 2021 Mar 15;12(3):215-237



COVID– 19 приводит к повреждениям сердца и мозга

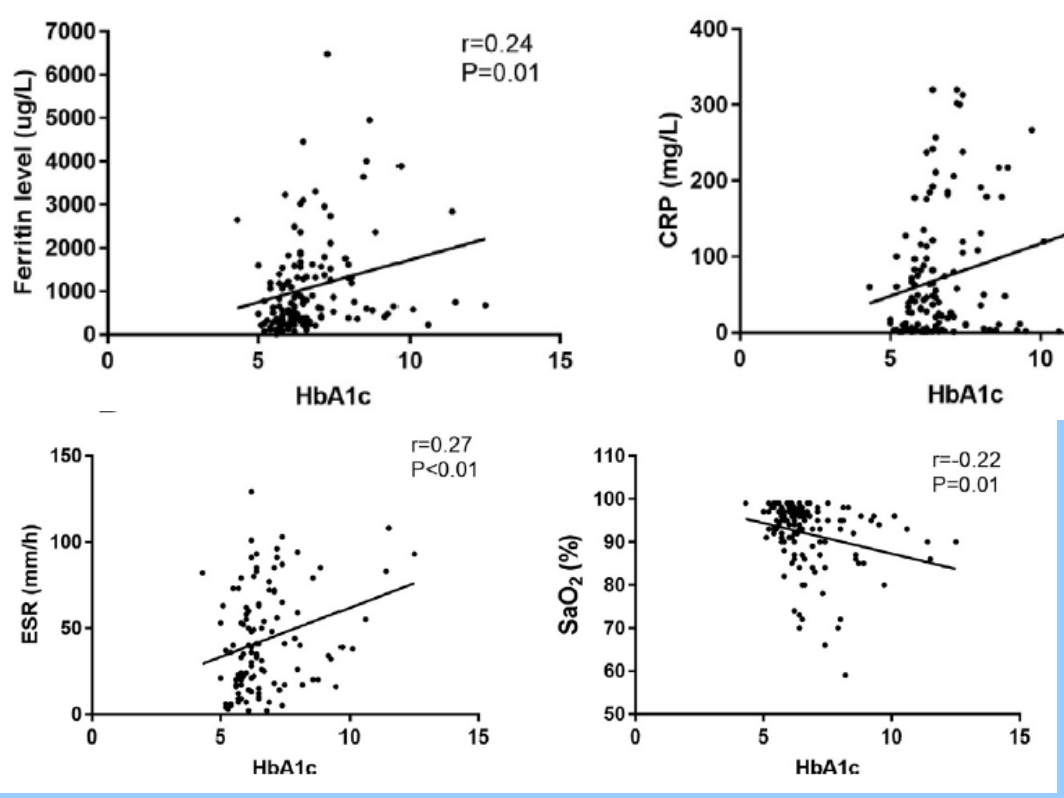
<u>Путь I.</u> У 33% пациентов с COVID-19 острая респираторная едостаточность, и гипоксия приводят к ишемии миокарда и его повреждениям (миокардитам, аритмии, сердечной недостаточности, к микрососудистым тромбозам, внезапной остановке сердца). А так же к ишемии мозга и нарушениями его деятельности.

<u>Путь II</u>. При цитокиновом шторме повреждается эндотелий, что ведет к повышению нестабильности бляшек, повышению риска их разрыва и, в итоге, к ССЗ.

<u>Путь III.</u> При инфекции снижается уровень рецептора АПФ2 и повышается уровень Ангиотнзина II, что ведет к развитию атеросклеротических ССЗ

Viswanathan V et al. Bidirectional link between diabetes mellitus and coronavirus disease 2019 leading to cardiovascular disease: A narrative review. World J Diabetes. 2021 Mar 15;12(3):215-237

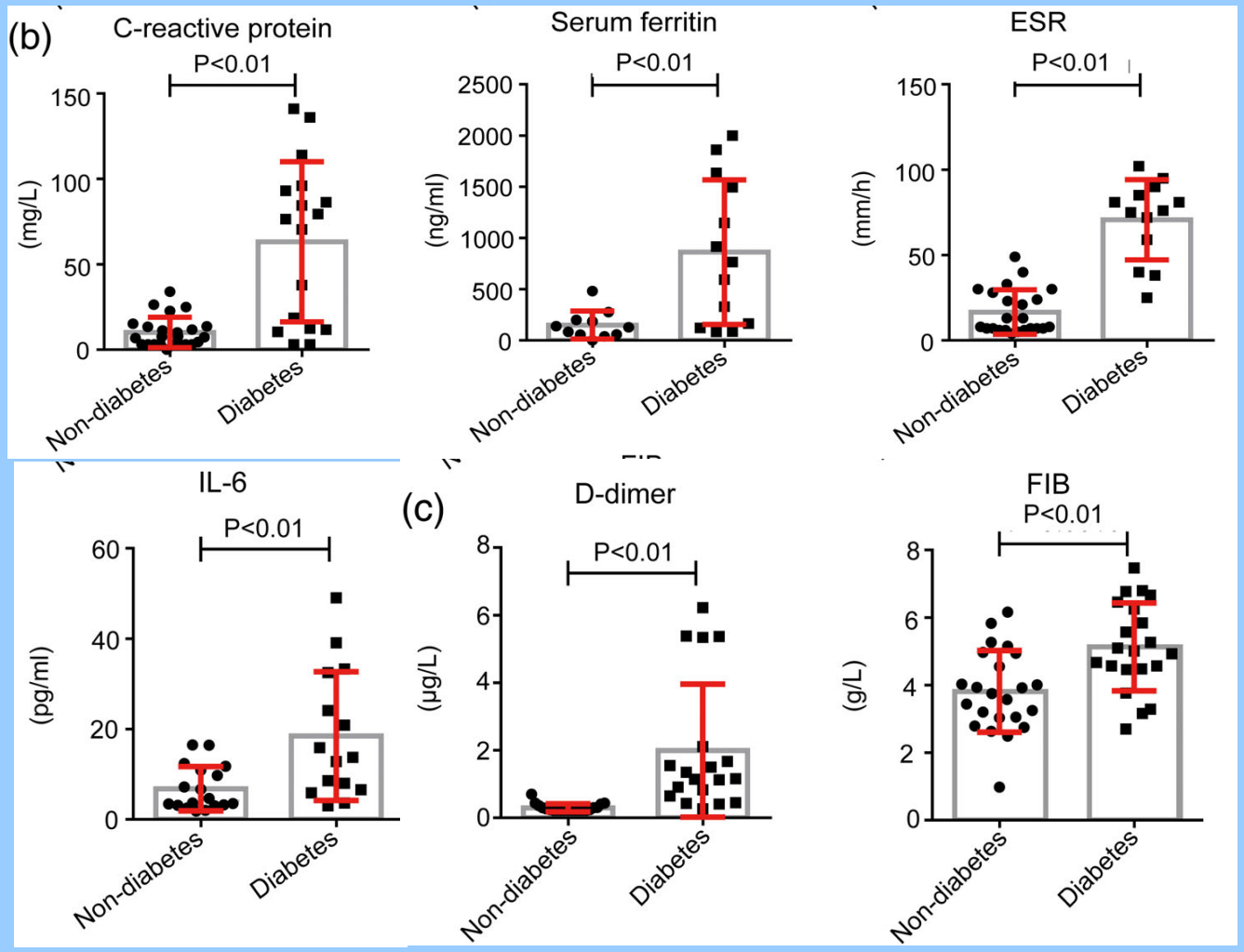
COVID-19-СД: повышение HbA1c коррелирует с повышением биомаркеров воспаления



HbA1c связан с воспалением, гиперкоагуляцией и низкой сатурацией (SaO2)

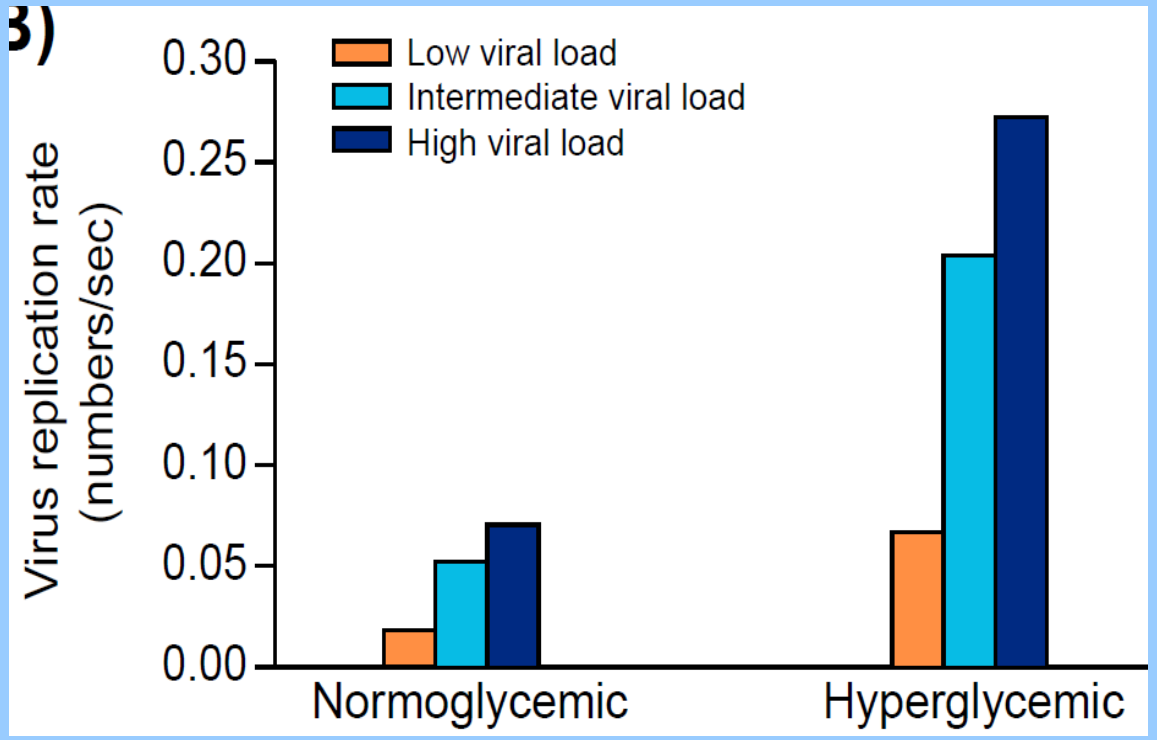
Wang Z et al. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. Diabetes Res Clin Pract. 2020 Jun;164:108214.

COVID-19: СД повышает биомаркеры воспаления



Guo W et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev. 2020 Mar 31:e3319

COVID-19 и СД: гипергликемия повышает скорость продукции вируса



Logette E et al. Elevated Blood Glucose Levels as a Primary Risk Factor for the Severity of COVID-19. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.04.29.21256294; May 1, 2021.

От СД к утяжелению COVID-19

Гипергликемия:

- приводит к гликозилированию рецептора АПФ2 и спайкового белка S-1, что повышает:

- эффективность проникновения вируса в клетки и тяжесть инфекции,

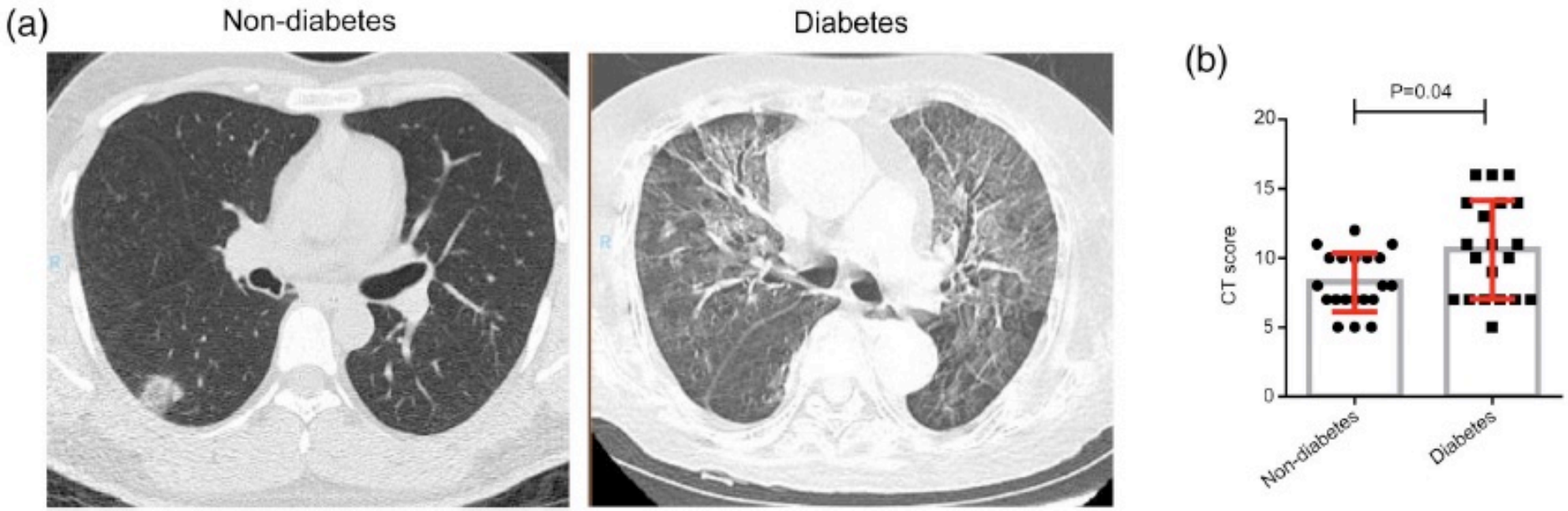
- инактивирует систему врожденного иммунитета, что увеличивает чувствительность клеток к гипервоспалению,

- понижает функции Т-клеток что повышает интенсивность развития COVID-19.

Landstra CP et al. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jun 17

Corrao S et al. Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Mar 31;12:609470

Компьютерная томография: СД увеличивает объем повреждения легочной ткани



Guo W et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev. 2020 Mar 31:e3319

Частота развития СД при COVID-19 и выживаемость

Факторы риска развития СД при COVID-19

Пожилой возраст (в начале пандемии).

В КНР до февраля 2020 г - 50-60 лет,

пик – 65 лет.

В текущей фазе пандемии, в экономически развитых странах (Южная Корея, США, Флорида) – возраст 30-40 лет.

Предшествующая дисгликемия.

Apicella M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Sep;8(9):782-792

COVID-19-СД: основные биомаркеры и риски развития СД

	Нормогликемия	Пред-Диабет	СД
Глюкоза (моль/л)	6,2 ± 1,2	7,4 ± 1,8	12,1 ± 5,8
HbA1c (%)	5,4 ± 0,2	5,9 ± 0.2	8,5± 2,0
СРБ (мг/л)	3,3 (1.1–7,7)	2 ,7 (0,9–9,8)	10,1 (2,5–34,2)
Тяжелый COVID (%)	2,2	2,2	22,1
ОИТ (%)	0,6	1,1	15,0
Смерть (%)	0,1	0,0	2,9

Koh H et al. Diabetes predicts severity of COVID-19 infection in a retrospective cohort: A mediatory role of the inflammatoryмbiomarker C-reactive protein. J Med Virol. 2021;1–10.

COVID-19: частота предшествовавшего СД при поступлении

Диабетогенное действие COVID19: утяжеление предшествовавшего СД и прямое развитие СД (new-onset)

КНР.N=138, поступившие в ОИТ, с предшествовавшим СД – 22.2% против 5.9% без СД.

Li G et al.. Diabetes Mellitus and COVID-19: Associations and Possible Mechanisms. Int J Endocrinol. 2021 Apr 1;2021:7394378

Мексика.N=480. Поступили с гипергликемией – 48,5% , из них 29% с предшествовавшим СД .

Martínez-Murillo C et al. COVID-19 in a country with a very high prevalence of diabetes: The impact of admission hyperglycaemia on mortality. Endocrinol Diabetes Metab. 2021 Jun 14;4(3):e00279

Частота СД у пациентов с COVID-19

Встречаемость СД при COVID-19 – от 5% до 36%.

Зависит от: страны, возраста, тяжести COVID-19, ожирения, гипертензии . США. Смертность при COVID-19 + СД: у не госпитализированных – 6%, у госпитализированных – 24%, в ОИТ - 32%.

Corrao S et al.Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Mar 31;12:609470.

США, n = 5700 пациентов с COVID- 19 . СД – у 33,8%, гипертензия у 56,6%, ожирение у 41,7%.

Мета-анализы: риск СД при тяжелом COVID-19 в 2 - 4 раза выше, чем при не тяжелом.

*L*andstra CP et al. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jun 17

Частота СД у пациентов с COVID-19 в разных странах

Италия. N = 27955 умерших от COVID-19, частота СД - 31,1%.

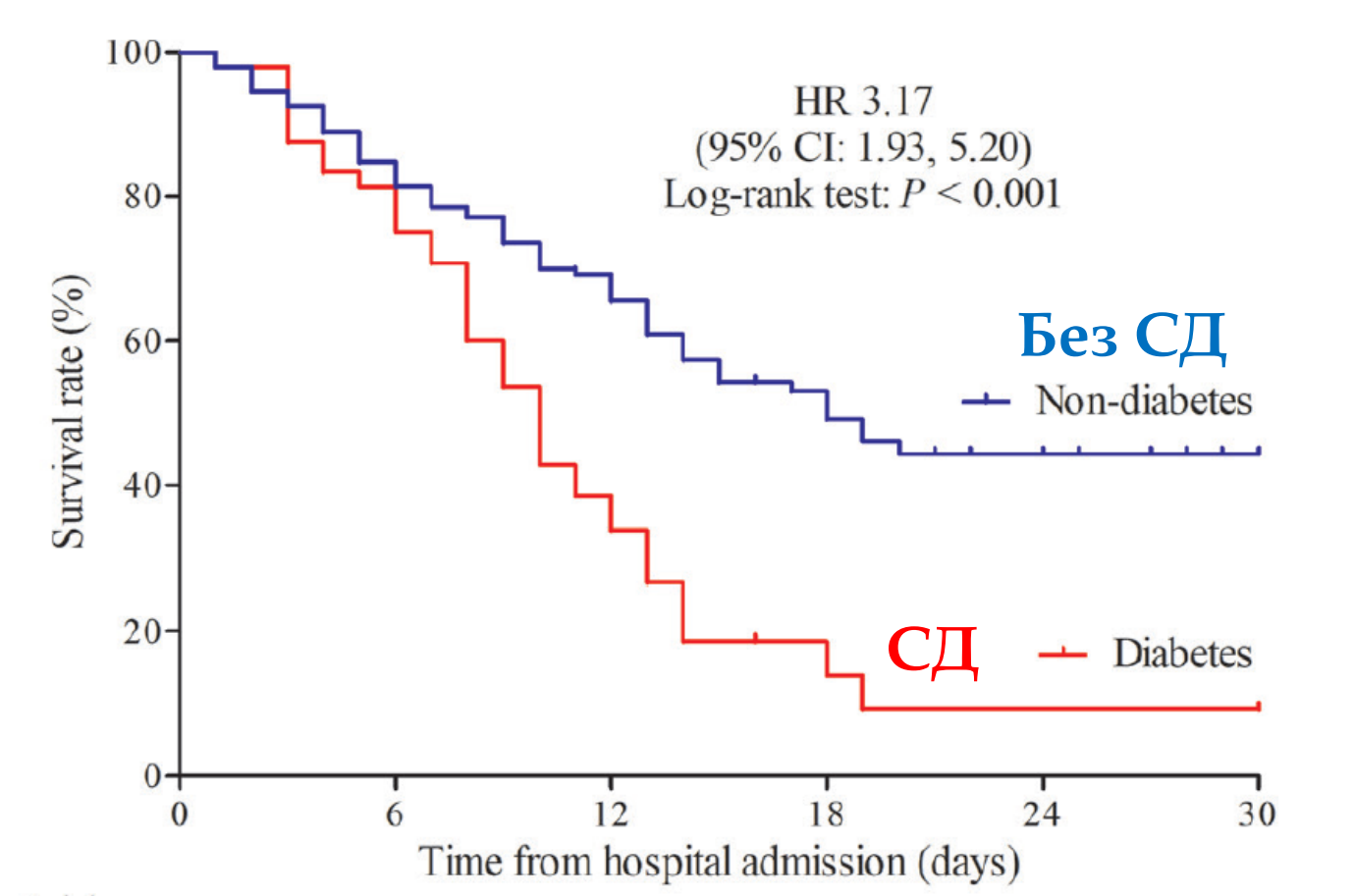
Англия. N = 23 804 умерших от COVID-19, частота , СД1 – 1,5% , СД 2 типа - 32%.

Франция. N = 1317 умерших от COVID-19, частота СД 1 типа - 23 3%, СД 2 типа - 88,5%

Apicella M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Sep;8(9):782-792.

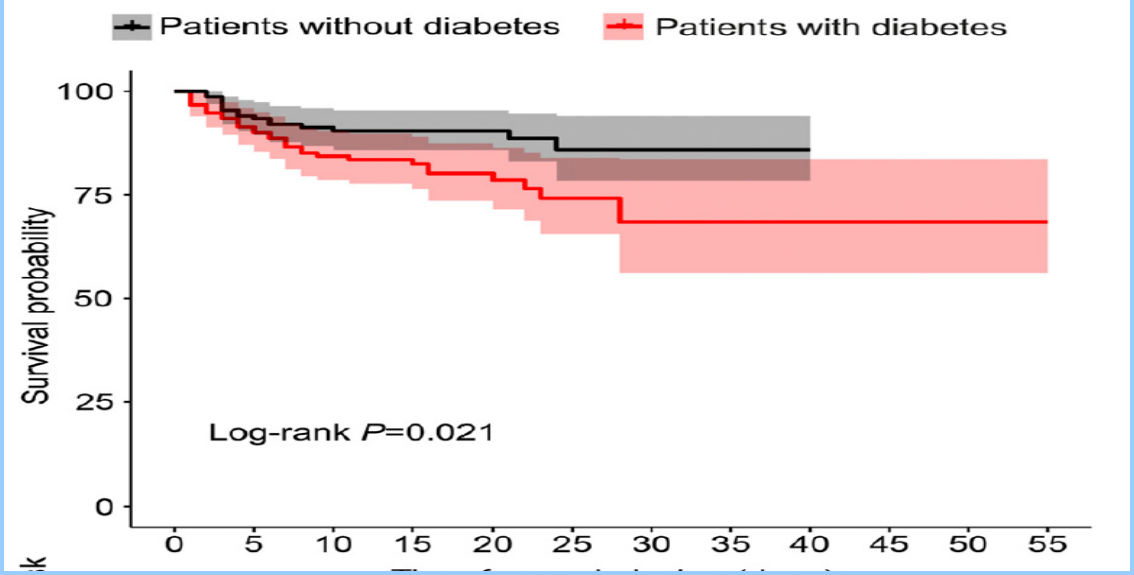
COVID-19: СД снижает выживаемость

Выживаемость, %



Yan Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes *BMJ Open Diab Res Care* 2020;8:e001343.

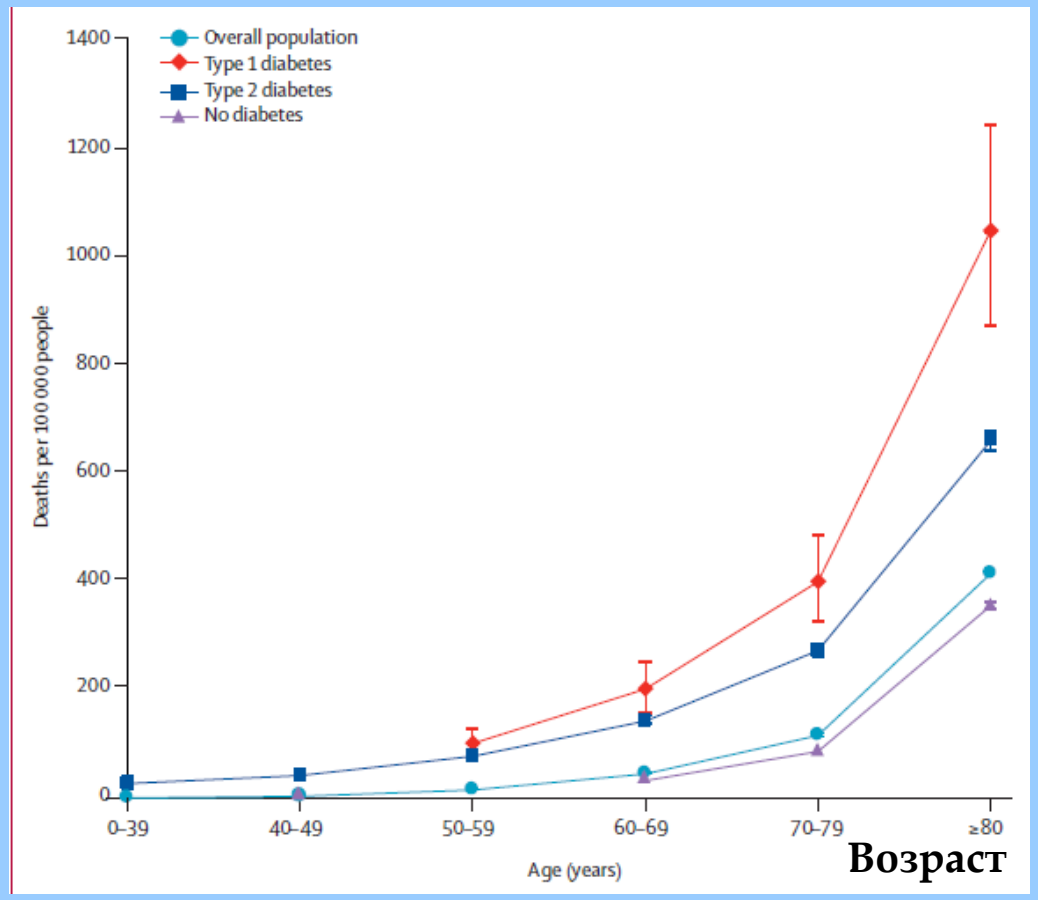
COVID-19 и СД: коморбидность и выживаемость



КНР. N = 306	COVID-19 + СД	COVID-19 без СД
Выжившие.		
Гипертензия	56,9%	28,8%
ССЗ –	20,9%	11,1%
Не выжившие		
Гипертензия	83,9%	37,5%
ССЗ	45,2%	18,8%

Sun Y et al. Independent and combined effects of hypertension and diabetes on clinical outcomes in patients with COVID-19: A retrospective cohort study of Huoshen Mountain Hospital and Guanggu Fangcang Shelter Hospital. J Clin Hypertens (Greenwich). 2021 Feb;23(2):218-231.

COVID-19: смертность при СД1 и СД2

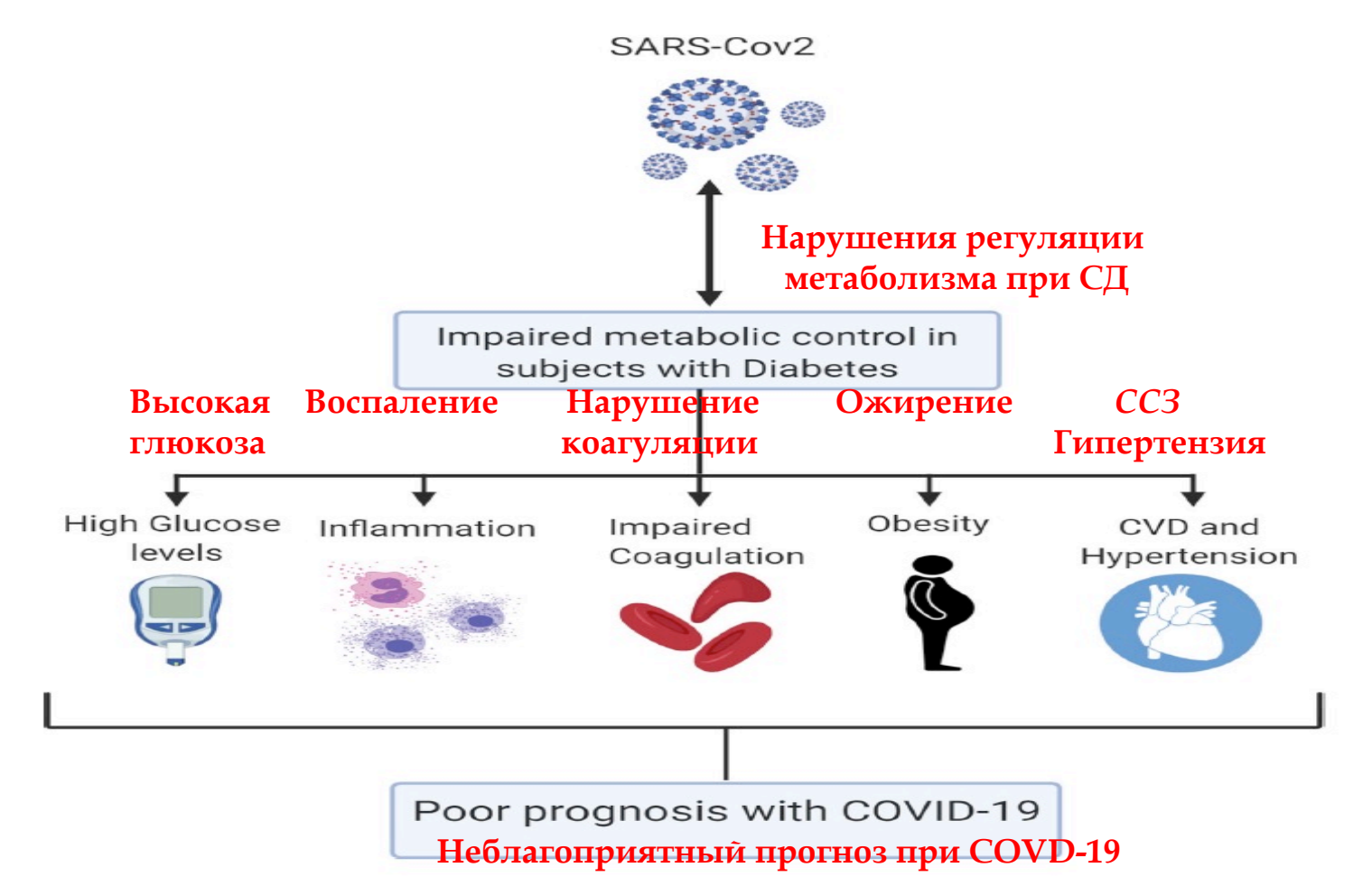


СД1

СД2

Barron E et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Oct;8(10):813-822. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2

COVID-19: осложнения, связанные с СД



Abu-Farha M et al. Impact of Diabetes in Patients Diagnosed With COVID-19 . Front Immunol. 2020 Dec 1;11:576818

COVID-19: СД повышает частоту и тяжесть коморбидности

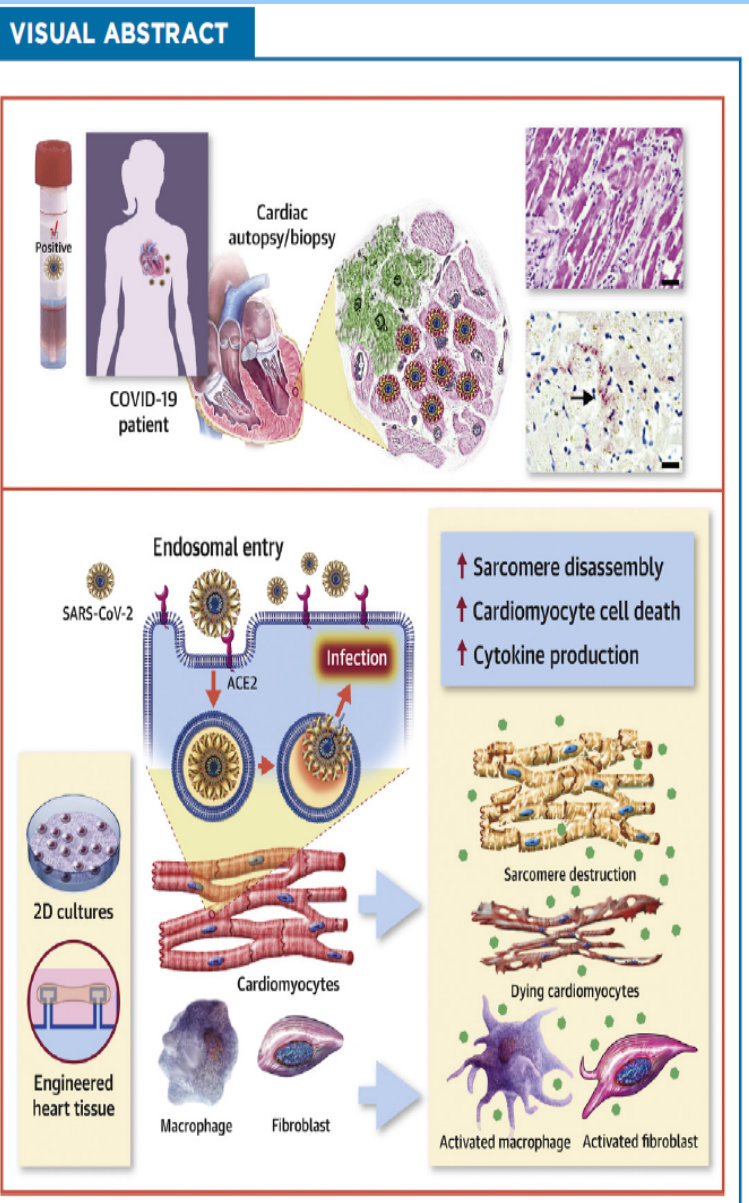
	COVID-19 + СД	COVID-19 без СД
Гипертензия	56,9%	28,8
ССЗ	20,9,	11,1
Цереброваскулярные З аболевания	7,8%	1,3

	Не выжившие	Выжившие
Гипертензия	83,9%	50,0%
ССЗ	45,2%	14,8%
Цереброваскулярные заболевания	12,1%	5,7%
Хронич. пульмонарные заболевания	12,9%	3,3%
Хронич. заболевания почек	6,5%	3,3%.

Apicella M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Sep;8(9):782-792

COVID-19: СД повышает частоту развития сердечно-сосудистых осложнений

Sars-Cov-2 инфицирует клетки сердца и вызывает в них цитокиновый шторм



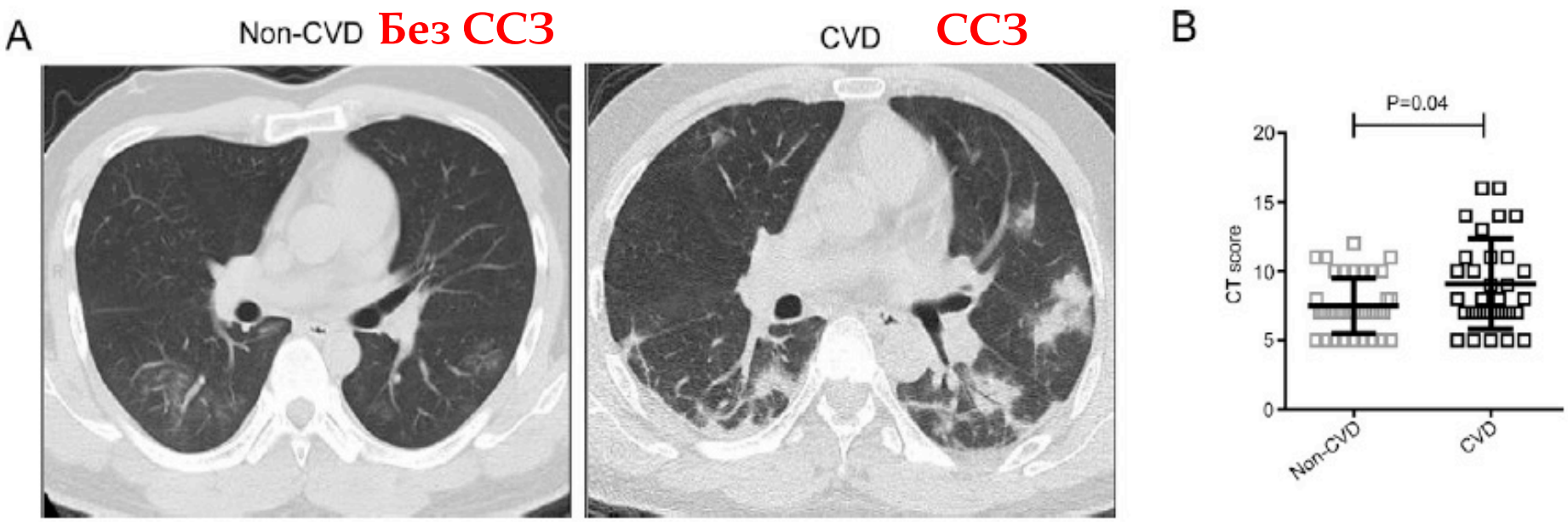
HIGHLIGHTS

- SARS-CoV-2 directly infects cardiomyocytes in patients with COVID-19 myocarditis and does not infect cardiac macrophages, fibroblasts, or endothelial cells.
- COVID-19 myocarditis is characterized by a myeloid-rich inflammatory infiltrate.
- SARS-CoV-2 infects cardiomyocytes through an ACE2 and endosomal cysteine protease dependent pathway.
- Infection of hPSC-derived cardiomyocytes and engineered heart tissues show that cytokine production, sarcomere disassembly, and cell death were a direct consequence of cardiomyocyte infection.
- SARS-CoV-2 reduces cardiomyocyte contractility through sarcomere breakdown and cardiomyocyte cell death.

Bailey AL et al. SARS-CoV-2 Infects Human Engineered Heart Tissues and Models COVID-19 Myocarditis. bioRxiv 2020 Nov 5:

Кардиальные осложнения OVID-19: прямое инфицирование миокарда и развитие в нем вируса или системное воспаление и /или тромбоз. Показано, что COVID-19 инфицирует кардиомиоциты, вызывает в них цитокиновый щторм, диссоциацию саркомеров, снижение сократимости и смерть кардиомицитов

COVID-19: компьютерная томография - ССЗ повышает объем поражения легочной ткани



Li M et al. Cardiovascular disease potentially contributes to the progression and poor prognosis of COVID-19. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020;30:1061–7.

COVID-19 и СД: сердечно сосудистые осложнения

N=142	Без СД (%)	СД (%)
Острый миокардит	15,5	36,6
ОИМ	1,4	9,9
Фибрилляция предсердий	1,4	12,7
Комбиниро-ванныые конечные точки	40,6	73,2

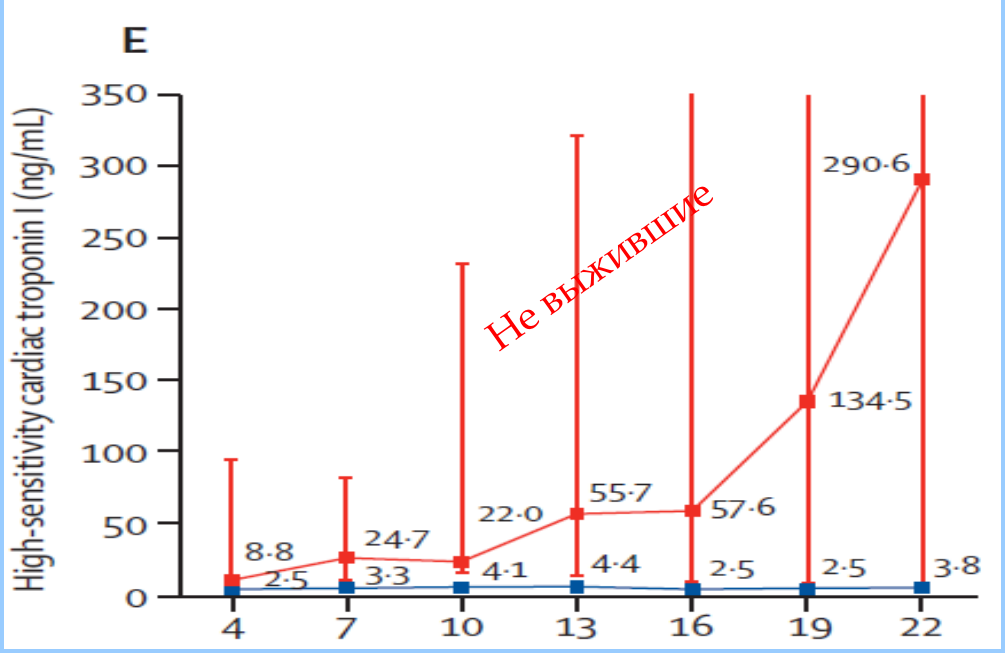
- 80% of our study population were African Americans

Abe T,et al. Cardiovascular complications in COVID-19 patients with or without diabetes mellitus. Endocrinol Diabetes Metab. 2020 Dec 25;4(2):e00218

Диагностическое значение динамики высокочувствительных тропонинов при COVID-19

Интервалы серийных измерений (дельта) 3 суток

ВЧ Тн, нг/л

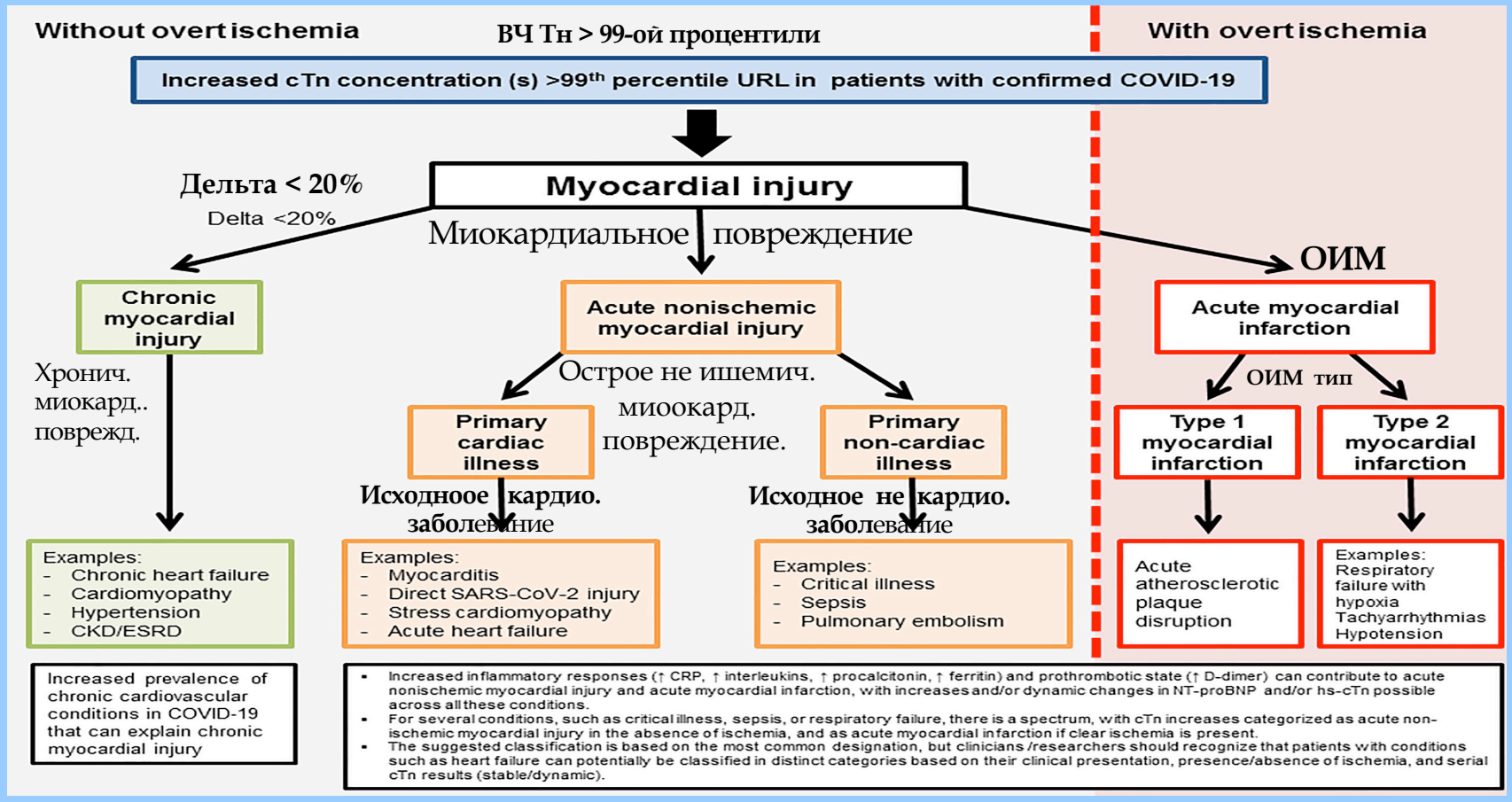


Дни

Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020, 28;395(10229):1054-1062.

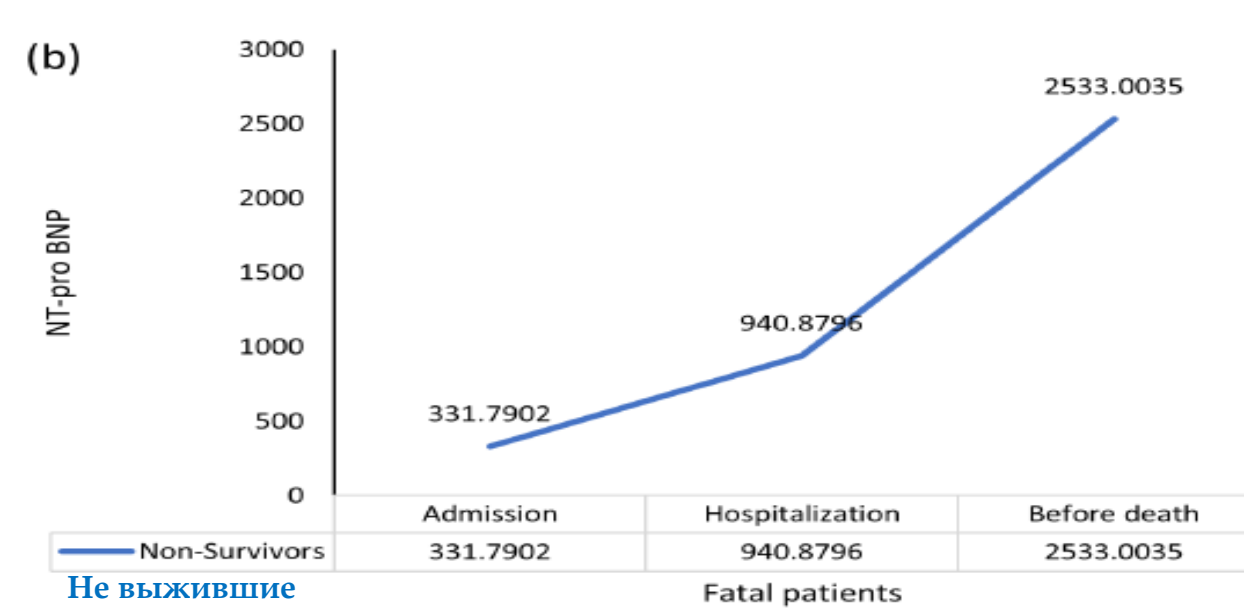
COVD-19: алгоритм ВЧ Тн измерений

Без ишемии **COVID-19: Алгоритм ВЧ Тн измерений** **С ишемией**



Sandoval Y et al. Cardiac Troponin for the Diagnosis and Risk-Stratification of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week, *JACC* (2020),

Динамика NT-proBNPпри развитии COVID-19

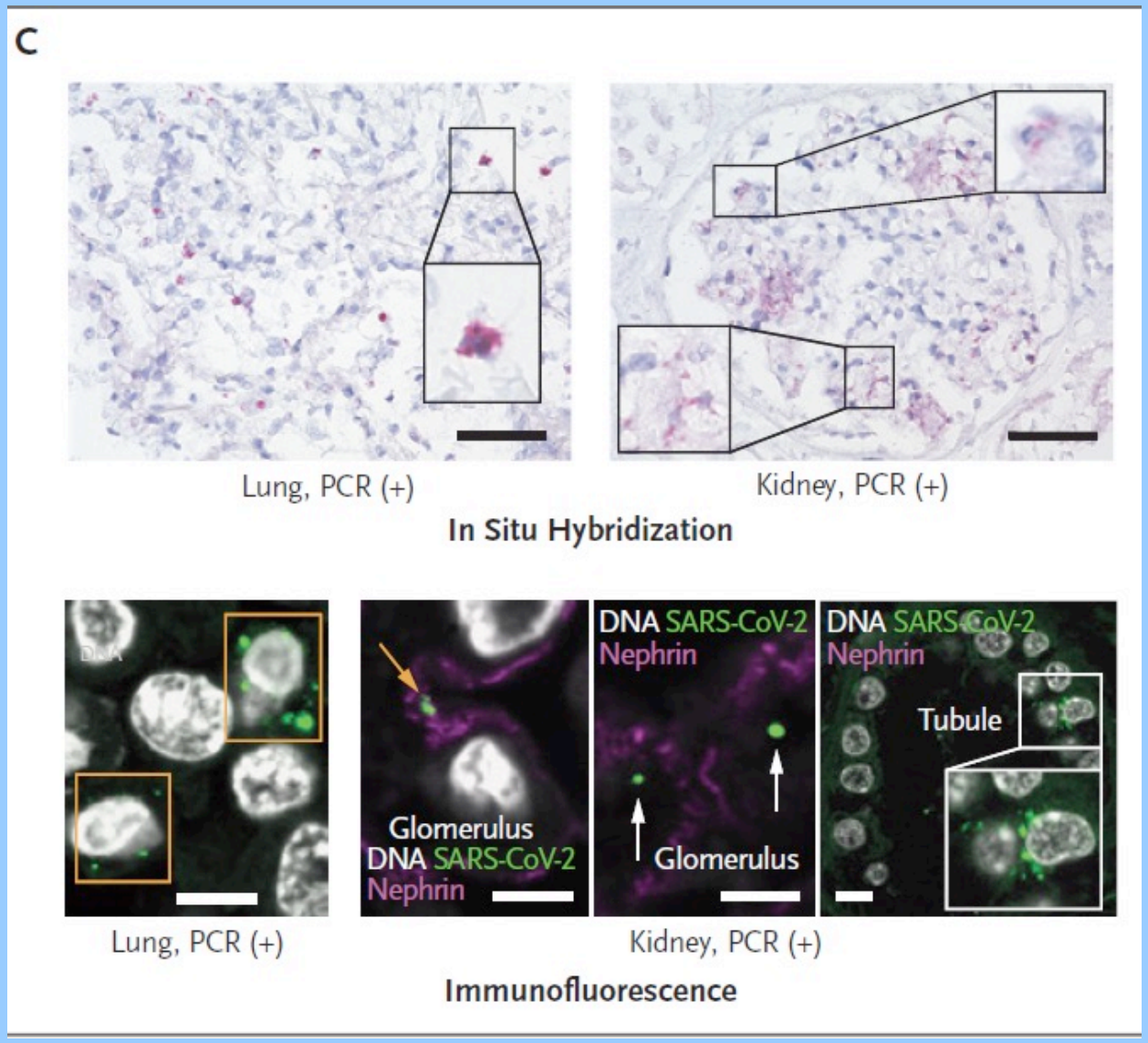


Поступление Госпитализация Перед смертью

J.-W. Li et al., The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. Progress in Cardiovascular Diseases 2020, Apr.

COVID-19: СД повышает частоту развития ренальных осложнений

Sars-Cov-2 инфицирует почки

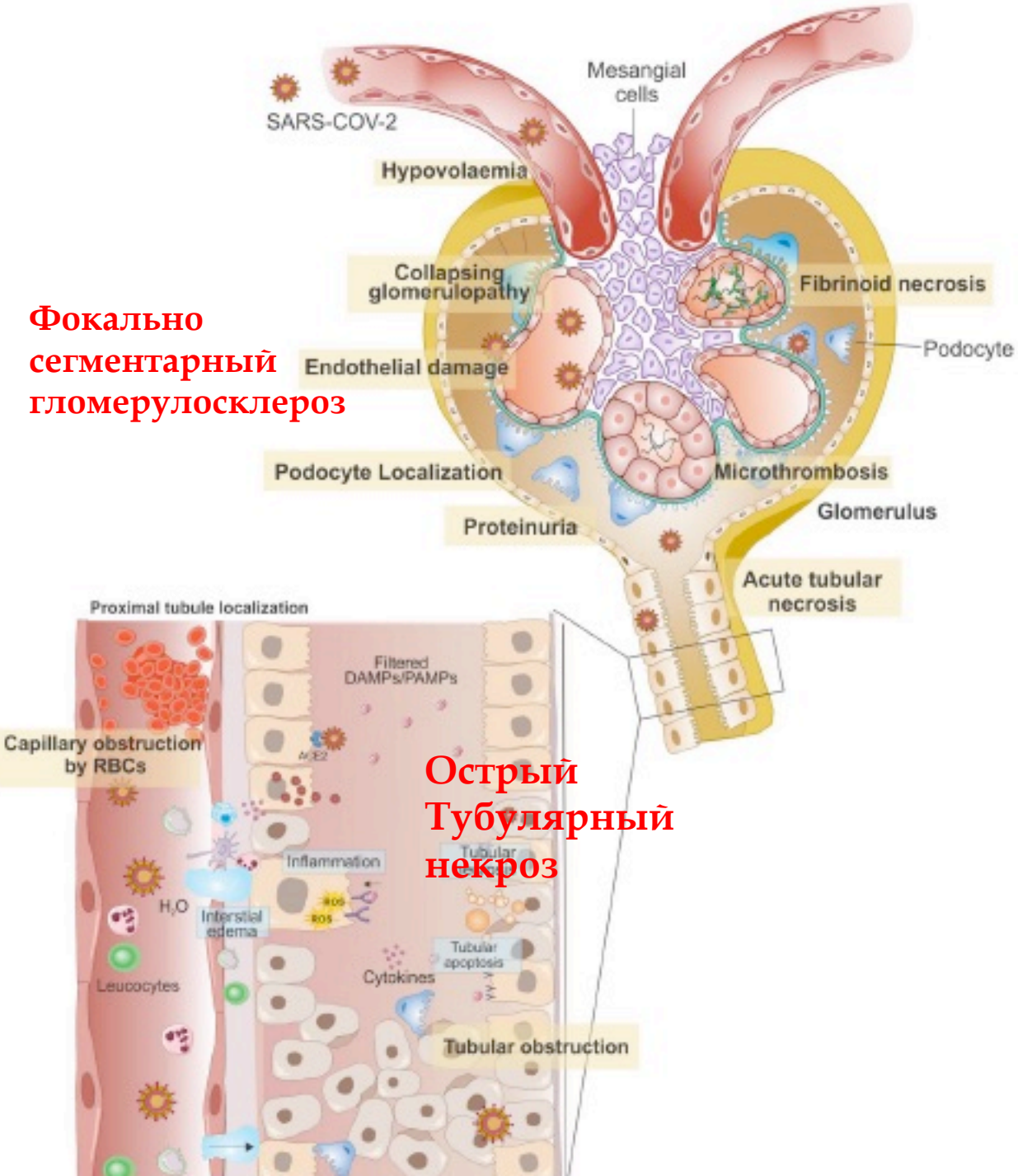


Синтез РНК COVID-19

Синтез Белков COVID-19

Puelles VG, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-
N Engl J Med. 2020 Aug 6;383(6):590-592.

COVID-19: наиболее частые ренальные осложнения: острый тубулярный некроз и фокально-сегментарный гломеруло-склероз



Ahmadian E et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. Rev Med Virol. 2020 Oct 6:e2176.

COVID-19: частота ренальных осложнений при СД и риски утяжеления инфекции

Частота ренальных осложнений:

COVID-19 и СД 1 типа 20-25%

COVID-19 и СД 2 типа ~ 40%

Диабетическая болезнь почек (ДБП) – у 30-40%

При COVID-19- и СД и ДБП

по сравнению с COVID-19-с СД и без СД:

Риск развития пневмонии – повышен в 2 раза,

Риск необходимости интубации – повышен в 2 раза,

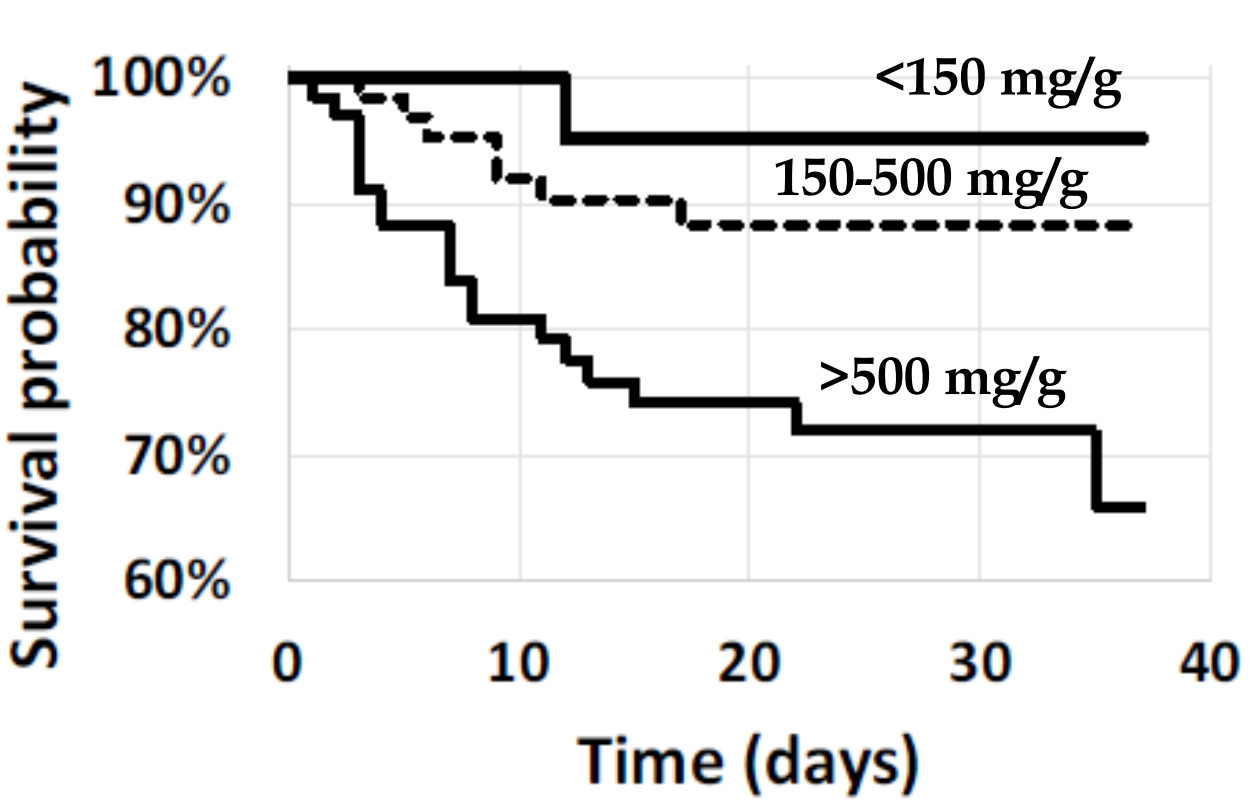
Риск перевода в ОИТ повышен на 52,6%

Риск смерти повышен на 27,14%

Landstra CP et al. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jun 17

León-Abarca JA et al. The impact of COVID-19 in diabetic kidney disease and chronic kidney disease: A population-based study medRxiv preprint doi: tps://doi.org/10.1101/2020.09.12.20193235

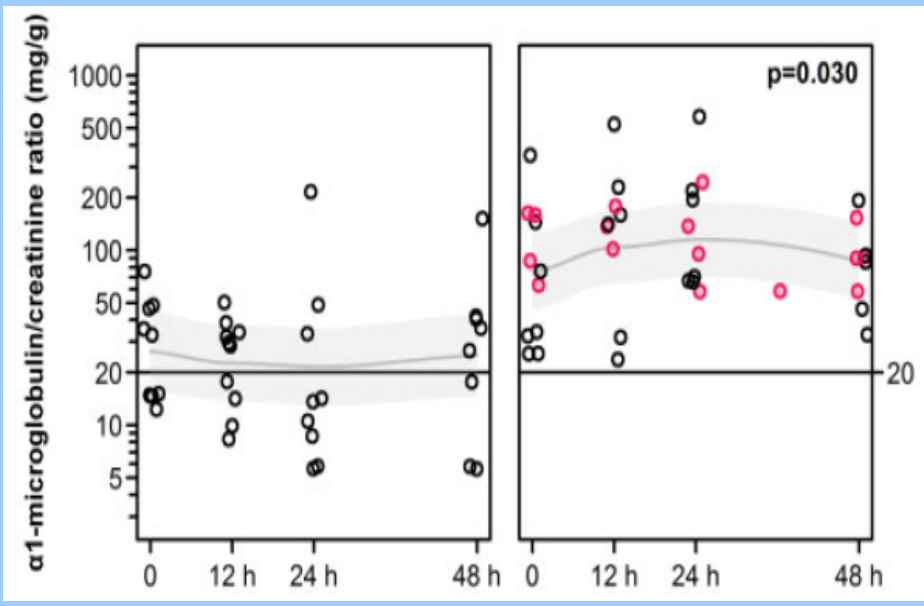
COVID-19: тяжесть протеинурии и выживаемость



Huart J et al. Proteinuria in COVID-19: prevalence, characterization and prognostic role. J Nephrol. 2021 Apr;34(2):355-364.

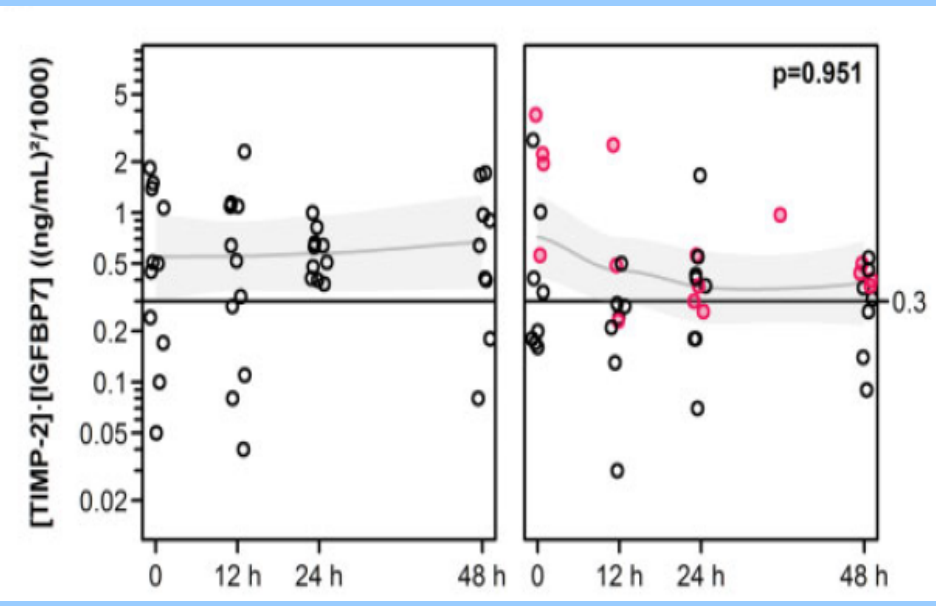
COVID-19: биомаркеры –тубулярной дисфункции, измерение в моче

Без ОПП ОПП



a1-microglobulin

без ОПП ОПП



tissue inhibitor of metalloproteinases-2

Husain-Syed F, et al. Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease-2019. Nephrol Dial Transplant. 2020 Jul 1;35(7):1271-1274

COVID-19: ренальные осложнения

Вирус SARS-CoV-2 инфицирует почки
и вызывает в них
гломерулярные и тубулярные повреждения:
Фокально сегментарный гломерулосклероз
и Острый тубулярный некроз.
Для диагностики этих повреждений необходимы биомаркеры гломерулярной (измерение в крови)
и тубулярной дисфункции
(измерение в моче)

Цистатин С

В крови (s - serum, p - plasma)

Маркер гломерулярной дисфункции

Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже фильтруется в почках, тем выше уровень в крови

При развитии ОПП начинает повышаться за 24-48 ч до клинической манифестации согласно креатинину

Однократное измерение позволяет рассчитывать значения СКФ

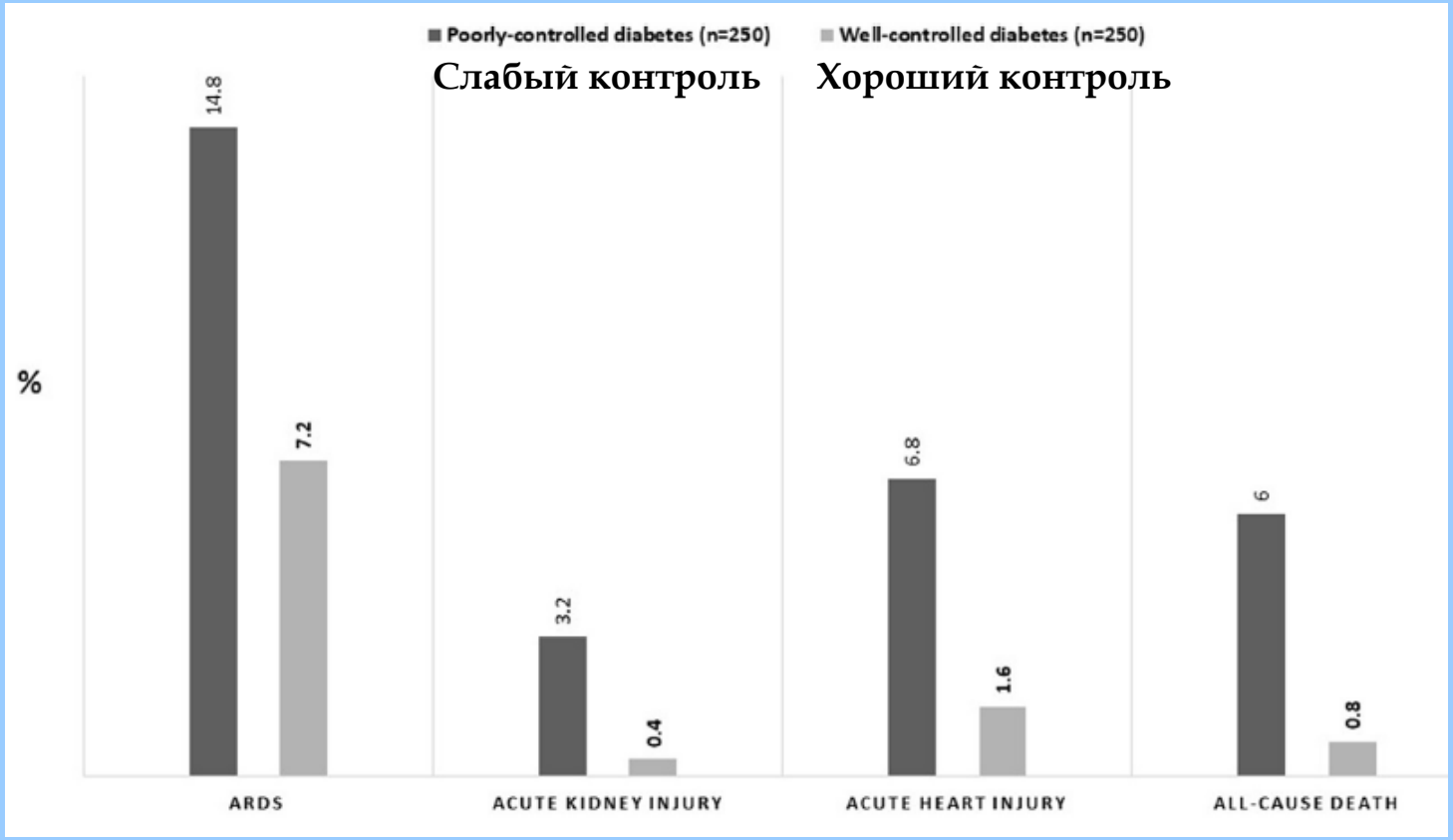
В моче (u - urinary)

Маркер тубулярной дисфункции

При нарушении реабсорбции в проксимальных канальцах секретируется в мочу

Уровни в плазме и в моче практически не зависят:
- от мышечной массы,
- возраста,
- пола

COVID-19-СД: контроль гликемии снижает риски развития осложнений



ОРДС ОПП ОИМ Общая смертность

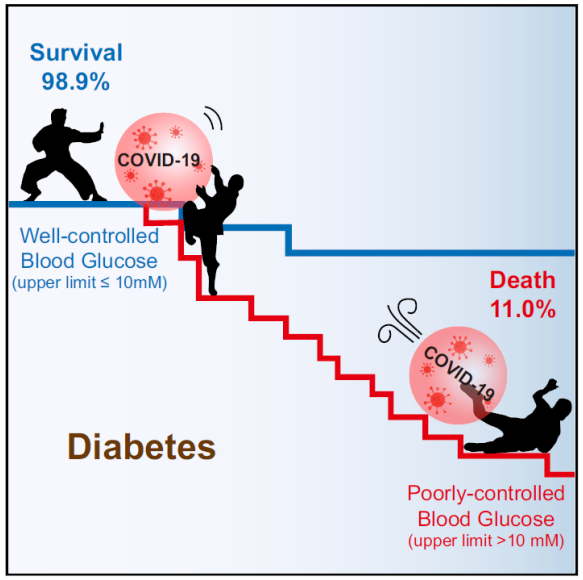
Singh AK et al. Does poor glucose control increase the severity and mortality in patients with diabetes and COVID-19? Diabetes Metab Syndr. 2020 Sep-Oct;14(5):725-727.

COVID-19 и СД: диагностическое и прогностическое значение показателей гипергликемии

Cell Metabolism
Clinical and Translational Report

Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes

Graphical Abstract



Authors

Lihua Zhu, Zhi-Gang She, Xu Cheng, ..., Jiao Guo, Bing-Hong Zhang, Hongliang Li

Correspondence

hxd19681031@whu.edu.cn (X.H.), guoj@gdpu.edu.cn (J.G.), rm001985@whu.edu.cn (B.-H.Z.), lihl@whu.edu.cn (H.L.)

In Brief

Type 2 diabetes (T2D) correlates with a worse outcome for COVID-19. Here, Zhu et al. show that among ~7,300 cases of COVID-19, T2D is associated with a higher death rate, but diabetics with better controlled blood glucose die at a lower rate than diabetics with poorly controlled blood glucose.

Highlights

- A cohort of 7,337 COVID-19 patients with or without diabetes was retrospectively studied
- Diabetes status increased the need for medical interventions during COVID-19
- Diabetes status increased the mortality risk of patients with COVID-19
- Well-controlled blood glucose correlated with improved outcomes in infected patients

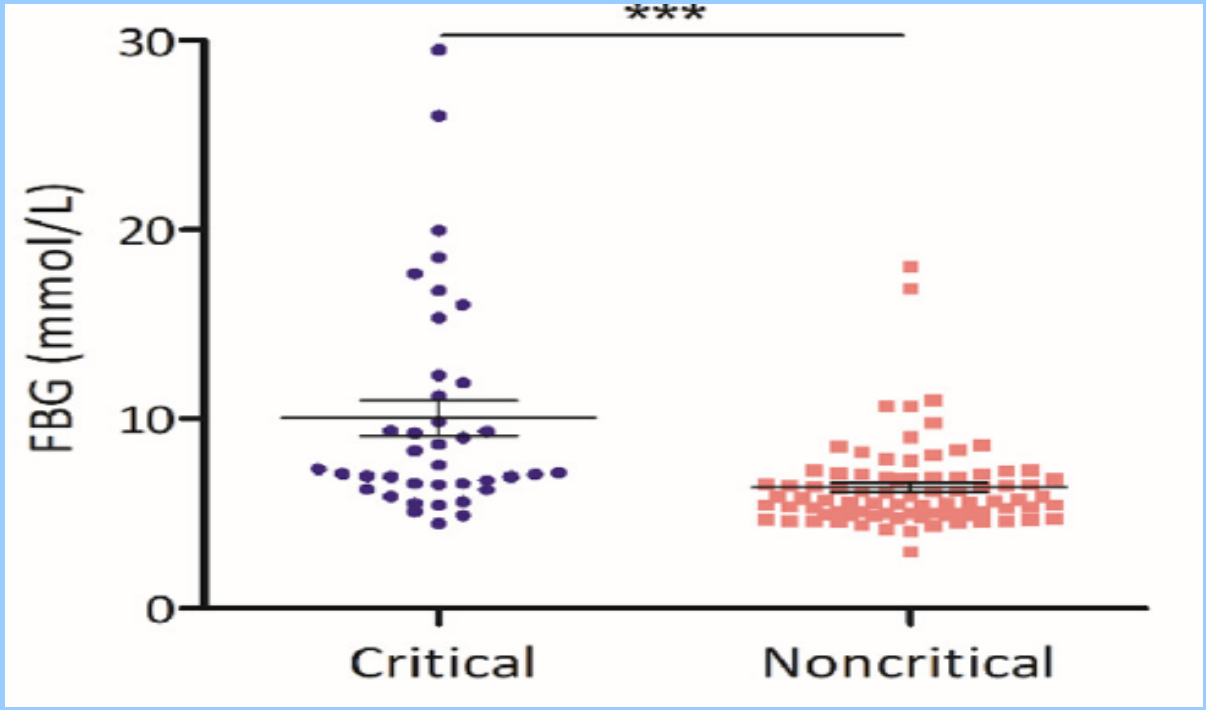
Zhu et al., 2020, Cell Metabolism *31*, 1068–1077
June 2, 2020 © 2020 Elsevier Inc.
https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021

CellPress

Zhu L 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.

COVID-19: высокий уровень глюкозы при поступлении - предиктор развития критического состояния

Глюкоза препрандиальная

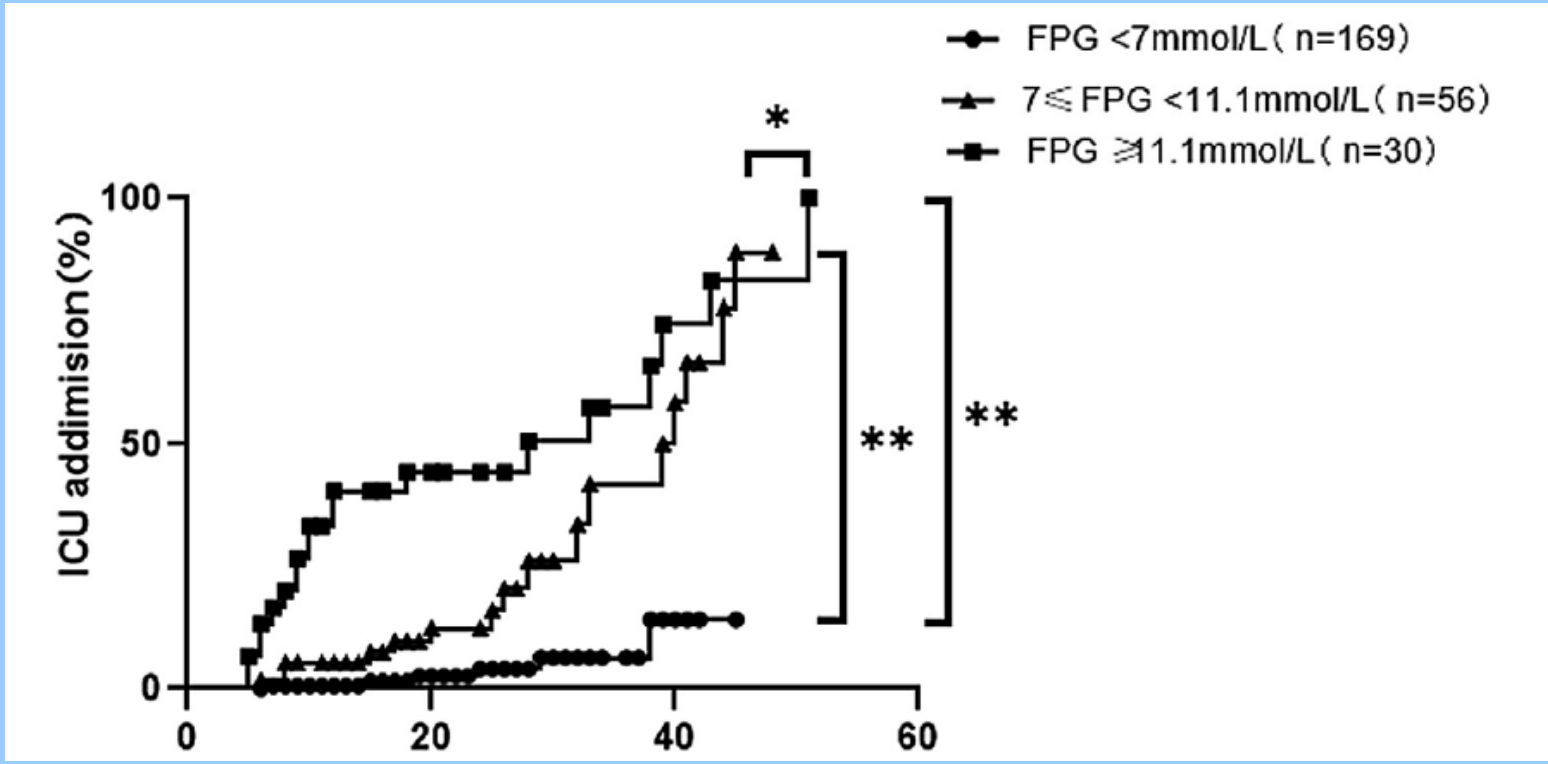


КНР. N=123. Критическое состояние: ОИТ, ИВЛ, септический шок, у - 31,7% пациентов.

Liu Q et al. Fasting blood glucose predicts the occurrence of critical illness in COVID-19 patients: A multicenter retrospective cohort study. J Infect. 2020 Sep;81(320-:e20-e23.e23.

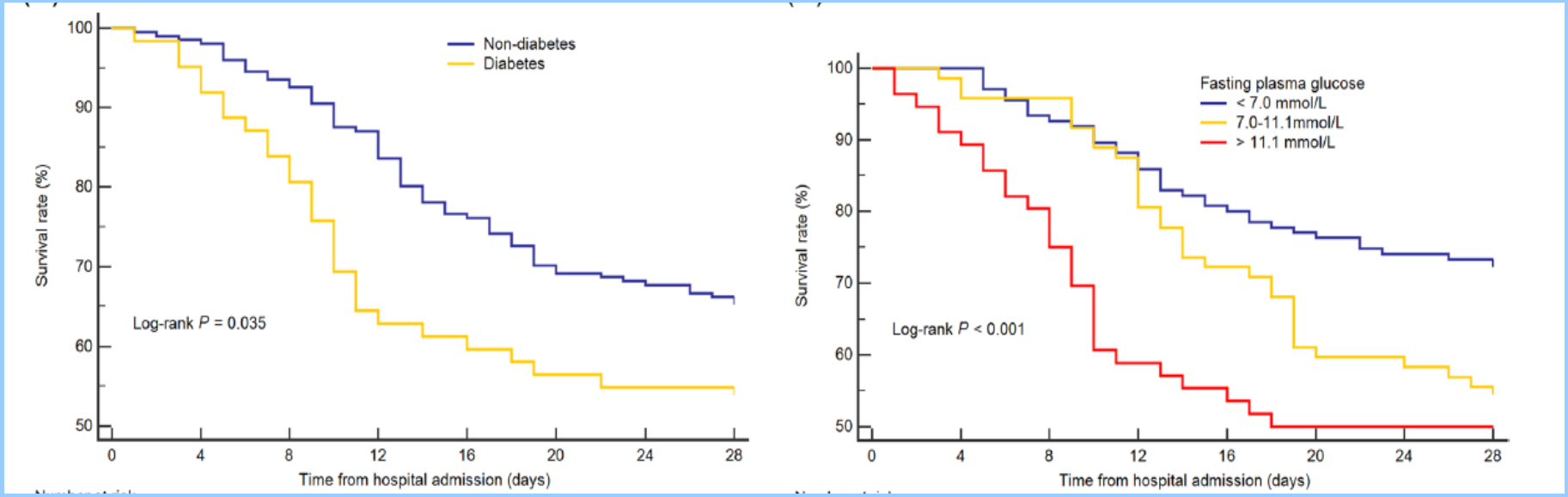
COVID-19: связь риска поступления в ОИТ с повышенными уровнями глюкозы

Поступление в ОИТ, %



Liu SP et al. Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19. Diabetes Res Clin Pract. 2020 Sep;167:108338

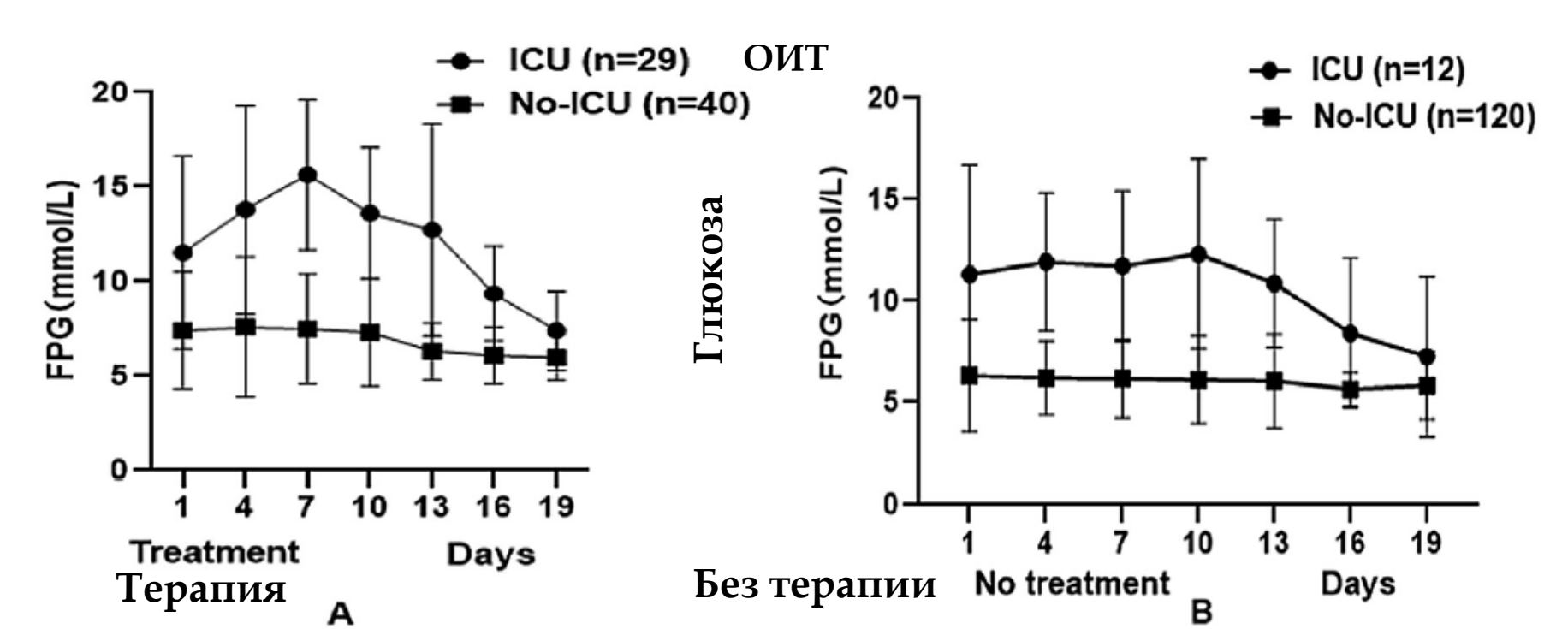
COVID-19 и СД: уровни глюкозы при поступлении - предиктор выживаемости



КНР. N=263.

Chang MC et al. Fasting Plasma Glucose Level Independently Predicts the Mortality of Patients with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Multicenter, Retrospective Cohort Study. Endocrinol Metab (Seoul). 2020 Sep;35(3):595-601.

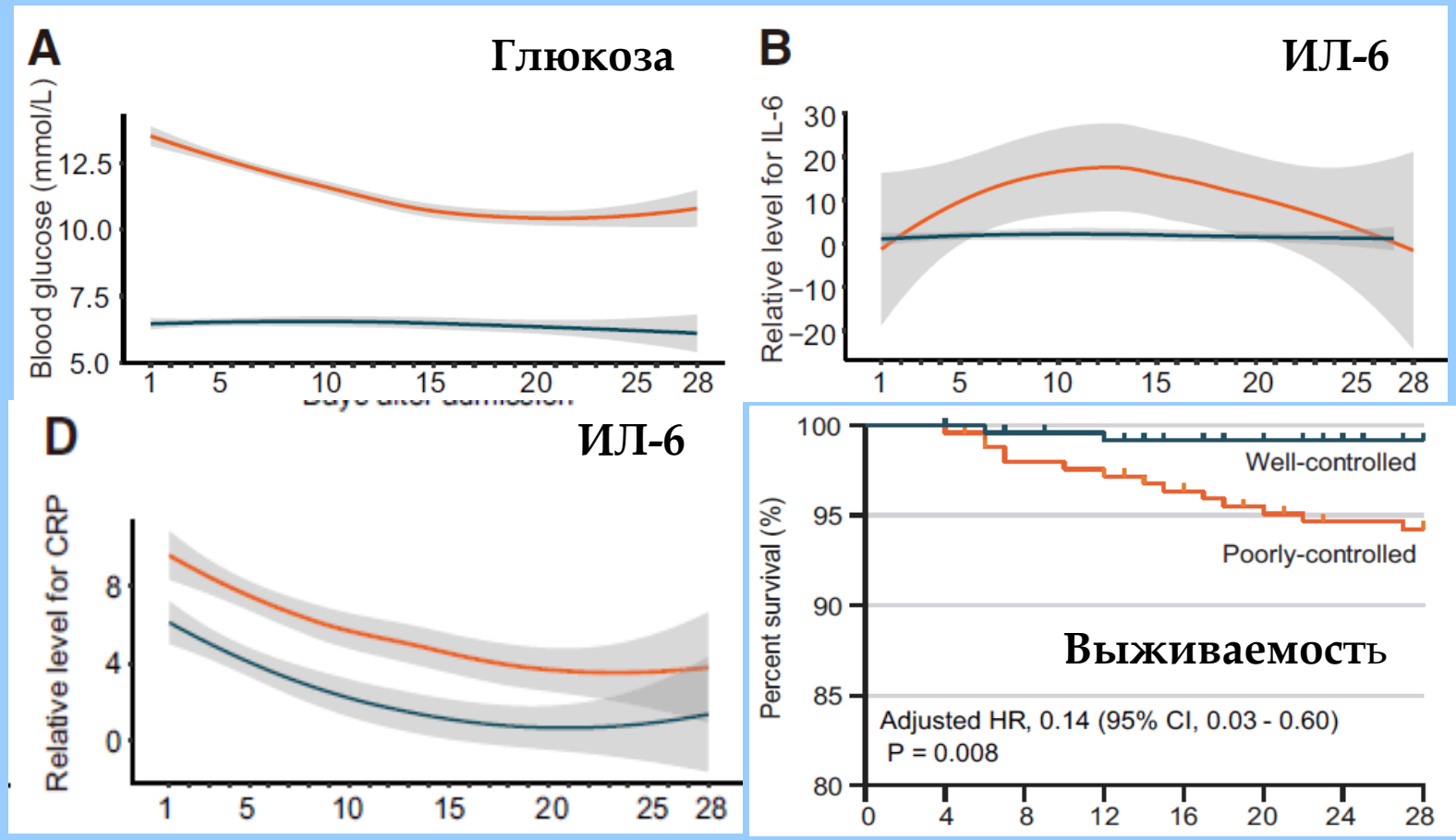
COVID-19 и СД: мониторинг эффективности терапии с помощью кортикостероида
(преднизолон или метил преднизолон).



Liu SP et al. Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19. Diabetes Res Clin Pract. 2020 Sep;167:108338

COVID-19 и СД2: хороший и слабый контроль уровней глюкозы

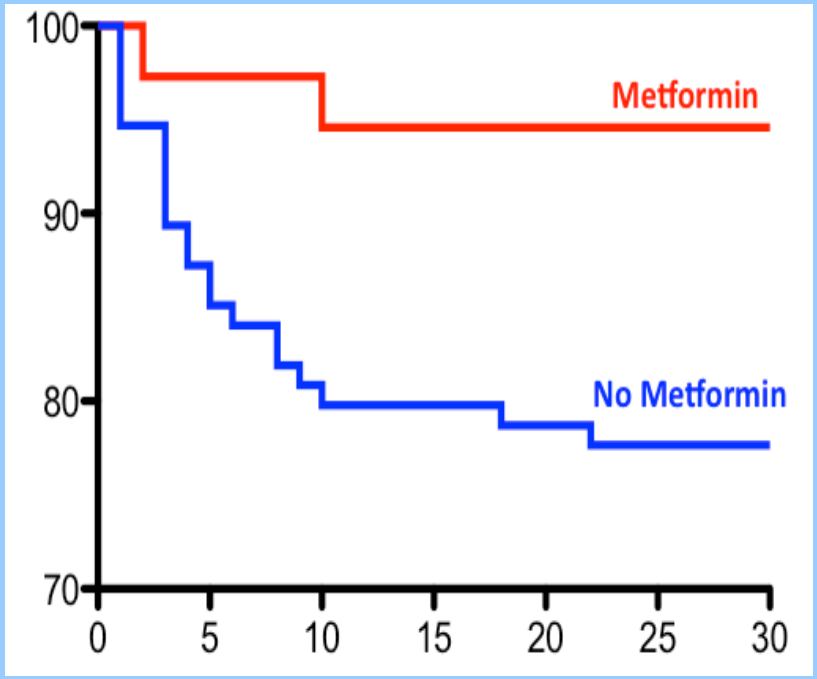
КНР. N= 952 пациентов с предсуществовавшим СД2.
Контроль гликемии (ммоль/л) хороший 3,9 – 10, слабый > 10.

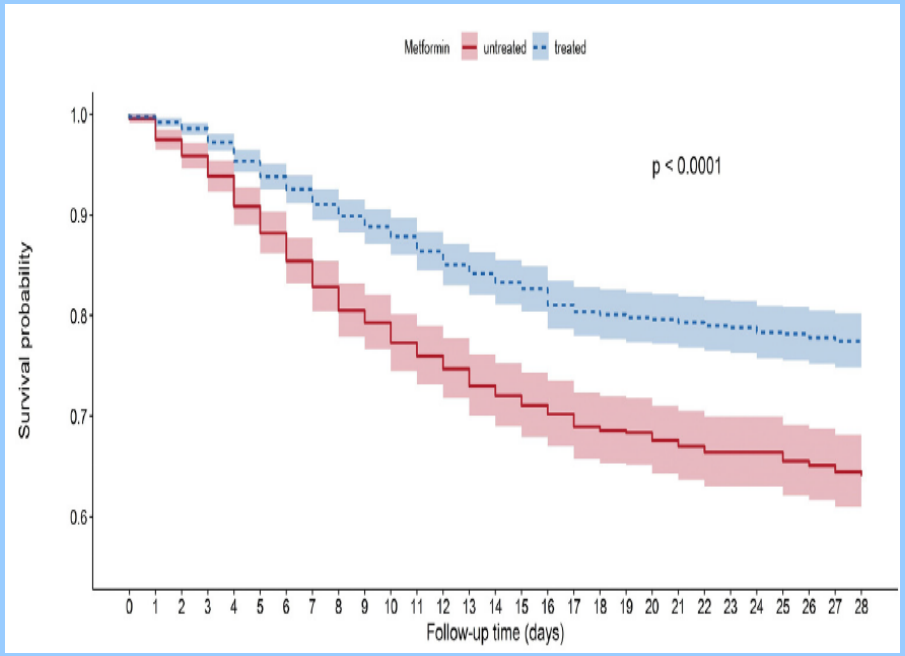


Zhu L et al. , Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. Cell Metab. 2020 Jun 2;31(6):1068-1077.e3

COVID-19: динамика выживаемости при терпи меформином

N=131 **Поступили с СД2** **N=1496**





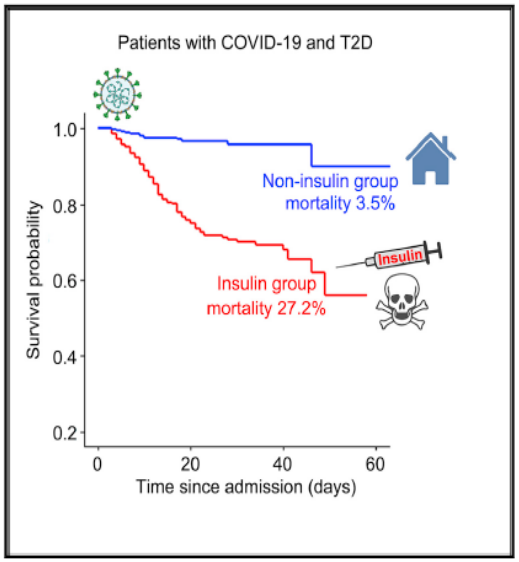
Li J et al. Metformin Use in Diabetes Prior to Hospitalization: Effects on Mortality in Covid-19. Endocr Pract. 2020 Oct;26(10):1166

Lalau JD, et al. Metformin use is associated with a reduced risk of mortality in patients with diabetes hospitalised for COVID-19. Diabetes Metab. 2020 Dec 10;47(5):101216

Cell Metabolism Clinical and Translational Report

Insulin Treatment Is Associated with Increased Mortality in Patients with COVID-19 and Type 2 Diabetes

Graphical Abstract



Authors

Bo Yu, Chenze Li, Yang Sun, Dao Wen Wang

Correspondence

dwwang@tjh.tjmu.edu.cn

In Brief

Type 2 diabetes (T2D) is associated with poor outcome for patients with COVID-19. Here, Yu et al. demonstrated that among 689 patients with T2D from a cohort of 3,305 hospitalized COVID-19 cases, insulin treatment was associated with a significant increase in death rate in patients with COVID-19 and T2D.

Highlights

- 689 patients with COVID-19 and T2D were retrospectively analyzed
- Insulin treatment associated with increased mortality risk with COVID-19
- Insulin was associated with higher mortality compared to other anti-diabetics
- Insulin treatment should be used with caution for patients with COVID-19 and T2D

Yu et al., 2021, Cell Metabolism 33, 65–77
January 5, 2021 © 2020 Elsevier Inc.
https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.014

CellPress

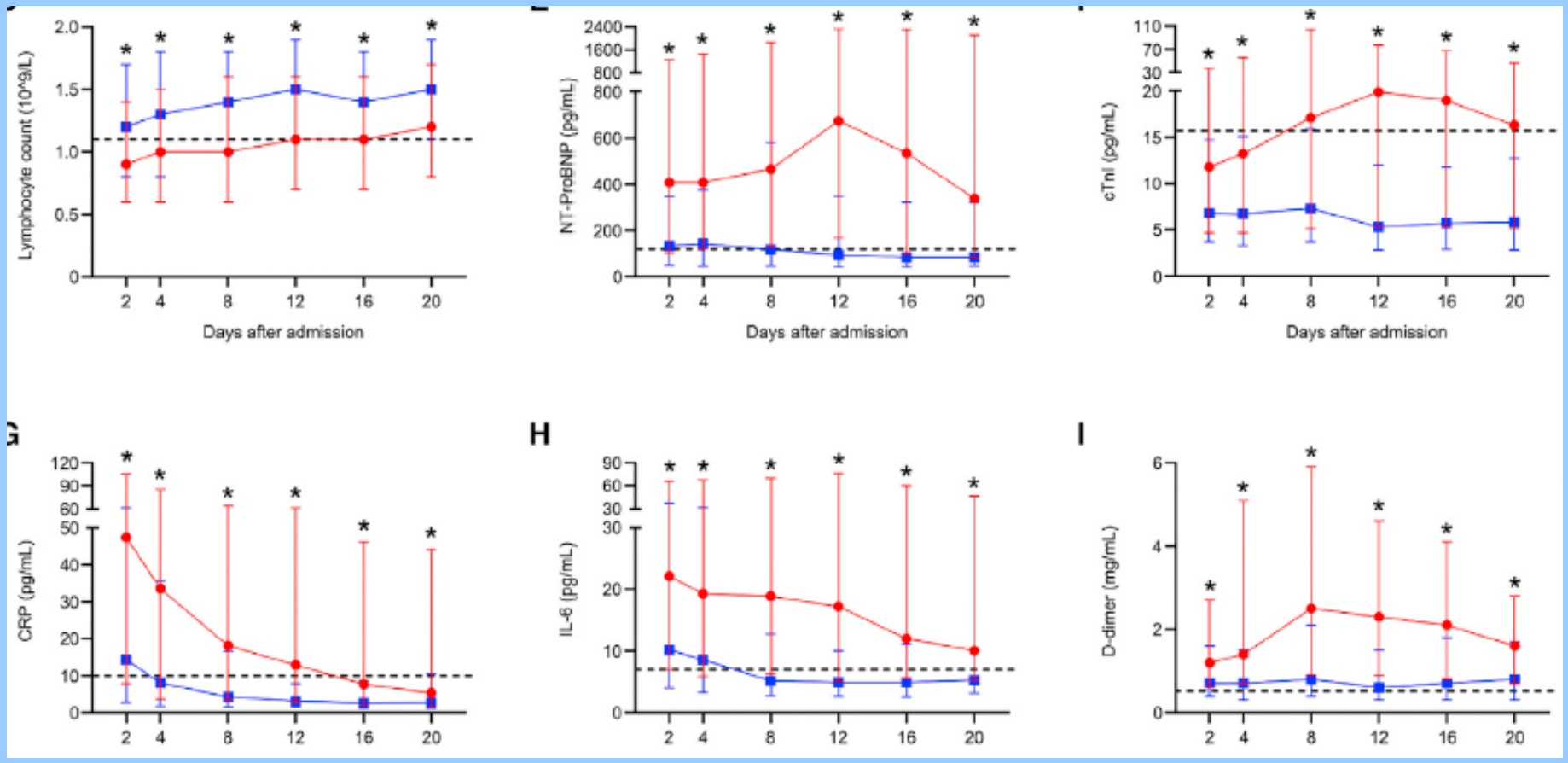
Терапия инсулином связана с повышенной смертностью пациентов с COVID-19 и СД2

	Инсулин	Без инсулина
Глюкоза	9,1 (6,6–14,6)	7,1 (5,9–9,3)
HbA1c,%	8,4 (6,5–10,1)	6,9 (6,3–8,0

Yu B et al. Insulin Treatment Is Associated with Increased Mortality in Patients with COVID-19 and Type 2 Diabetes. Cell Metab. 2021 Jan 5;33(1):65-77.e2

COVID-19 и СД2: терапия инсулином, связь с повышением биомаркеров воспаления

Лимфоциты | NT-proBNP | Тропонин



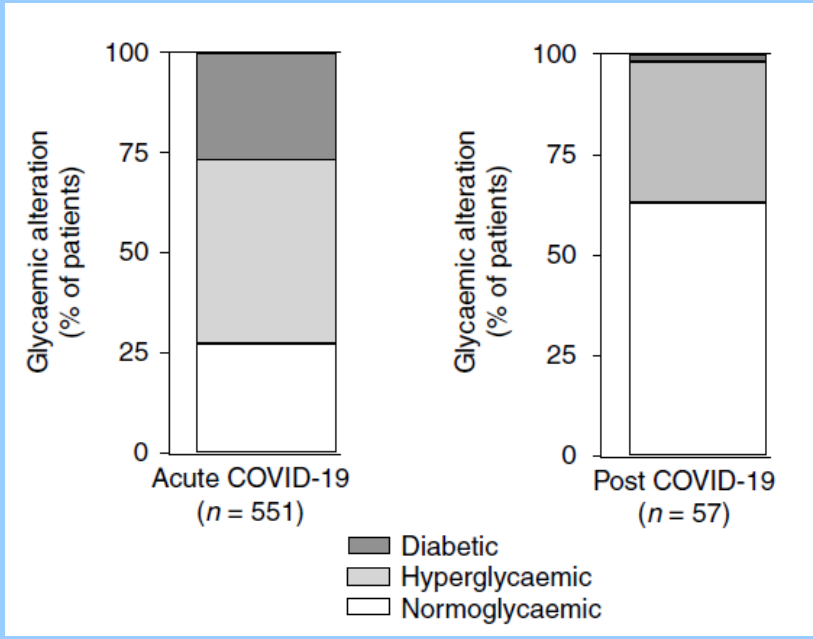
СРБ | ИЛ-6 | Д-димер

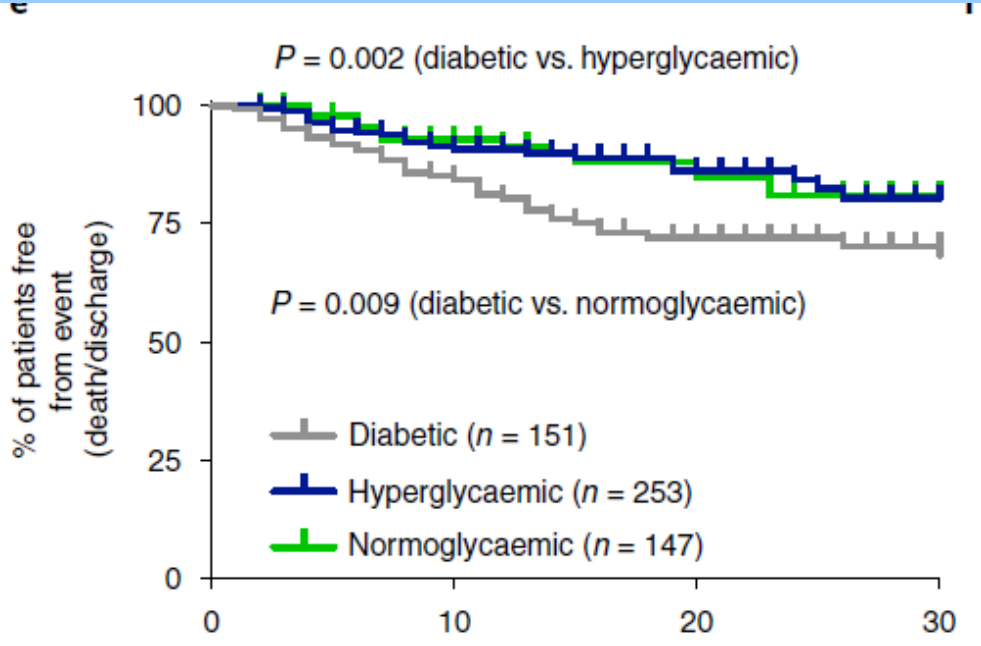
Yu B et al. Insulin Treatment Is Associated with Increased Mortality in Patients with COVID-19 and Type 2 Diabetes. Cell Metab. 2021 Jan 5;33(1):65-77.e2

DIABETES
MORE PROMINENT IN
COVID-
RECOVERED
PATIENTS

COVID-19 и СД: мониторинг при госпитализации и после выписки

Острый COVD-19 **После выписки** **При госпитализации**





Мониторинг в течение 2 мес. после выписки. Обнаружены: гипергликемия, резистентность к инсулину, повышенные цитокины (даже у пациентов с нормогликемией)

Montefusco L et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. Nat Metab. 2021 Jun;3(6):774-785.

COVID-19 и СД2 в России: летальность

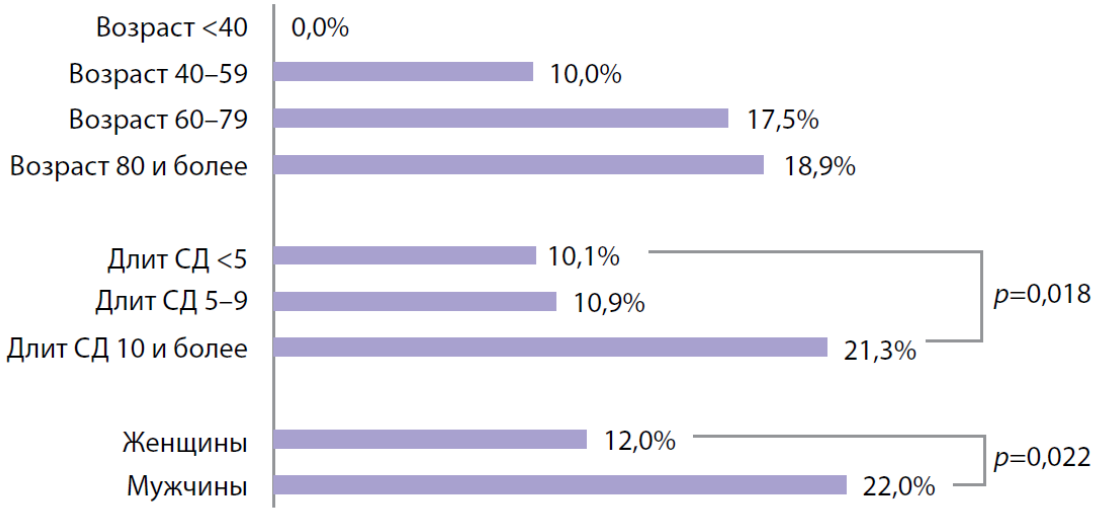
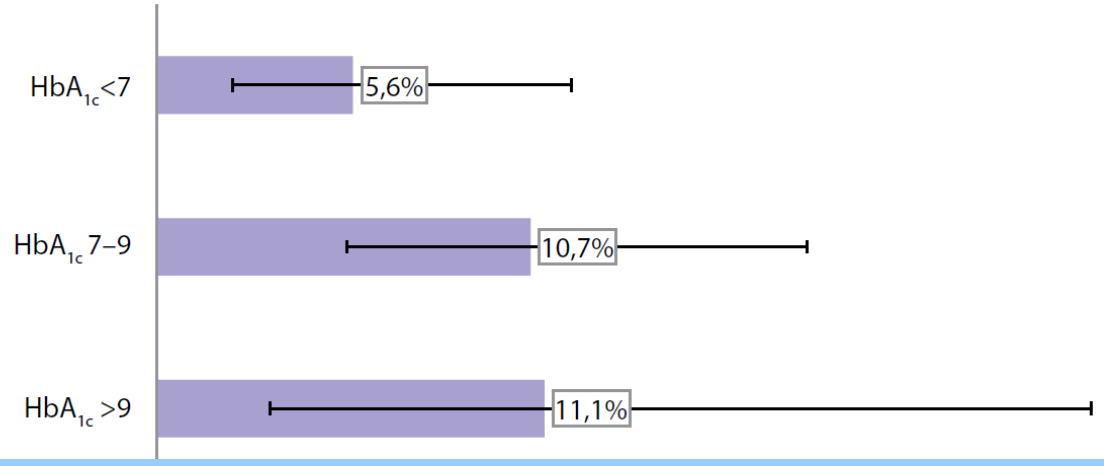


Рис. 2. Уровень летальности в зависимости от возраста (лет), длительности сахарного диабета 2-го типа (лет) и пола.



ШЕСТАКОВА М.В. И ДР. АХАРНЫЙ ДИАБЕТ И COVID-19: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.
Проблемы эндокринологии 2020;66(1):35-46

COVID-19 и СД: лабораторная диагностика

Диагностика дисгликемии.

При поступлении, монитторинге, выписке, после выписки: глюкоза натощак, HbA1c

Гипервоспалеие: С-реактивный белок, ИЛ-6, феритин, Д-димер;

Сердечно сосудистые осложнения:

высокочувствительный тропонин, NT-proBNP;

Ренальные осложнения:

Креатинин,

Белок в моче,

Цистатин С в сыворотке и в моче.

Иммунохемилюминесцентный анализатор PATHFAST (LSI Medience Corporation, Япония)

Точное количественное измерение:
в цельной крови, сыворотке и плазме
за 15 минут

Один анализ – один картридж
6 каналов для одновременного
измерения в режиме «произвольный
выбор»

<u>Измерения при COVID-19:</u>

Д-димер
Пресепсин
Высокочувствительный СРБ
Высокочувствительный тропонин I
NTproBNP
Миоглобин
КК-МБ

ДИАКОН

Мы работаем больше, чтобы вы сомневались меньше

АО ДИАКОН
142 290, Пущино, МО, ул. Грузовая 1а.
Тел.: (495) 980- 63-39; 980- 63-38.
Тел/факс: (495) 980- 66-79

ООО ДИАКОН-М
117 105, г. Москва,
ул. Нагатинская д.1, стр.2
Тел.: (499) 788-78-58

sale@diakonlab.ru
www.diakonlab.ru
www.presepsintest.ru

Спасибо за внимание