

УДК 616.98:578.834.1-06:616.379-008.64-085:615.252.349.7

Магомедов Раджаб Магомедович
Magomedov Radzhab Magomedovich
Шихмурадов Мурад Шерифович
Shikhmuradov Murad Sherifovich
Аминов Арсен Абуталибович
Aminov Arsen Abutalibovich

Студент
Student

Дагестанский государственный медицинский университет
Dagestan State Medical University
Махачкала, Россия
Makhachkala, Russia

Влияние гипогликемических средств на исход лечения COVID-19 у больных сахарным диабетом.

The effect of hypoglycemic agents on the outcome of treatment with COVID-19 in diabetes mellitus.

Аннотация: С целью установления влияния приема гипогликемических средств на летальность от COVID-19 были проанализированы данные 1117 пациентов с COVID-19, поступивших в больницы г. Махачкалы за 2020-2021 гг. Больные были разделены на 2 группы: основная группа, получавшая гипогликемические средства, и контрольная группа, не получавшая гипогликемики. Внутри каждой группы были выделены 2 подгруппы по исходу лечения: выжившие и умершие. Результаты исследования показали, что в основной группе умерших больных примерно в 7,4 раза больше, чем вписанных ($P < 0,001$). В контрольной группе 51,8% больных выписались с улучшением, а 48,2% умерли. Динамика уровня глюкозы в крови среди умерших в среднем был выше 9,5 ммоль/л при трехкратном измерении с интервалом 1 недели, в то время как у выписанных пациентов он имел тенденцию к нормализации. Таким образом, не только мужской пол и наличие сахарного диабета, но и неэффективность сахароснижающих средств, являются факторами риска летального исхода при COVID-19.

Abstract. In order to determine the effect of taking hypoglycemic agents on mortality from COVID-19, the data of 1117 patients with COVID-19 admitted to hospitals in Makhachkala for 2020-2021. The patients were divided into 2 groups: the main group that received hypoglycemic agents, and the control group that did not receive hypoglycemia. Within each group, 2 subgroups were identified according to the outcome of treatment: survivors and deceased. The results of the study showed that in the main group of deceased patients there were about 7.4 times more than those enrolled ($P < 0.001$). In the control group, 51.8% of patients were discharged with improvement, and 48.2% died. The dynamics of blood glucose levels among the deceased was on average higher than 9.5 mmol/l when measured three times with an interval of 1 week, while in discharged patients it tended to normalize. Thus, not only the male sex and the presence of diabetes mellitus, but also the ineffectiveness of hypoglycemic agents, are risk factors for death in COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, летальность, сахарный диабет, гипогликемические средства, эффективность, пол, возраст.

Key words: COVID-19, mortality, diabetes mellitus, hypoglycemic agents, efficacy, gender, age.

Введение

Сахарный диабет (СД) как сопутствующее заболевание при COVID-19 стал глобальной проблемой, вызвавшей огромные человеческие жертвы и материальные потери. СД рассматривается в качестве одного из значимых факторов риска развития неблагоприятных исходов вследствие более тяжелого течения инфекции [1,2].

На сегодняшний день СД страдает около 6% взрослого населения земного шара [3]. Распространенность СД среди всего населения России на 2019 г. составила 3,1%, из них на долю СД 1 типа (СД1) приходилось 5,6% случаев, СД 2 типа (СД2) – 92,2%, других типов СД – 2% [4].

Пациенты с впервые диагностированным СД составили самый высокий процент госпитализированных в отделение интенсивной терапии (11,7%) и нуждающихся в искусственной вентиляции легких (11,7%), за ними следуют пациенты с известным СД (4,1%; 9,2%) и пациенты с гипергликемией (6,2%; 4,7%), что значительно выше по сравнению с пациентами с нормальным уровнем глюкозы (1,5%; 2,3% соответственно) [5].

Известно, что больные СД2, получавшие инсулин в период самоизоляции, сообщили о более низком уровне глюкозы в крови по сравнению с теми, кто получал комбинацию метформина и сульфонилмочевины [6]. Гипогликемия может наблюдаться как неблагоприятный эффект гидроксихлорохина, используемого при инфекции COVID-19, даже у пациентов без хронических заболеваний и сопутствующих заболеваний [7].

Также известно, что пациенты с СД, проживающие в домах престарелых, подвергаются повышенному риску не только заболеть COVID-19, но и развитию неблагоприятного исхода [8].

Пациенты, получающие инсулинотерапию, отличались от лиц без терапии инсулином значимо большей длительностью стажа СД2 (13,4 против 6,8 года,

$p < 0,0001$), худшим контролем гликемии в целом (HbA1c 8,1 против 7,0%, $p < 0,0001$) и в 3 раза более частым недостижением целевого уровня HbA1c (14,7 против 5,9%, $p = 0,04$) [9].

Метформин является широко доступным антидиабетическим средством, обладающим отличным профилем безопасности. И клинические, и доклинические данные свидетельствуют о том, что метформин может обеспечить сердечно-легочную защиту при COVID-19 за счет усиления экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 [10,11].

Поддержание эугликемии важно для снижения как заболеваемости, так и смертности в условиях стационара [12] и дома [13,14].

Представляет прикладной интерес изучение влияния гипогликемической терапии на исходы лечения госпитализированных больных COVID-19.

Цель работы: установить зависимость приема гипогликемических средств на летальность от COVID-19 в стационарных условиях.

Материал и методы

Были проанализированы данные 1117 пациентов, поступивших с COVID-19 в больницы г. Махачкалы за 2020-2021 гг. Больные были разделены на 2 группы: основная группа, состоящая из 176 (15,8%) пациентов, получавших по одному или несколько гипогликемических средств (ГС), и контрольная группа из 941 (84,2%) человека, не получавшего гипогликемики.

Внутри каждой группы были выделены 2 подгруппы по исходу лечения: выжившие и умершие. В основной группе выписались с улучшением состояния всего 21 (11,9%) человек и умерли 155 (88,1%) больных COVID-19 ($P < 0,001$). Тогда как в контрольной группе число выписавшихся людей незначительно больше 487 (51,75%), чем умерших 454 (48,25%) (Табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных COVID-19, принимавших гипогликемические средства и не принимавших их, по исходам лечения

Группа больных	Выписаны	Умерли	Все
Принимали гипогликемики	21 (11,93%)	155 (88,07%)	176
Не принимали гипогликемики	487 (51,75%)	454 (48,25%)	941
Всего больных	508 (45,48%)	609 (54,52%)	1117

Был проведен сравнительный анализ больных, сгруппированных по полу, возрасту, уровню глюкозы в крови и проводимой терапии гипогликемиками.

Математическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2010. Разница долевых значений групп оценивалась по критерию хи-квадрат, а достоверность разницы средних значений между группами - по критерию Манна-Уитни. За критический уровень достоверности была принята значимость $P=0,05$.

Результаты и их обсуждение

В основной группе подавляющее большинство больных (92,7%) получали инсулины, из остальных 10,7% - сульфонамиды, 2,8% - бигуаниды, 1,1% - инкретины.

Сравнительный анализ частоты назначения ГС показал, что в подгруппе умерших (95,5%) инсулины назначались в 1,3 раза чаще, чем в подгруппе выписанных (71,5%). Вероятно, такое преобладание инсулинотерапии СД, может быть связано с возможностью контроля уровня глюкозы при COVID-19. Количество применения сульфонамидов в подгруппе выписанных в 3,4 раза превышало такой же показатель в подгруппе умерших, бигуанидов - почти в 5 раз, инкретинов - в 7,4 раза (Рис. 1).

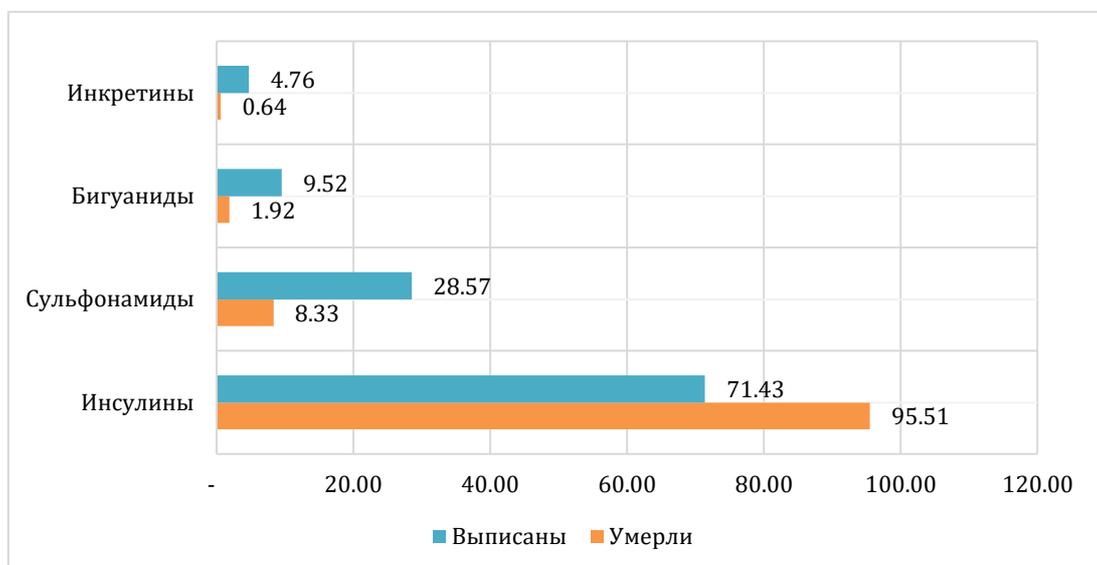


Рисунок 1. Частота применения (в %) гипогликемических средств в зависимости от исхода лечения COVID-19.

Процент мужчин в основной группе был выше (56,3%), чем женщин (43,7%), тогда как в контрольной группе наблюдалась обратная картина (51,2% женщин и 48,8% мужчин). В основной группе процент умерших мужчин (58,7%) превысил показатель женщин (41,3%) в 1,4 раза. Женщины основной группы в 1,6 раза чаще выписывались (61,9%), чем мужчины (38,1%). Такая же тенденция сохранена в контрольной группе (Рис. 2).

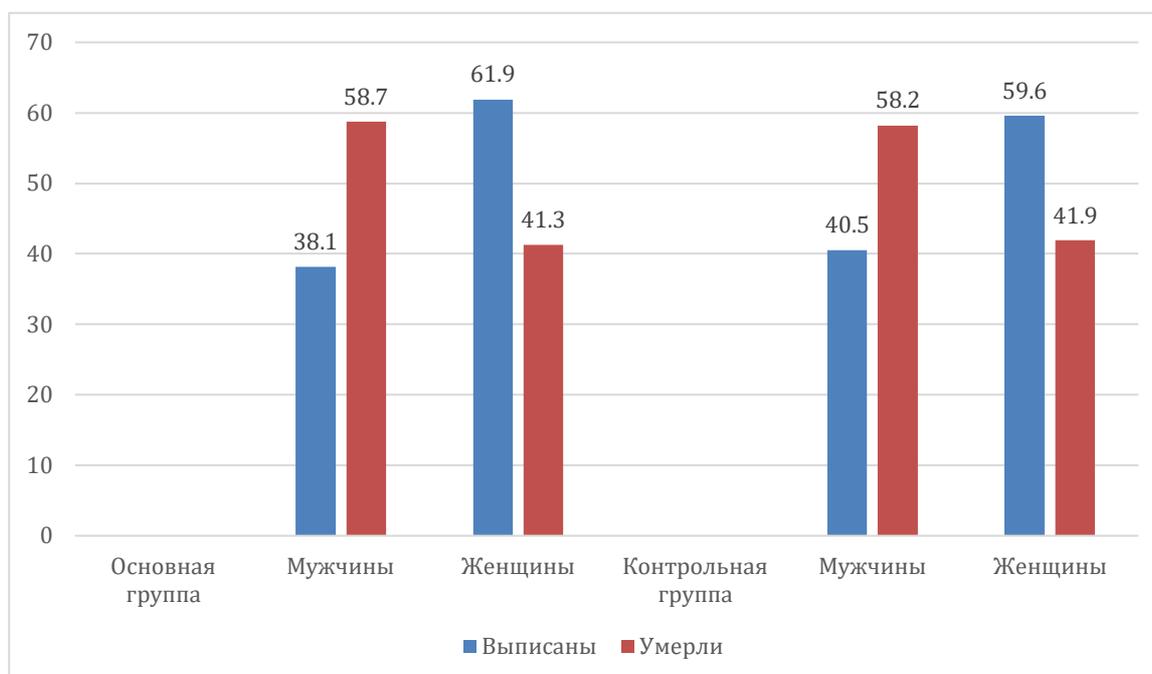


Рисунок 2. Доля умерших и выписанных с улучшением больных COVID-19 по полу, в основной и контрольной группе

Таким образом, мужской пол больных COVID-19 является фактором риска летального исхода инфекции независимо от проводимого гипогликемического лечения.

Средний возраст пациентов с COVID-19 в основной группе ($66,8 \pm 12,2$ года) был на 7,2 года выше, чем в контрольной группе ($59,6 \pm 16,9$ года). В контрольной группе средний возраст умерших составил $68,5 \pm 12,9$ года, это на 1,6 года больше, чем в основной группе ($66,9 \pm 13,7$ года). В основной группе возраст выписавшихся женщин ($69,2 \pm 5,9$ года) на 1 год больше, чем среди умерших ($68,2 \pm 9,9$ года) (Табл. 2).

Таблица 2. Средний возраст и среднеквадратическое отклонение больных COVID-19 в зависимости от проводимого гипогликемического лечения и его исхода ($M \pm SD$)

	Основная группа	Контрольная группа	Все
--	-----------------	--------------------	-----

При поступлении	М	16,0	11,9	12,3	6,6	9,5	8,3	9,1
	SD	18,3	6,6	8,5	3,1	5,6	5,0	6,0
Через 1 неделю	М	12,4	16,7	16,2	6,0	10,2	8,9	10,7
	SD	18,8	55,7	52,9	2,4	8,2	7,3	26,6
Через 2 недели	М	7,4	11,6	11,5	6,0	10,3	9,5	10,2
	SD	-	7,2	7,1	2,7	9,9	9,1	8,6

Заключение

Пациенты с неконтролируемым СД и сопутствующими заболеваниями подвергаются более высокому риску развития острых осложнений [15,16,17]. Аналогичные данные получены и в нашем исследовании. Тяжесть заболевания в большинстве случаев связана с гликемическим статусом пациентов, и этот показатель коррелирует с прогнозом течения COVID-19 [18, 19, 20].

Выводы

1. Наличие СД у больных COVID-19 увеличивает риск летального исхода в 7,4 раза.
2. Больные COVID-19 с СД, принимавшие инсулины, в 1,3 раза чаще умирали (95,51%), чем больные без СД (71,5%).
3. У умерших больных COVID-19 уровень глюкозы крови не снижался ниже 9,5 ммоль/л и держался на высоком уровне (9,5-16,7 ммоль/л), в то время как у выписанных пациентов он стремился к нормализации.

4. Средний возраст умерших больных COVID-19 с СД был выше ($66,9 \pm 13,7$ года), чем контрольной группе ($59,6 \pm 16,9$ года).

5. Мужчины больше подвержены риску смерти при COVID-19, чем женщины.

Список литературы

1. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia — a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):395–403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
2. Yang Y, Chen XFD, Chen Y, Xie H, Xie C, Ying L. The influence of hypoglycemia and hyperglycemia on the adverse outcome of COVID-19 combined with diabetes mellitus: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Oct 30;99(44):e22587. doi: 10.1097/MD.00000000000022587.
3. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: <http://68.rospotrebnadzor.ru/content/545/21700/>
4. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив.* 2019; 91 (10): 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
5. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong X, Qiu K, Zhang J, Zeng T, Chen L, Zheng J. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Oct;22(10):1897-1906. doi: 10.1111/dom.14099.
6. Shah K, Tiwaskar M, Chawla P, Kale M, Deshmane R, Sowani A. Hypoglycemia at the time of Covid-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Sep-Oct;14(5):1143-1146. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.003.
7. Imanova Yaghji N, Kan EK, Akcan S, Colak R, Atmaca A. Hydroxychloroquine Sulfate Related Hypoglycemia In A Non-Diabetic COVID-19 Patient: A Case

- Report and Literature Review. *Postgrad Med.* 2021 Jun;133(5):548-551. doi: 10.1080/00325481.2021.1889820.
8. Sinclair A, Dhatariya K, Burr O, Nagi D, Higgins K, Hopkins D, Patel M, Kar P, Gooday C, Howarth D, Abdelhafiz A, Newland-Jones P, O'Neill S. Guidelines for the management of diabetes in care homes during the Covid-19 pandemic. *Diabet Med.* 2020 Jul;37(7):1090-1093. doi: 10.1111/dme.14317.
 9. 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. — Т. 66. — №1. — С. 35-46. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12458>
 10. Scheen AJ. Metformin and COVID-19: From cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab.* 2020 Nov;46(6):423-426. doi: 10.1016/j.diabet.2020.07.006.
 11. Malhotra A, Hepokoski M, McCowen KC, Y-J Shyy J. ACE2, Metformin, and COVID-19. *iScience.* 2020 Jul 31;23(9):101425. doi: 10.1016/j.isci.2020.101425.
 12. Yeh T, Yeung M, Mendelsohn Curanaj FA. Managing Patients with Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitors in the Hospital: to Wear or Not to Wear. *Curr Diab Rep.* 2021 Jan 15;21(2):7. doi: 10.1007/s11892-021-01375-7.
 13. Reddy M, Rilstone S, Cooper P, Oliver NS. Type 1 diabetes in adults: supporting self management. *BMJ.* 2016 Mar 10;352:i998. doi: 10.1136/bmj.i998. PMID: 26965473.
 14. Strandberg RB, Graue M, Wentzel-Larsen T, Peyrot M, Thordarson HB, Rokne B. Longitudinal relationship between diabetes-specific emotional distress and follow-up HbA1c in adults with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2015 Oct;32(10):1304-10. doi: 10.1111/dme.12781.
 15. International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(8):1583–1591. doi: 10.2337/dc15-0279.
 16. Wright A.D., Cull C.A., Macleod K.M., Holman R.R., UKPDS Group. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on

- monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabet Complicat.*2006;20(6):395-401. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.08.010.
17. Budnitz D.S., Lovegrove M.C., Shehab N., Richards C.L. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Английский J Мед.* 2011;365(21):2002-2012. doi: 10.1056/NEJMsa1103053.
18. Алимов А. В., Хайдарова Ф. А., Алиева А. В., Алимова Н. У., Садикова А. С., Таленова В. А., Тожиева И. М. Гипергликемии на фоне терапии COVID-19-ассоциированной пневмонии глюкокортикоидами. *Juvenis scientia*, vol. 7, no. 2, 2021, pp. 5-11.
19. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, Smith TJ, LeSturgeon LM, Jaser SS, McCoy AB, Luther JM, Giovannetti ER, Boeder S, Pettus JH, Moore DJ. COVID-19 Severity Is Tripled in the Diabetes Community: A Prospective Analysis of the Pandemic's Impact in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021 Feb;44(2):526-532. doi: 10.2337/dc20-2260. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33268335; PMCID: PMC7818316.
20. Fernández E, Cortazar A, Bellido V. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Aug;166:108348. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108348.