

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ ЗВ'ЯЗОК РОЗВИТКУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ, ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТУ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА ОСНОВІ АНАЛІЗУ ДАНИХ СУЧАСНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

О.О., Бугерчук¹, М.М. Рожко², Т.І., Матвійків³, О.В. Бугерчук⁴

Івано-Франківський національний медичний університет;

76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;

тел. 0997009203, e-mail: buherchuk_ol@ifnmti.edu.ua

Наприкінці 2019 року світ заповнила пандемія вірусу SARS-CoV-2, що змусила мільярди людей навчитись жити в світі, повному нових правил та обмежень. Від початку пандемії лікарі навчались боротись з цим вірусом, а згодом – вивчати та боротись з наслідками та ускладненнями даної хвороби. Відомо, що у більшості інфікованих, особливо в молодому віці, захворювання має легший перебіг, порівняно з особами старшого віку. У деяких пацієнтів захворювання швидко прогресує та розвиваються різноманітні ускладнення. Тому раннє виявлення та своєчасне лікування критичних випадків має вирішальне значення. Метою дослідження було проаналізувати патофізіологічний зв'язок між COVID-19, цукровим діабетом та захворюванням тканин пародонту, опираючись на досвід іноземних фахівців згідно огляду сучасних літературних джерел.

Ключові слова: COVID-19, цукровий діабет, пародонтит, АПФ-2.

Вступ

Дані літератури [1, 2, 3] підтвердили, що більшість пацієнтів із COVID-19 – чоловіки. За даними Nanshan Chen *et al* [1] серед хворих на SARS-CoV-2 реєструється більша кількість хворих чоловіків з наявними супутніми хронічними захворюваннями, аніж жінок, внаслідок слабшої реакції імунної системи.

Станом на сьогодні достеменно невідомою залишається картина довгострокових наслідків перенесеної інфекції [4], але вже можна виокремити основний вплив вірусу на різні системи організму.

Найсильніший вплив коронавірус має на дихальну систему. Наявність хронічних хвороб серця є фактором ризику складного протікання коронавірусної інфекції, але водночас і сама хвороба може викликати проблеми в роботі серцево-судинної системи. Вірус SARS-CoV-2 може впливати на роботу центральної та периферичної нервової системи. Зокрема, це пов'язано з тим, що він є нейроінвазивним, тобто може проникати

безпосередньо в тканини мозку. Коронавірусна інфекція може впливати також на інші органи. У багатьох пацієнтів після одужання спостерігаються проблеми в роботі печінки. Зазнає впливу й ендокринна система. Зокрема помічено зв'язок цукрового діабету і коронавірусної інфекції. При обстеженні стоматологічного статусу пацієнта, хворого на коронавірус, або ж того, що знаходиться в постковідному стані, часто відзначаються скарги на біль у яснах, їхню кровоточивість чи рухомість зубів.

Мета дослідження

Проаналізувати патофізіологічний зв'язок між коронавірусною хворобою, цукровим діабетом та пародонтитом, опираючись на досвід фахівців з різних країн згідно огляду сучасних літературних джерел.

Численними дослідженнями [4, 5] встановлений взаємозв'язок між соматичними захворюваннями і станом органів ротової порожнини, який пов'язаний з порушенням гемодинаміки, метаболізму, імунологічними і нейрорегуляторними розпадами в організмі. Деякі автори [6] відносять захворювання тканини пародонту до так званих «малих симптомів» діабету. Цукровий діабет був визнаний фактором ризику для розвитку захворювань тканин пародонту як в епідеміологічних, так і в перехресних дослідженнях. В однакових вікових і статевих групах частота захворювань тканин пародонту у пацієнтів на тлі цукрового діабету складала 7%, тоді як у пацієнтів без цукрового діабету – 2% [7], що підтверджує зв'язок між цукровим діабетом та пародонтитом. Більше того, є дані [8, 9], що пародонтологічне лікування призводить до поліпшення глікемічного контролю у пацієнтів з діабетом 2-го типу та метаболічним синдромом, а також до покращення функції нирок.

На тлі коронавірусної пандемії кількість хворих на цукровий діабет та пародонтит почала різко зростати. Тож виникло питання, який саме зв'язок між вірусом SARS-CoV-2, цукровим діабетом та пародонтитом.

Проаналізувавши літературні джерела зарубіжного видання [5, 10, 11, 12], що стосуються SARS-CoV-2 та його ускладнень, зокрема цукрового діабету та захворювань тканин пародонту, було виявлено, що один із факторів, який пов'язує дані захворювання між собою є ангіотензинперетворюючий фермент 2 (АПФ-2).

АПФ-2 – ключовий ензим ренін-ангіотензинової системи (РАС) [13], фермент-протеаза, основною функцією якого є розщеплення пептидного гормону ангіотензин I до більш активної форми ангіотензину II. Також цей білок є рецептором для входу в клітину низки вірусів, зокрема коронавірусів SARS-CoV та SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 використовує АПФ-2 як рецептор для проникнення в клітини людини.

Зв'язок між SARS-CoV-2 та цукровим діабетом.

Діабет є одним з найважливіших факторів ризику важкого перебігу COVID-19 та пов'язаної з ним смертності. З іншого боку, нові дані [14, 15] свідчать про специфічний вплив COVID-19 на сам діабет. Випадки вперше виявленого («нового») діабету [14, 16, 17], а також гострих, важких метаболічних ускладнень вже існуючого діабету спостерігалися у людей з COVID-19. Зокрема, були повідомлення про небезпечні для життя зміни метаболізму глюкози, включаючи такі, як діабетичний кетоацидоз (ДКА), гіперосмолярний синдром [14, 15, 18]. Ще більш ніж 15 років тому з'явилися дослідження, які підтверджують той факт, що АПФ-2 у великій кількості виявляється в метаболічних органах і тканинах, включаючи β -клітини підшлункової залози [19, 20]. АПФ-2 є ключовим ферментом у РАС, де він каталізує перетворення ангіотензину II, класичну ефекторну молекулу цього шляху і потужний вазоконстриктор, у вазодилататор – ангіотензин 1–7. Після ендоситозу SARS-CoV-2 знижується експресія АПФ-2 [20, 21], що призводить до шкідливих дій ангіотензину II (в основному, через підтип рецепторів ангіотензину-I). Ці ефекти включають зниження кровотоку до тканин, порушення сигналізації інсуліну, збільшення оксидативного стресу. Як наслідок – зниження секреції інсуліну, ліполіз, глікогеноліз, посилення глюконеогенезу в печінці та скелетних м'язах [22, 23], що, в свою чергу, призводить до інсулінорезистентності. Руйнування β -клітин підшлункової залози вірусом SARS-CoV-2, імовірно, через дію АПФ-2, актуальне як для цукрового діабету 1-го типу, так і для цукрового діабету 2-го типу, де дефіцит інсуліну відіграє ключову роль. Якщо при діабеті 1-го типу інсуліновий дефіцит виникає принаймні частково в результаті аутоімунних процесів, то при діабеті 2-го типу дефіцит інсуліну – здебільшого аномалія, що може розвиватись в результаті глюкозотоксичності до β -клітин після гіперглікемії, що викликана інсулінорезистентністю [24].

Для більш детального вивчення даного питання міжнародною групою провідних дослідників було створено Глобальний реєстр діабету, пов'язаного з COVID-19 (<https://covidiab.e-dendrite.com/>). Мета такого реєстру полягає в тому, щоб охарактеризувати «новий» діабет, пов'язаний з коронавірусною хворобою, дослідити його патогенез, лікування та результати. Окрім того, планується вивчити детальніше клінічний перебіг цукрового діабету у пацієнтів з уже існуючим захворюванням, у яких, на фоні COVID-19, розвиваються важкі метаболічні ускладнення. Реєстр повністю анонімований та вміщує набір розширених даних для більш детального вивчення питання секреторної здатності інсуліну, інсулінорезистентності, статусу аутоімунних тіл. Такий ретельний підхід до вивчення даної проблематики допоможе більш детально вивчити механізм розвитку цукрового діабету на фоні коронавірусної хвороби.

Зв'язок між SARS-CoV-2 та захворюваннями тканин пародонту.

Починаючи з 2020 року було проведено низку досліджень для встановлення імовірності прямого зв'язку між пародонтитом та характером перебігу коронавірусної хвороби. У статті Marouf *et al* [9] описано дослідження «контроль-випадок», метою якого було встановити, наскільки пародонтит пов'язаний з ускладненням COVID-19. Пацієнтів з діагнозом COVID-19 було відібрано з національних електронних медичних карток медичної корпорації Hamad Medical Corporation (HMC) у Катарі. Було включено пацієнтів з підтвердженим діагнозом COVID-19 з наявними двома позитивними ПЛР-тестами на SARS-CoV-2 та наявною ортопантомограмою, зробленою до початку захворювання, щоб дослідити ступінь пародонтиту. Також було отримано інформацію про демографічні та інші відповідні фактори ризику, пов'язані з ускладненнями коронавірусної хвороби, включаючи індекс маси тіла, шкідливі звички (паління), наявність хронічних системних захворювань та ін. Результати проведеного дослідження виявили, що ризик ускладнень COVID-19 був значно вищим серед пацієнтів з середнім та тяжким ступенем пародонтиту, порівняно з пацієнтами з більш легким перебігом або взагалі без нього.

На даний момент, існує декілька версій стосовно того, які саме механізми забезпечують значний зв'язок між пародонтитом та COVID-19. Дослідження, включаючи біоінформативний аналіз, виявили наявність рецепторів АПФ-2 у слизовій оболонці ротової порожнини, включаючи язик, слизову оболонку щік та ясен. Зважаючи на це, можна припустити, що слизова оболонка ротової порожнини може бути потенційним шляхом потрапляння вірусу SARS-CoV-2 в людський організм [25, 26]. Згідно дослідження Takahashi *et al* [27] було виявлено, що культуральний супернатант пародонтопатогенної бактерії *Fusobacterium nucleatum* індукуює експресію АПФ-2 в епітеліальних клітинах альвеол, а також вироблення інтерлейкінів ІЛ-6, ІЛ-8 в епітеліальних клітинах дихальної системи людини. Такі результати вказують на те, що збільшена кількість пародонтопатогенних бактерій через погану гігієну ротової порожнини призводить до загостреного перебігу Covid-19. Thodor Balaji *et al* [26] висловив припущення, що важливу роль в інфікуванні вірусом SARS-CoV-2 клітину-мішень відіграє фурин, який розщеплює S-глікопротеїд на дві субодиниці (S1, S2), після чого рецептор-зв'язуючий домен субодиниці S1 приєднується до АПФ-2, що і підвищує вірулентність SARS-CoV-2. Було висловлено припущення [28, 29], що ротова порожнина, а особливо парадонтальні кишень, можуть виступати в якості вірусного резервуару. Sahni *et al* [30] дослідили, що у патогенезі обох захворювань бере участь нетоз (англ. NETosis – Neutrophil Extracellular Trap) – програмована клітинна загибель нейтрофілів, що супроводжується викиданням ними «тенет» у вигляді ДНК.

Ними було висловлено припущення, що при такому процесі відбувається сильна відповідь Т-хелпера 17, яка при важкому ступені пародонтиту може посилити цитокінетичний шторм при COVID-19. У своєму дослідженні Maruof *et al* [9] також відзначила, що у ковідних пацієнтів з наявними захворюваннями тканин пародонту рівень лейкоцитів та С-реактивного білку у сироватці крові був значно вищим, у порівнянні з непародонтологічними пацієнтами. Це може свідчити про можливий зв'язок такої асоціації через системне запалення.

Висновки

Важливо встановити повне розуміння впливу COVID-19 на ризик розвитку діабету для з'ясування основних механізмів взаємозв'язку.

Поліпшення та підтримка здоров'я ротової порожнини, зокрема тканин пародонту, може стати важливою частиною догляду за пацієнтами за рахунок зниження у них ризику розвитку системних захворювань, що, в свою чергу, може знизити захворюваність на COVID-19.

Література

1. Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, Jingli Wang, Ying Liu, Yuan Wei, Jia'an Xia, Ting Yu, Xinxin Zhang and Li Zhang. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 15-21 February; 395(10223): 507–513.
2. Lipsky MS, Hung M. Men and COVID-19: a pathophysiologic review. *Am J Mens Health*. 2020;14(5):1557988320954021.
3. Walter LA, McGregor AJ. Sex- and Gender-specific Observations and Implications for COVID-19. *West J Emerg Med*. 2020;21(3):507-9.
4. Chowdhury, Md Rayhan, Mas-ud, Md Atik, Ali, Md Roushan, Fatamatuzzohora, Mst, Shimu, Ajmeri Sultana, Haq, Md Anamul, Islam, Md Ashikul, Hossain, Md Firose, Hosenuzzaman, Md, Islam, Md Mominul, Hasan, Md Faruk, Matin, Mohammad Nurul. Harmful Effects of COVID-19 on Major Human Body Organs: A Review. *Journal of Pure & Applied Microbiology*. 2021; 15(2):500-511.
5. Uday Jain. Effect of COVID-19 on the Organs. *Cureus*. 2020 Aug; 12(8): e9540.
6. P. M. Preshaw, A. L. Alba, D. Herrera, S. Jepsen, A. Konstantinidis, K. Makrilakis and R. Taylor. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012; 55(1): 21–31.
7. Bartolod P.M., Marshal R.I., Georgiov T., Mercado F.B. Periodontal Diseases and Health Condition // Пародонтологія. - 2003.- №3 (28). - С.5-8.
8. Teeuw, W. J., Gerdes, V. E. A., & Loos, B. G. (2010). Effect of periodontal

treatment on glycemic control of diabetic patients: A systematic review and metaanalysis. *Diabetes Care*, 33(2), 421–427.

9. Nadya Marouf, Wenji Cai, Khalid N. Said, Hanin Daas, Hanan Diab, Venkateswara Rao Chinta, Ali Ait Hssain, Belinda Nicolau, Mariano Sanz and Faleh Tamimi. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case–control study. *J Clin Periodontol*. 2021 Apr; 48(4): 483–491.

10. Ming Zheng ACE2 and COVID-19 Susceptibility and Severity. 2022 Apr 1;13(2):360-372.

11. Nirmal Vadgama, Alexander Kreymerman, Jackie Campbell, Olga Shamardina, Christiane Brugger, Genomics England Research Consortium, Alexandra M. Deaconescu, Richard T. Lee, Christopher J. Penkett, Casey A. Gifford, Mark Mercola, Jamal Nasir and Ioannis Karakikes. SARS-CoV-2 Susceptibility and ACE2 Gene Variations Within Diverse Ethnic Backgrounds. *Front. Genet.* 13:888025.

12. Jerzy Sienko, Izabela Marczak, Maciej Kotowski, Anna Bogacz, Karol Tejchman, Magdalena Sienko and Katarzyna Kotfis. Association of ACE2 Gene Variants with the Severity of COVID-19 Disease—A Prospective Observational Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 12622.

13. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol*. 2020.

14. Y. Jie Chee, S. Jia Huey Ng, E. Yeoh, Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus, *Diabetes Research and Clinical Practice* (2020). *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Jun;164:108166

15. Juyi Li; Xiufang Wang; Jian Chen; et al; COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis; *Diabetes Obes Metab*; 2020 Oct;22(10):1935-1941.

16. Ting Zhang, Qimin Mei, Zhaocai Zhang, Joseph Harold Walline, Yecheng Liu, Huadong Zhu and Shuyang Zhang. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* (2022) 20:444.

17. Catherine E. Barret, Alain K. Koyama, Pablo Alvarez, Wilson Chow, Elizabeth A. Lundeen, Cria G. Perrine, Meda E. Pavkov, Deborah B. Rolka, Jennifer L. Wiltz, Lara Bull-Otterson, Simone Gray, Tegan K. Boehmer, Adi V. Gundlapalli, David A. Siegel, Lyudmyla Kompaniyets, Alyson B. Goodman, Barbara E. Mahon, Robert V. Tauxe, Karen Remley, Sharon Saydah. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged. *US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention MMWR / January 14, 2022 / Vol. 71 / No. 2.*

18. Huihui Ren, Yan Yang, Fen Wang, Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID19. *Cardiovasc Diabetol* 19, 58(2020).

19. Tikellis C., Wookey P.J., Candido R., Andrikopoulos S., Thomas M.C., Cooper M.E. Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat. *Diabetes* 2004;53:989-97.
20. T., Tapp R.J., Cooper M.E., Zimmet P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes & Metabolism*. Volume 47, Issue 2, March 2021, 101204.
21. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271–80.
22. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005;23:463–73.
23. Scheen A.J. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 2. Overview of physiological and biochemical mechanisms. *Diabetes Metab* 2004;30:498–505.
24. Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:709–16.
25. Hao Xu, Liang Zhong, Jiabin Deng, Jiakuan Peng, Hongxia Dan, Xin Zeng, Taiwen Li, and Qianming Chen. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa *Int J Oral Sci.* 2020; 12: 8.
26. Thodur Madapusi Balaji, Saranya Varadarajan, U.S. Vishal Rao, A. Thirumal Raj, Shankaragouda Patil, Gururaj Arakeri and Peter A. Brennan. Oral cancer and periodontal disease increase the risk of COVID 19? A mechanism mediated through furin and cathepsin overexpression. *Med Hypotheses.* 2020 Nov; 144: 109936.
27. Yuwa Takahashi, Norihisa Watanabe, Noriaki Kamio, Sho Yokoe, Ryuta Suzuki, Shuichi Sato, Toshimitsu Iinuma and Kenichi Imai. Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 and Proinflammatory Cytokines Induced by the Periodontopathic Bacterium *Fusobacterium nucleatum* in Human Respiratory Epithelial Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 1352.
28. Bao, L., Zhang, C., Dong, J., Zhao, L., Li, Y., & Sun, J. (2020). Oral microbiome and SARSCoV2: Beware of lung coinfection. *Frontiers in Microbiology*, 11:1840.
29. Botros, N., Iyer, P., & Ojcius, D. M. (2020). Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? *Biomedical Journal*, 43(4), 325–327.
30. Gupta, S., & Sahni, V. (2020). The intriguing commonality of NETosis between COVID-19 & Periodontal disease. *Medical Hypotheses*, 144, 109968.

Стаття надійшла до редакційної колегії 28.11.2022 р.

**THE PATHOPHYSIOLOGY RELATIONSHIP OF THE
DEVELOPMENT OF CORONAVIRUS DISEASE, PERIODONTAL
DISEASES AND DIABETES MELLITUS BASED ON ANALYSIS OF
MODERN LITERATURE SOURCES**

O.O. Bugerchuk¹, M.M. Rozhko², T.I. Matviyukiv³, O.V. Bugerchuk⁴

*Ivano-Frankivsk National Medical University;
76018, Ivano-Frankivsk, st. Galytska, 2;
ph. 0997009203, e-mail: buherchuk_ol@ifnmu.edu.ua*

At the end of 2019, the SARS-CoV-2 virus pandemic swept the world, forcing billions of people to learn to live in a world full of new rules and restrictions. From the beginning of the pandemic, doctors learned to fight this virus, and later - to study and fight the consequences and complications of this disease. It is known that most infected people, especially at a young age, have a milder course of the disease compared to older people. In some patients, the disease progresses rapidly and various complications develop. . Therefore, early detection and timely treatment of critical cases is very important. The purpose of the study was to analyze the pathophysiological relationship between COVID-19, diabetes mellitus and periodontal tissue diseases, based on the experience of foreign specialists according to a review of modern literary sources.

Key words: *COVID-19, diabetes mellitus, periodontitis, ACE-2.*