

ОЖИРЕНИЕ И COVID-19: ИНСАЙТЫ ДВУХ ПАНДЕМИЙ

Ю.Ш. Халимов, П.В. Агафонов, Е.Б. Киреева

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Obesity and COVID-19: insights from two pandemics

Yu.Sh. Khalimov, P.V. Agafonov, E.B. Kireeva

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В настоящей обзорной статье обсуждаются патофизиологические механизмы развития коронавирусной инфекции у пациентов с ожирением. Показано, что ожирение рассматривается как важнейший фактор риска для развития множества коморбидных заболеваний, в том числе тяжелых форм и смертельных исходов в результате новой коронавирусной инфекции. В основе более высокой частоты встречаемости и тяжести течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с ожирением лежит комплекс факторов, главными из которых являются увеличение сердечно-сосудистого риска, в том числе склонность к тромбозам, снижение эффективности дыхательной системы, нарушение иммунного ответа, а также наличие хронического воспалительного состояния. В статье рассмотрены немедикаментозные подходы и вопросы фармакологической терапии у пациентов с ожирением в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Показано, что проведение национальных карантинных мероприятий привело к повышению гиподинамии, уровню стресса и изменению пищевого поведения населения, замыкая порочный круг и способствуя повышению массы тела. По этой причине усилия врачей терапевтических специальностей должны быть направлены, в первую очередь, на повышение устойчивости к инфекции среди больных ожирением и борьбу с гиподинамией. Перечислены основные группы лекарственных препаратов, которые могут быть использованы для борьбы с липотоксичностью. Отмечено, что врачи-инфекционисты и эндокринологи могут использовать те группы препаратов, которые влияют на наиболее уязвимые патогенетические триггеры развития ожирения и сопутствующей патологии: процессы голода и насыщения, снижение чувствительности к инсулину, развитие липотоксичности и хронического воспаления. Доказано, что спектр позитивных эффектов новых антигипергликемических препаратов из групп агонистов глюкагоноподобного пептида 1 типа и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в сочетании с хорошо изученным профилем эффективности и безопасности представляет новую возможность для лечения ожирения в условиях пандемии коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: пандемия, ожирение, COVID-19.

Abstract

This review article discusses the pathophysiological mechanisms of the development of coronavirus infection in obese patients. It has been shown that obesity is considered as the most important risk factor for the development of many comorbid diseases, including severe forms and deaths as a result of a new coronavirus infection. The higher incidence and severity of a new coronavirus infection in obese patients is based on a complex of factors, the main of which are an increase in cardiovascular risk, including a tendency to thrombosis, a decrease in the efficiency of the respiratory system, impaired immune response, and the presence of chronic inflammatory state. The article discusses non-drug approaches and issues of pharmacological therapy in patients with obesity in the context of a pandemic of a new coronavirus infection. It is shown that the implementation of national quarantine measures has led to an increase in physical inactivity, the level of stress and a change in the eating behavior of the population, closing a vicious circle and contributing to an increase in body weight. For this reason, the efforts of physicians of therapeutic specialties should be directed primarily to increasing resistance to infection among obese patients and combating physical inactivity. The main groups of drugs that can be used to combat lipotoxicity are listed. It was noted that infectious disease doctors and endocrinologists can use those groups of drugs that affect the most vulnerable pathogenetic triggers for the development of obesity and comorbidities: hunger and satiety processes, decreased insulin sensitivity, development of lipotoxicity and chronic inflammation. It has been proven that the range of positive effects of new antihyperglycemic drugs from the groups of type 1 glucagon-like peptide agonists and type 2 sodium-glucose transporter inhibitors, combined with a well-studied efficacy and safety profile, represents a new opportunity for the treatment of obesity in the context of a coronavirus infection pandemic.

Key words: pandemic, obesity, COVID-19.

В настоящее время ожирение является одной из ведущих медицинских проблем в Российской Федерации (РФ). По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность избыточной массы тела и ожирения в российской популяции составила 59,2% и 23,1% соответственно, что приобрело характер пандемии [1]. По результатам проведенного в РФ многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах РФ) с участием 25 224 человек в возрасте 25–64 года частота встречаемости ожирения в популяции достигла 29,7% [2].

Сегодня ожирение рассматривается как важнейший фактор риска для развития множества коморбидных заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2), патологию сердечно-сосудистой системы, нейродегенеративные заболевания, онкологию и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). Особую роль ожирение играет в развитии инфекций. Показано, что пациенты с ожирением более подвержены развитию инфекционных заболеваний и их отягощенному течению [3]. При анализе результатов обследования 268 пациентов, госпитализированных с гриппом А (H1N1) в Калифорнии, было отмечено, что у 58% из них было диагностировано ожирение [индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²], причем наличие морбидного ожирения (ИМТ ≥ 40 кг/м²) было ассоциировано с летальным исходом. Исследование, проведенное в Мексике, подтвердило более высокий риск госпитализации при наличии ожирения (особенно морбидного) не только при гриппе, но и при заболеваниях, вызванных другими вирусными патогенами, включая коронавирусы, метапневмовирус, парагрипп и риновирус [4].

Начало 2020 г. ознаменовалось развитием пандемии новой коронавирусной инфекции, которая характеризуется высокой летальностью (от 2 до 10%) [5]. В результате проведенных эпидемиологических исследований стало понятно, что тяжесть течения инфекции COVID-19 и риск развития летальных исходов связаны с такими факторами, как пожилой возраст пациентов [6] и наличие сопутствующих заболеваний – СД2, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), артериальной гипертензии (АГ) и онкологии [7]. Недавние исследования, проведенные во многих странах, показали, что важным независимым фактором для прогнозирования риска инфицирования COVID-19 и исхода данного заболевания является наличие ожирения [8].

Наиболее крупным и значимым по числу проанализированных случаев в настоящий момент является отчет Национального центра аудита и исследований интенсивной терапии (ICNARC) Великобритании. В нем изучены данные по 5578

пациентам, госпитализированным в отделение интенсивной терапии в связи с тяжелым течением COVID-19, среди которых 63% имели ожирение или избыточную массу тела. Более того, из 1795 пациентов, потребовавших расширенной респираторной поддержки, почти у 70% пациентов также отмечалось ожирение или избыток массы тела [9]. По результатам других исследований, проведенных в Соединенных Штатах Америки (США), среди пациентов с ИМТ > 30 кг/м² частота госпитализаций по поводу инфекции COVID-19 в обычное отделение стационара или в ОРИТ оказалась в 2 раза и в 1,8 раза выше, чем у пациентов без ожирения. Более заметное различие отмечено у пациентов с ИМТ > 35 кг/м², для которых повышение вероятности госпитализаций в обычные отделения стационара или в ОРИТ составило 2,2 и 3,6 раза соответственно [10]. Еще одно подтверждение наличия тесной связи ожирения с тяжестью течения инфекции COVID-19 получено во французском исследовании A. Simonnet, по результатам которого среди пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, находящихся на ИВЛ, доля лиц с ожирением оказалась в два раза больше, чем с нормальной массой тела [11]. Кроме того, в группе пациентов с ИМТ > 35 кг/м² частота тяжелого течения инфекции с необходимостью использования ИВЛ могла достигать 90% [11]. Таким образом, имеющиеся эпидемиологические данные о протекании COVID-19 позволяют выделить ожирение в качестве важнейшего прогностического фактора риска развития тяжелого течения этого заболевания, критических состояний и смерти [11].

В основе более высокой частоты встречаемости и тяжести течения инфекции COVID-19 у пациентов с ожирением лежит комплекс факторов, главными из которых являются увеличение сердечно-сосудистого риска, в том числе склонность к тромбозам, снижение эффективности дыхательной системы, нарушение иммунного ответа, наличие хронического воспалительного состояния, а также нарушение метаболического ответа (рис. 1) [12].



Рис. 1. Множественные патогенетические пути, обеспечивающие взаимосвязь ожирения и увеличения тяжести течения инфекции COVID-19 [12]

Ожирение общепризнанно является источником хронического воспаления, поскольку сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов и увеличением содержания белков острой фазы [13]. Пациенты с ожирением имеют более высокую активность ядерного фактора транскрипции (NF-κB) и более высокую экспрессию РНК провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин-2 (ИЛ-2) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [13]. Нарушение баланса между про- и противовоспалительными факторами снижает резистентность организма в борьбе с инфекциями и способствует развитию осложнений со стороны различных органов-мишеней вируса COVID-19, в том числе одного из самых опасных осложнений — «цитокинового шторма». Причиной развития последнего является активация выработки интерферона, интерлейкинов, хемокинов, фактора некроза опухоли (ФНО) и колониестимулирующего фактора, однако главное патогенетическое звено связано с гиперпродукцией ИЛ-6 [14]. По данным метаанализа крупных рандомизированных многоцентровых исследований показано, что уровень ИЛ-6 является сильным и независимым предиктором летальных исходов при инфекции, вызванной COVID-19. [15]. Поскольку жировая ткань человека является главным источником ИЛ-6 и его рецептора ИЛ-6R [15], она способна обеспечивать резервуар для активации ИЛ-6 и каскадной передачи сигналов при вирусной инфекции. Распространение вируса из

пораженных органов в окружающую их жировую ткань занимает несколько дней, что способствует развитию отсроченного «цитокинового шторма» с повреждением сердца, легких и печени у пациентов с ожирением [15]. Негативные эффекты хронического воспаления у пациентов с ожирением дополняются нарушениями клеточного иммунитета. Известно, что важным фактором иммунодефицита у пациентов с ожирением является нарушение структуры и целостности лимфоидной ткани за счет избыточного отложения жировой ткани [16]. Любое изменение архитектуры лимфоидной ткани может отрицательно повлиять на ее функционирование, что приводит к изменению распределения популяций иммунных клеток, нарушению активности Т-клеток и снижению иммунной защиты. По данным Adler et al., ожирение и метаболический синдром оказывают сильное влияние на функционирование лимфоидной ткани [17]. Ожирение приводит к увеличению отложения липидов в первичных лимфоидных органах (костном мозге и тимусе), что нарушает распределение популяции лейкоцитов и приводит к заметному изменению общей иммунной защиты [17]. Предполагается, что ожирение способствует преждевременному «старению» иммунной системы, а наиболее заметные изменения наблюдаются у пожилых людей [18]. В целом, ожирение нарушает целостность иммунной системы и значительно влияет на развитие, миграцию и разнообразие лейкоцитов у пациентов с COVID-19 (рис. 2).

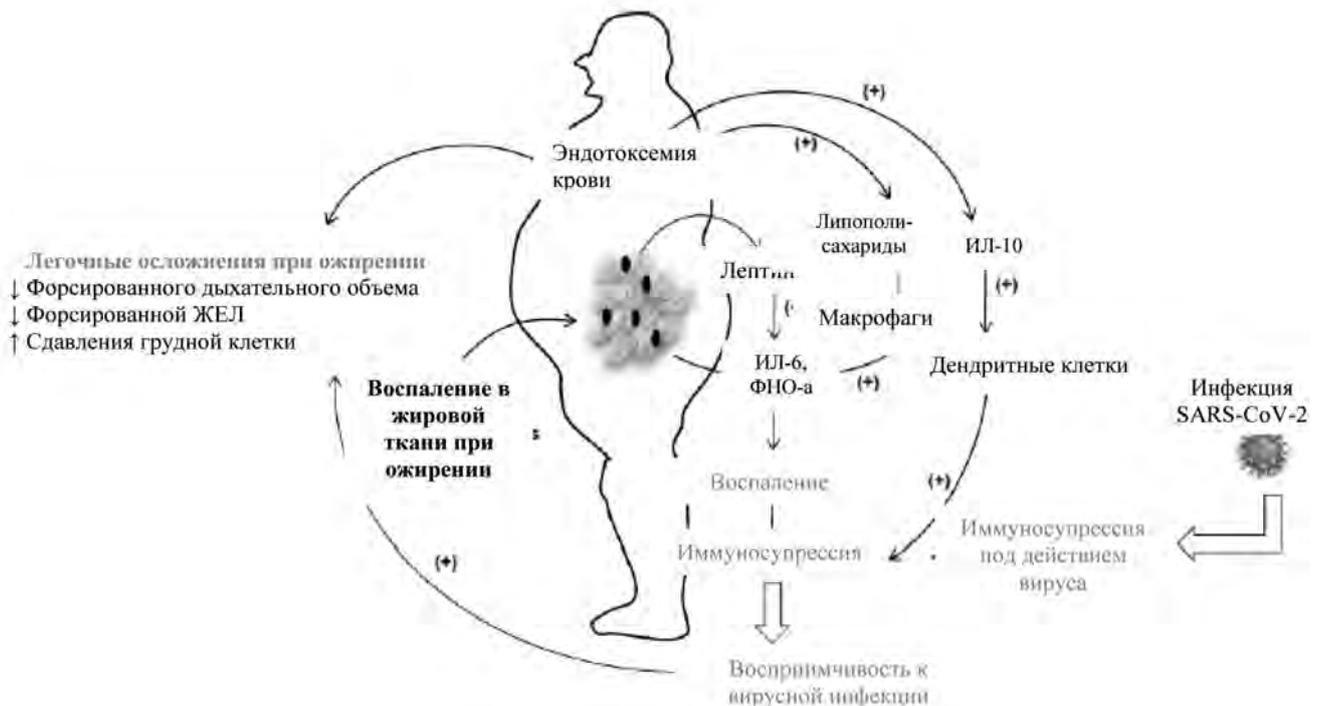


Рис. 2. Схема развития иммуносупрессии у пациентов с ожирением [19]

Не меньшее значение в патогенезе инфекции COVID-19 у пациентов с ожирением играет и увеличение сердечно-сосудистых рисков. В последние годы стало понятно, что повышенная масса тела не всегда ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском и ухудшением прогноза [20]. Традиционные показатели для определения наличия и степени ожирения, такие как окружность талии и индекс массы тела, продемонстрировали низкую специфичность [21]. Этим объясняется возрастающий интерес к изучению висцерального (или эктопического) ожирения, которое по результатам многочисленных исследований стало считаться патогенетической платформой для развития метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, а также тяжелого течения инфекции COVID-19 [22]. Особую роль в данном вопросе играет жировая ткань, окружающая сердце и коронарные сосуды, в частности, эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ). По сравнению с подкожными жировыми клетками в эпикардальных адипоцитах отмечена более активная экспрессия ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) – активного транспортера вируса в клетку организма-хозяина. Это обуславливает негативную роль ЭЖТ в качестве вирусного резервуара при инфекции COVID-19 [23] (рис. 3).

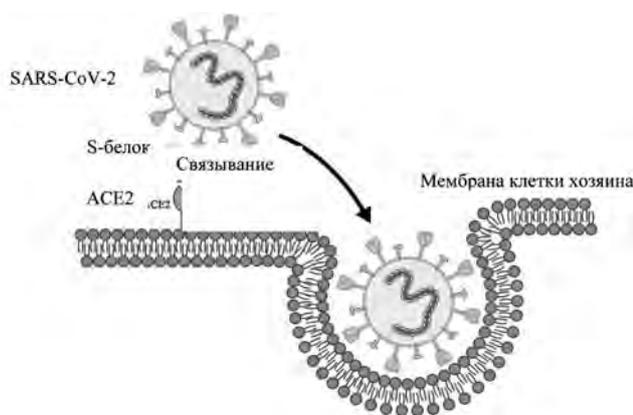


Рис. 3. Схема проникновения вирусных частиц SARS-CoV-2 в эпикардальную жировую ткань с участием ACE2 [24]

Показано, что объемная и гиперваскуляризованная ЭЖТ у людей с ожирением может способствовать более активному распространению вируса, иммунному ответу и большей секреции провоспалительных цитокинов [25]. Кроме того, у пациентов с инфекцией COVID-19 ЭЖТ способна непосредственно передавать провоспалительный секрет в миокард посредством сети мелких кровеносных сосудов *vasa vasorum*, а также паракринно. Это, в свою очередь, усиливает сигнальный воспа-

лительный каскад и способствует развитию дисфункции кардиомиоцитов, миокардита и хронической сердечной недостаточности. Высокие сердечно-сосудистые риски у пациентов с ожирением тесно связаны с еще одним патогенетическим фактором – повышенной склонностью к тромбообразованию [26]. Известно, что ожирение само по себе увеличивает риск тромбоэмболий легочной артерии [26]. Это объясняется более высокими уровнями факторов свертываемости крови, повышенным соотношением тромбин/антитромбин, а также гиперактивацией тромбоцитов [27]. Согласно данным Borch et al., у больных с ожирением риск артериальных тромбозов и венозных тромбоэмболий повышен в 2–5 раз [28]. Анализ свертывающей системы показал, что при коронавирусной инфекции значительно увеличиваются уровни D-димеров и антифосфолипидных антител, поэтому одним из важных элементов лечения данной категории пациентов является адекватная гипокоагуляция для профилактики тромботических осложнений [28].

Еще одним негативным эффектом ожирения является снижение эффективности дыхательной системы. В первую очередь, это связано с рестриктивными нарушениями дыхания за счет уменьшения остаточного объема и жизненной емкости легких. Кроме того, отложение жировой ткани вокруг ребер увеличивает массу грудной клетки и снижает растяжимость ее стенок, что обуславливает затруднения в увеличении объема грудной клетки на вдохе и выдохе. Отложение жировой ткани в средостении ограничивает подвижность легких, а при избыточном отложении жира в брюшной полости уменьшается экскурсия диафрагмы [29]. Отмеченное у таких больных снижение объема форсированного выдоха также свидетельствует о вкладе в патогенез дыхательных нарушений и обструктивной составляющей [29]. По этой причине даже у относительно здоровых пациентов с ожирением наблюдается смешанный характер дыхательных нарушений, который обуславливает склонность к снижению сатурации крови кислородом и развитию гиперкапнии. Дополнительный вклад в развитие гипоксии у таких пациентов вносит высокая частота синдрома апноэ во сне [30]. Таким образом, ожирение снижает резервы дыхательной системы, повышая риски легочных осложнений и ухудшая прогноз пациентов с инфекцией COVID-19.

Не вызывает сомнений, что перечисленные патогенетические пути, обеспечивающие взаимосвязь ожирения и тяжести течения инфекции COVID-19, приводят к значительному увеличению числа осложнений у таких пациентов (рис. 4). В последнее время в качестве важного маркера возможных осложнений COVID-19 стали рассмат-

ривать соотношение уровня дипептидилпептидазы 4 типа (DPP-4) и глюкогоноподобного пептида 1 типа (GLP-1) – важных биологически активных веществ, принимающих участие в регуляции углеводного обмена. Показано, что трансмембранный белок DPP-4 может выступать в качестве функционального рецептора для спайк-белка многих вирусов, в том числе для вируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS)-CoV [25]. Кроме того, DPP-4 играет важную роль в процессах регуляции иммунной системы, активируя пути Т-клеток и ядерного фактора каппа-б (NK-кВ) [31]. В свою очередь, пептид GLP-1, напротив, обладает плейотропными защитными свойствами, которые включают кардиопротективный эффект, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, антифибротический, антитромботический и вазопротективные эффекты [32]. Выявленные особенности обмена биологически активных веществ могут использоваться для разработки подходов к лечению инфекции COVID-19 у пациентов с ожирением.

Анализ последствий пандемии COVID-19 показал, что ее негативные эффекты связаны не только с самой инфекцией и ее осложнениями, но и с изменениями образа жизни населения. Проведение национальных карантинных мероприятий привело к повышению гиподинамии, уровню стресса и изменению пищевого поведения населения, замыкая порочный круг и способствуя повышению массы тела. По данным итальянского исследования пищевых привычек и изменения образа жизни во время пандемии COVID-19, в котором приняли участие 3533 человек в возрасте от 12 до 86 лет, 34,4% респондентов отмечали усиление аппетита, 40,3% – незначительную прибавку массы тела, 8,3% – значительную прибавку [33]. Получены данные, что снижение ежедневной физической активности у молодых здоровых мужчин всего на 2 недели приводит к потере мышечной массы и увеличению висцеральной жировой массы, инсулинорезистентности и повышению уровня триглицеридов в плазме [34]. Еще более заметные изменения метаболизма наблюдаются в результате



Рис. 4. Дисбаланс факторов, приводящих к развитию осложнений, у пациентов с инфекцией COVID-19 и нормальной массой тела или ожирением [25]

соблюдения постельного режима во время инфекции COVID-19 [35]. Наконец, часто выявляемые депрессия и тревога после перенесенной инфекции COVID-19 также способствуют увеличению массы тела пациентов [36]. Понимание взаимоотношения ожирения и COVID-19 определяет необходимость превентивных мер, направленных на уменьшение рисков не только неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции, но и прогрессирования хронических заболеваний, а также снижения общего иммунного ответа организма.

Усилия врачей терапевтических специальностей должны быть направлены, в первую очередь, на повышение устойчивости к инфекции среди больных ожирением. Самым эффективным нефармакологическим методом иммуномодуляции является умеренная аэробная физическая нагрузка, снижающая выработку провоспалительных цитокинов, повышающая уровень адипонектина и позитивно влияющая на инсулино- и лептино-резистентность [37]. Наиболее вероятным клеточным механизмом действия физической активности в данном случае рассматривается активация АМФ-зависимой протеинкиназы. Другие рекомендации по увеличению устойчивости к инфекции должны включать отказ от употребления переработанных продуктов с низким содержанием клетчатки [38], ограниченное употребление гиперкалорийных продуктов и алкоголя [39], достаточный сон (не менее 7–8 ч в сутки) [40], а также стремление избегать хронического психоэмоционального стресса [41].

При рассмотрении вопросов фармакологической терапии у пациентов с ожирением в условиях пандемии COVID-19 следует отметить, что одной из первых групп препаратов, которые предложили использовать для борьбы с липотоксичностью при различных патологических состояниях, стали статины [42]. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы под действием статинов приводит к снижению не только плазменного уровня холестерина ЛПНП, но и триглицеридов, что препятствует развитию липотоксичности под действием окисленных ЛПНП, а также обеспечивает противовоспалительное, антиоксидантное и антипролиферативное действие [43]. В наблюдательных исследованиях была показана эффективность лечения статинами при вирусных инфекциях в виде снижения количества госпитализаций и смертельных исходов у пациентов с гриппом [44]. В настоящее время не вызывает сомнений, что, с учетом небольшой стоимости, хорошей переносимости и большого объема накопленных клинических данных, использование статинов в составе комплексной терапии пациентов с инфекцией COVID-19 позволяет снизить массу и объем жировой ткани, а также уменьшить число инфекционных осложнений [45].

Одним из наиболее изученных и широко применяемых препаратов первого ряда для лечения ожирения является метформин [46]. Результаты недавних экспериментальных исследований показали, что, помимо хорошо изученного механизма – индукции АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) печени, играющей важную роль в поддержании энергетического баланса клетки, метформин обладает важными альтернативными механизмами действия [46]. Метформин улучшает организацию митохондрий, обладает позитивным влиянием на функцию кардиомиоцитов за счет активации процесса аутофагии, а также снижает выработку воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-альфа [47]. По данным ретроспективного исследования С.Т. Bramante et al. с участием более 9000 пациентов с инфекцией COVID-19 и избыточной массой тела или ожирением (ИМТ > 25 кг/м²) использование метформина в когорте амбулаторных пациентов было связано со значимым снижением смертности от COVID-19 (относительный риск [ОР] = 0,32; доверительный интервал [ДИ]: 0,15–0,66, $p = 0,002$), а также с тенденцией к снижению числа госпитализаций по поводу COVID-19 (ОР = 0,78, ДИ: 0,58–1,04; $p = 0,087$) [48]. Вместе с тем, при тяжелом течении инфекции COVID-19 с декомпенсацией углеводного обмена применение метформина может сопровождаться рисками развития лактацидоза, обезвоживания и острого почечного повреждения. В связи с этим у таких пациентов рекомендован переход на лечение инсулином короткого действия [49].

С учетом описанной ранее роли дипептидилпептидазы 4 типа (DPP-4) в развитии инфекции COVID-19 предприняты попытки изучения роли ингибиторов DPP-4 (таких как ситаглиптин, вилдаглиптин и линаглиптин) в качестве средств, блокирующих взаимодействие вируса/DPP-4 и препятствующих проникновению вируса внутрь клетки [50]. Также известно, что ингибирование DPP-4 уменьшает воспаление и обладает антифибротическими эффектами. Показано, что ингибиторы DPP-4 могут обеспечивать некоторые защитные эффекты при тяжелом течении COVID-19, однако эффективность и безопасность данной группы препаратов при инфекции COVID-19 требует дополнительного изучения [50]. Еще одной группой препаратов, которая привлекла внимание ученых с учетом важной роли глюкагоноподобного пептида 1 типа (GLP-1) в защите организма от инфекции COVID-19, стали агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (АргППП-1). Показана выраженная противовоспалительная активность АргППП-1 [51], которая теоретически может блокировать воспалительный ответ на вирус SARS-CoV2 со стороны легких. Получены данные о дозозависимом увеличении выработки NO в культуре эндотелиальных клеток под

действием лираглутида за счет активации эндотелиальной NO-синтазы, а также о сопутствующем угнетении экспрессии генов молекул клеточной адгезии и маркеров воспаления (VCAM-1, E-селектина, ICAM-1, хемоаттракционный белок моноцитов-1), что объясняет выраженные кардиопротективные и нефропротективные эффекты представителей класса АргППП-1 [52]. Недавно было показано, что применение препаратов из группы АргППП-1 до инфицирования вирусом COVID-19 сопровождалось снижением риска развития смерти и других неблагоприятных исходов, например, госпитализаций в обычные отделения стационара или в ОРИТ [53]. Таким образом, с учетом выраженного противовоспалительного действия, а также позитивных метаболических и кардиоренальных эффектов, АргППП-1 в настоящее время являются одним из лучших вариантов лечения СД2 и ожирения в условиях пандемии COVID-19 [54]. Негативные эффекты препаратов данной группы при тяжелом течении инфекции могут быть связаны со снижением аппетита и побочными эффектами со стороны ЖКТ, поэтому в каждом случае решение о продолжении лечения препаратами АргППП-1 на фоне инфекции COVID-19 следует принимать индивидуально [54].

Наиболее заметный эффект, с точки зрения влияния на массу жировой ткани, отмечен для сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов

натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (ингибиторов НГЛТ2, SGLT2) или глифлозинов – единственной группы антигипергликемических препаратов с доказанным эффектом снижения массы тела. Механизм действия иНГЛТ2 связан с селективным подавлением активности НГЛТ2 типа, что приводит к снижению почечного порога глюкозы, уменьшению реабсорбции глюкозы и натрия в проксимальных почечных канальцах и увеличению экскреции глюкозы с мочой и осмотическому диурезу. Повышенная потеря глюкозы с мочой (70–80 г/сут) как энергетического субстрата сопровождается снижением массы тела и уменьшением центральной и периферической ИР [54]. Другие протективные эффекты иНГЛТ-2 включают активизацию АМФ-активируемой протеинкиназы и стимуляцию процесса фосфорилирования ацетил-КоА-карбоксилазы в скелетной мускулатуре, что сопровождается развитием существенного липолитического эффекта. Кроме того, иНГЛТ-2 стимулируют процесс преобразования белой жировой ткани в бурую, что усиливает расходование энергии [54]. Другой позитивный эффект иНГЛТ-2 связан с увеличением чувствительности инсулиновых рецепторов за счет поляризации макрофагов М2 в жировой ткани и в печени, что снижает накопление эктопического жира, уменьшает выраженность воспаления и инсулинорезистентности (рис. 5).

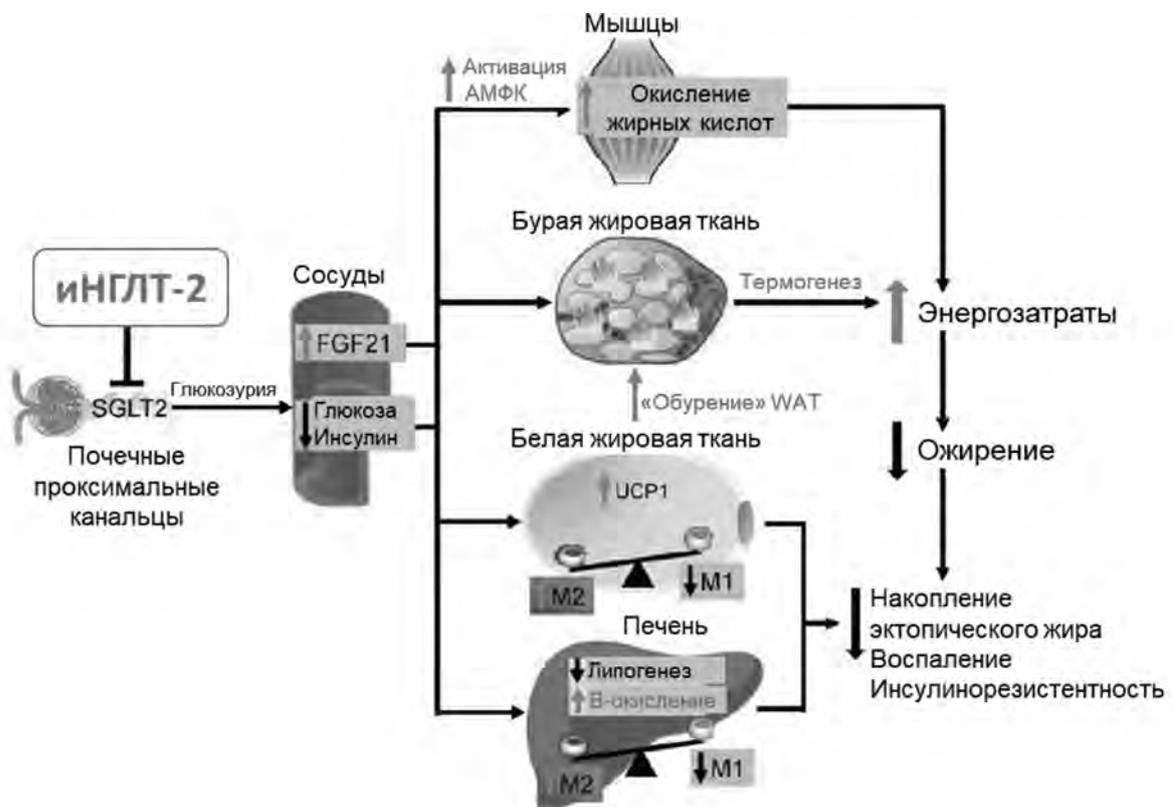


Рис. 5. Протективные эффекты иНГЛТ-2 у пациентов с ожирением [55]: WAT – белая жировая ткань, UCP1 – разобщающий белок 1 типа, FGF21 – фактор роста фибробластов 21

Применение иНГЛТ-2 у пациентов, госпитализированных по поводу инфекции COVID-19, изучалось в ходе исследования DARE-19 – единственного рандомизированного двойного слепого исследования по применению сахароснижающих препаратов у пациентов, госпитализированных по поводу инфекции COVID-19, с наличием по крайней мере одного фактора кардиометаболического риска [56]. В результате исследования было показано, что применение иНГЛТ-2 дапаглифлозина было безопасным и характеризовалось хорошей переносимостью, однако не сопровождалось значимым снижением частоты развития дисфункции внутренних органов или смерти, а также не приводило к улучшению клинического состояния пациентов [56]. Вместе с тем, с учетом возможных рисков развития кетоацидоза и острого почечного повреждения при тяжелом течении COVID-19 от использования данной группы препаратов следует отказаться, а коррекцию показателей гликемии следует проводить препаратами инсулина короткого действия [49]. Сводные данные о положительных и негативных эффектах сахароснижающих препаратов у пациентов с инфекцией COVID-19 представлены в таблице. Важно отметить, что многие из представленных в таблице данных получены в ходе ретроспективных исследований со значительным влиянием искажающих факторов в виде различных показаний к применению данных препаратов, различий профиля риска и тяжести инфекции COVID-19 у изученных пациентов.

Таким образом, ожирение является очевидным и важным фактором заболеваемости тяжелыми формами и смертности в результате инфекции COVID-19. Сочетание пандемий ожирения и инфекции COVID-19 требует реализации четких стратегий борьбы с ожирением, пропаганды здорового питания и повышения физической активности. Представленный в настоящем обзоре существенный вклад ожирения в развитие инфекции COVID-19 определяет возможность использования врачами-инфекционистами и эндокринологами отдельных групп препаратов, влияющих на наиболее уязвимые патогенетические триггеры развития ожирения и сопутствующей патологии: процессы голода и насыщения, снижение чувствительности к инсулину, развитие липотоксичности и хронического воспаления. Спектр позитивных эффектов новых антигипергликемических препаратов из групп агПП-1 и иНГЛТ-2 в сочетании с хорошо изученным профилем эффективности и безопасности представляет новую возможность для лечения ожирения в условиях пандемии COVID-19.

Литература

1. Ng M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2014. Vol. 384. №. 9945. P. 766 – 781.
2. Муромцева, Г.А. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ /

Таблица

Потенциальные эффекты сахароснижающих препаратов у пациентов с инфекцией COVID-19 [Steenblock S et al]

Класс сахароснижающих препаратов	Потенциальные позитивные эффекты	Потенциальные негативные эффекты
Метформин	Стабилизирует ACE2, модулирует ось «ACE2 – ангиотензин II – AT1R», ингибирует связывание вируса с клетками организма-хозяина, ингибирует митохондриальный комплекс I, защищает эндотелий и сосудистое русло, снижает созревание вируса	Риск обезвоживания, лактацидоза, хронической болезни почек, острого почечного повреждения
иНГЛТ-2	Снижают вирусную нагрузку, кардио- и ренопротективные эффекты	Риск обезвоживания, кетоацидоза, острого почечного повреждения
АрГПП-1	Противовоспалительные эффекты, борьба с эндотелиальной дисфункцией, улучшают функцию сердечно-сосудистой системы и почек	Снижают аппетит и ускоряют насыщаемость, возможны негативные эффекты со стороны ЖКТ
Ингибиторы DPP4	Блокируют захват вируса в клетку, снижают воспалительный ответ, хорошо переносятся пациентами	Увеличение смертности у пожилых пациентов (возможно, за счет сопутствующих заболеваний)
Инсулин	Противовоспалительные эффекты	Гипогликемия, высокие дозы увеличивают смертность при инфекции COVID-19

- Г.А. Муромцева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2014. — Т. 13, № 6. — С. 4–11.
3. Dzaou V.J., Antman E.M., Black H.R., Hayes D.L., et al. The cardiovascular disease continuum validated: Clinical evidence of improved patient outcomes: Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006; 114 (25): 2850–70.
 4. Louie J.K., Acosta M., Winter K., Jean C., et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009; 302 (17): 1896–902
 5. Rajgor D., Lee M., Archuleta S., et al. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(7):776-777.
 6. Fischer F, Raiber L, Boscher C, Winter MH. COVID-19 and the Elderly: Who Cares? *Front Public Health*. 2020;8:151.
 7. Singh A., Gupta R., Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and con-troversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):283-287.
 8. Sattar N., McInnes I., McMurray J. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*. 2020;142(1):4-6.
 9. ICNARC report on COVID-19 in critical care 08 May 2020. Available from: <https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Reports>
 10. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age. 2007–2008 to 2015–2016. *J Am Med Assoc*. 2018;319(16):1723–1725.
 11. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul;28(7):1195-1199.
 12. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(7):341-342.
 13. Tilg, H.; Moschen, A.R. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol*. 2006, 6, 772–783.
 14. Huttunen R, Syrjanen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:333-340.
 15. Liu X, Wang H, Shi S, et al Association between IL-6 and severe disease and mortality in COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis *Postgrad Med J*. 2021 Jun 3;postgrad-medj-2021-139939
 16. Романцова Т.И., Сыч И.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении / Т.И. Романцова, И.П. Сыч // Ожирение и метаболизм. — 2019. — Т.16, № 4. С 3-17.
 17. Adler B., Kaushansky K., Rubin C. Obesity-driven disruption of haematopoiesis and the bone marrow niche. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(12):737-48. doi:10.1038/nrendo.2014.169
 18. Cai S., Liao W., Chen S., et al. Association between obesity and clinical prognosis in patients infected with SARS-CoV-2. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1): 80.
 19. Khan AS, Hichami A, Khan NA. Obesity and COVID-19: Oro-Naso-Sensory Perception. *J Clin Med*. 2020;9(7):2158.
 20. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1925–32.
 21. Чумакова, Г.А. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. — 2016. — Т. 21, № 4. — С 89–96.
 22. Панова, Е.И. Коронавирусная инфекция у пациента с ожирением (обзор литературы) / Е.И. Панова, М.С. Пиманкина // Архивъ внутренней медицины. — 2021. — № 11(3). — С. 209–216.
 23. Шатунова П.О. Ангиотензин-превращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19 / П.О. Шатунова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2020. — № 97(4). — С. 339–345.
 24. Yu J, Chai P, Ge S and Fan X. Recent Understandings Toward Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): From Bench to Bedside. *Front. Cell Dev. Biol*. 8:476.
 25. Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the adipose tissue in COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(7):1178–1179.
 26. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48: E 004.
 27. Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano MT, Davì G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2012;13(1):27–42.
 28. Borch KH, Nyegaard C, Hansen JB, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T et al. Joint effects of obesity and body height on the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(6):1439–1444.
 29. Бойков, В.А. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением / В.А. Бойков [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2013. — № 12(1). — С. 86–92.
 30. Бочкарев, М.В. Жалобы на нарушения дыхания во сне и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России: данные исследования ЭССЕ-РФ / М.В. Бочкарев [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2018. — № 6. — С. 152–158.
 31. Iacobellis G. COVID-19 and Diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract* 2020;26:108125.
 32. Alshanwani A, Kashour T, Badr A. Anti-Diabetic Drugs GLP-1 Agonists and DPP-4 Inhibitors may Represent Potential Therapeutic Approaches for COVID-19. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021 Aug 9.
 33. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (5): 846–8.
 34. Olsen R., Krogh-Madsen R., Thomsen C., et al. Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *JAMA*. 2008;299(11):1261-3.
 35. Palaiodimos L., Kokkinidis D., Li W., et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262.
 36. Pan A., Sun Q., Czernichow S., et al. Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(4):595-602.
 37. Codella R, Luzi L, Inverardi L, Ricordi C. The anti-inflammatory effects of exercise in the syndromic thread of diabetes and autoimmunity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(19):3709–3722.
 38. Rauber, F.; Da Costa Louzada, M.L.; Steele, E.M.; Millett, C.; Monteiro, C.A.; Levy, R.B. Ultra-Processed Food Consumption and Chronic Non-Communicable Diseases-Related Dietary Nutrient Profile in the UK (2008–2014). *Nutrients* 2018, 10, 587.
 39. Lee, I.-M.; Shiroma, E.J.; Lobelo, F.; Puska, P.; Blair, S.N.; Katzmarzyk, P.T. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012, 380, 219–229.
 40. Sridhar, G.R.; Sanjana, N.S.N. Sleep, Curr. Immunol. Rev. cadian dysrhythmia, obesity and diabetes. *World J. Diabetes* 2016, 7, 515–522.

41. Fricchione, G.L. The Challenge of Stress-Related Non-Communicable Diseases. *Med. Sci. Monit. Basic Res.* 2018, 24, 93–95.
42. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev.* 2014 May-Jun;22(3):147-51.
43. Alexopoulos, N.; Melek, B.H.; Arepalli, C.D.; Hartlage, G.-R.; Chen, Z.; Kim, S.; Stillman, A.E.; Raggi, P. Effect of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on epicardial adipose tissue in hyperlipidemic post-menopausal women: A substudy of the BELLES trial (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013, 61, 1956–1961
44. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antivir Res.* 2013;99:417–35.
45. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology.* 2018;154:69–75.
46. Pryor R., Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem. J.* 2015. № 471. P. 307–322.
47. Samuel SM, Varghese E, Büsselberg D. Therapeutic potential of metformin in COVID-19: reasoning for its protective role. *Trends Microbiol.* 2021 Oct;29(10):894-907.
48. Bramante CT, Buse J, Tamaritz L, et al. Outpatient metformin use is associated with reduced severity of COVID-19 disease in adults with overweight or obesity. *J Med Virol.* 2021;93(7):4273-4279.
49. Cranston, Nicholson, Meeking, Butt, Kar, Cummings. Urgent Safety Notice: Use of SGLT2 inhibitors during the Covid-19 Crisis. R United Hosp Bath NHS Found Trust. 2020 Apr 3.
50. Lu G, Hu Y, Wang Q, Qi J, Gao F, Li Y, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature.* 2013;500:227–31.
51. Rizzo M, Nikolic D, Patti AM, et al. GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiometabolic risk: potential underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864:2814–2821.
52. Hattori Y., Jojima T., Tomizawa A et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. *Diabetologia.* 2010; 53 (7): 2256-2263
53. Kahkoska AR, Abrahamson TJ, Alexander GC, et al. N3C consortium. association between glucagon-like peptide 1 receptor agonist and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use and COVID-19 Outcomes. *Diabetes Care.* 2021 Jun 16;dc210065
54. Del Prato S. (2009) Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med* 26: 1185–1192
55. Liang Xu & Tsuguhito Ota (2018) Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization, *Adipocyte*, 7:2, 121-128
56. Kosiborod MN, Esterline R, Furtado RHM, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 586–94.
57. Steenblock S, Schwarz P, Ludwig B et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Volume 9, Issue 11, 2021: 786-798.
- References**
1. Ng M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet.* 2014. Vol. 384. №. 9945. P. 766–781.
2. Muromtseva G. A. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevaniy v rossiyskoy populyatsii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovaniya ESSE-RF / G.A. Muromtseva [i dr.] // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* – 2014. – T. 13, № 6. – S. 4–11 (In Russian).
3. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., Hayes D.L., et al. The cardiovascular disease continuum validated: Clinical evidence of improved patient outcomes: Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation.* 2006; 114 (25): 2850–70.
4. Louie J.K., Acosta M., Winter K., Jean C., et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA.* 2009; 302 (17): 1896–902
5. Rajgor D., Lee M., Archuleta S., et al. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(7):776-777.
6. Fischer F, Raiber L, Boscher C, Winter MH. COVID-19 and the Elderly: Who Cares? *Front Public Health.* 2020;8:151.
7. Singh A., Gupta R., Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and con-troversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):283-287.
8. Sattar N., McInnes I., McMurray J. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation.* 2020;142(1):4-6.
9. ICNARC report on COVID-19 in critical care 08 May 2020. Available from: <https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Reports>
10. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age. 2007–2008 to 2015–2016. *J Am Med Assoc.* 2018;319(16):1723–1725.
11. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Jul;28(7):1195-1199.
12. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(7):341-342.
13. Tilg, H.; Moschen, A.R. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2006, 6, 772–783.
14. Huttunen R, Syrjanen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:333-340.
15. Liu X, Wang H, Shi S, et al Association between IL-6 and severe disease and mortality in COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis *Postgrad Med J.* 2021 Jun 3;postgrad-medj-2021-139939
16. Romantsova T.I., Sych I.P. Immunometabolizm i metavo-spalenie pri ozhireнии / T.I. Romantsova, I.P. Sych // *Ozhirenie i metabolizm.* – 2019. – T.16, № 4. S 3-17.
17. Adler B., Kaushansky K., Rubin C. Obesity-driven disruption of haematopoiesis and the bone marrow niche. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(12):737-48. doi:10.1038/nrendo.2014.169
18. Cai S., Liao W., Chen S., et al. Association between obesity and clinical prognosis in patients infected with SARS-CoV-2. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1): 80.
19. Khan AS, Hichami A, Khan NA. Obesity and COVID-19: Oro-Naso-Sensory Perception. *J Clin Med.* 2020;9(7):2158.
20. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1925–32.
21. Chumakova G.A. Metody otsenki vistseral'nogo ozhireniya v klinicheskoy praktike / G.A. Chumakova, N.G. Veselovskaya // *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* – 2016. – T. 21, № 4. S 89–96 (In Russian).

22. Panova E.I. Koronavirusnaya infektsiya u patsienta s ozhireniem (obzor literatury) / E.I. Panova, M.S. Pimankina // Arkhiv" vnutrenney meditsiny. — 2021. — № 11(3). — S. 209-216 (In Russian).
23. Shatunova P.O. Angiotenzin-prevrashchayushchiy ferment 2. Podkhody k patogeneticheskoy terapii COVID-19 / P.O. Shatunova [i dr.] // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. — 2020. — № 97(4). S. 339–345 (In Russian).
24. Yu J, Chai P, Ge S and Fan X. Recent Understandings Toward Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): From Bench to Bedside. *Front. Cell Dev. Biol.* 8:476.
25. Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the adipose tissue in COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(7):1178–1179.
26. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48: E 004.
27. Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano MT, Davì G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2012;13(1):27–42.
28. Borch KH, Nyegaard C, Hansen JB, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T et al. Joint effects of obesity and body height on the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(6):1439–1444.
29. Boykov V. A. Sostoyanie funktsii vneshnego dykhaniya u patsientov s ozhireniem / V.A. Boykov [i dr.] // Byulleten' sibirskoy meditsiny. — 2013. — № 12(1). S. 86–92 (In Russian).
30. Bochkarev M. V. Zhaloby na narusheniya dykhaniya vo sne i faktory riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy v regionakh Rossii: dannye issledovaniya ESSE-RF / M.V. Bochkarev [i dr.] // Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. — 2018. — № 6. S. 152–158 (In Russian).
31. Iacobellis G. COVID-19 and Diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract* 2020;26:108125.
32. Alsharwani A, Kashour T, Badr A. Anti-Diabetic Drugs GLP-1 Agonists and DPP-4 Inhibitors may Represent Potential Therapeutic Approaches for COVID-19. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021 Aug 9.
33. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (5): 846–8.
34. Olsen R., Krogh-Madsen R., Thomsen C., et al. Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *JAMA*. 2008;299(11):1261-3.
35. Palaodimos L., Kokkinidis D., Li W., et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262.
36. Pan A., Sun Q., Czernichow S., et al. Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(4):595-602.
37. Codella R, Luzi L, Inverardi L, Ricordi C. The anti-inflammatory effects of exercise in the syndromic thread of diabetes and autoimmunity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(19):3709–3722.
38. Rauber, F.; Da Costa Louzada, M.L.; Steele, E.M.; Millett, C.; Monteiro, C.A.; Levy, R.B. Ultra-Processed Food Consumption and Chronic Non-Communicable Diseases-Related Dietary Nutrient Profile in the UK (2008–2014). *Nutrients* 2018, 10, 587.
39. Lee, I.-M.; Shiroma, E.J.; Lobelo, F.; Puska, P.; Blair, S.N.; Katzmarzyk, P.T. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012, 380, 219–229.
40. Sridhar, G.R.; Sanjana, N.S.N. Sleep, Curr. Immunol. Rev. *cardian dysrhythmia, obesity and diabetes*. *World J. Diabetes* 2016, 7, 515–522.
41. Fricchione, G.L. The Challenge of Stress-Related Non-Communicable Diseases. *Med. Sci. Monit. Basic Res*. 2018, 24, 93–95.
42. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev*. 2014 May-Jun;22(3):147-51.
43. Alexopoulos, N.; Melek, B.H.; Arepalli, C.D.; Hartlage, G.-R.; Chen, Z.; Kim, S.; Stillman, A.E.; Raggi, P. Effect of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on epicardial adipose tissue in hyperlipidemic post-menopausal women: A substudy of the BELLES trial (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning). *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013, 61, 1956–1961
44. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antivir Res*. 2013;99:417–35.
45. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology*. 2018;154:69–75.
46. Pryor R., Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem. J*. 2015. № 471. P. 307–322.
47. Samuel SM, Varghese E, Büsselberg D. Therapeutic potential of metformin in COVID-19: reasoning for its protective role. *Trends Microbiol*. 2021 Oct;29(10):894-907.
48. Bramante CT, Buse J, Tamaritz L, et al. Outpatient metformin use is associated with reduced severity of COVID-19 disease in adults with overweight or obesity. *J Med Virol*. 2021;93(7):4273-4279.
49. Cranston, Nicholson, Meeking, Butt, Kar, Cummings. Urgent Safety Notice: Use of SGLT2 inhibitors during the Covid-19 Crisis. R United Hosp Bath NHS Found Trust. 2020 Apr 3.
50. Lu G, Hu Y, Wang Q, Qi J, Gao F, Li Y, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature*. 2013;500:227–31.
51. Rizzo M, Nikolic D, Patti AM, et al. GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiometabolic risk: potential underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864:2814–2821.
52. Hattori Y., Jojima T., Tomizawa A et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. *Diabetologia*. 2010; 53 (7): 2256-2263
53. Kahkoska AR, Abrahamsen TJ, Alexander GC, et al. N3C consortium. association between glucagon-like peptide 1 receptor agonist and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use and COVID-19 Outcomes. *Diabetes Care*. 2021 Jun 16:dc210065
54. Del Prato S. (2009) Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med* 26: 1185–1192
55. Liang Xu & Tsuguhito Ota (2018) Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization, *Adipocyte*, 7:2, 121-128
56. Kosiborod MN, Esterline R, Furtado RHM, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 586–94.
57. Steenblock S, Schwarz P, Ludwig B et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Volume 9, Issue 11, 2021: 786-798.

Авторский коллектив:

Халимов Юрий Шавкатович – начальник кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-941-18-56, e-mail: yushkha@gmail.com

Агафонов Павел Владимирович – докторант при кафедре военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-275-24-48, e-mail: mveda-nio@mil.ru

Киреева Елена Борисовна – доцент кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-921-915-62-80, e-mail: kirr72@mail.ru