



ARTICOL DE SINTEZĂ

Impactul COVID-19 la pacienții cu diabet zaharat și alte maladii endocrine

Stela Vudu^{2†}, Nadejda Cazac^{2†}, Diana Munteanu^{1,2†},
Lorina Vudu^{1,2†*}

¹Catedra de endocrinologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Laboratorul de endocrinologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 04.07.2020

Data acceptării spre publicare: 03.08.2020

Autor corespondent:

Lorina Vudu, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de endocrinologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: lorina.vudu@usmf.md

REVIEW ARTICLE

COVID-19 impact on patients with diabetes mellitus and other endocrine diseases

Stela Vudu^{2†}, Nadejda Cazac^{2†}, Diana Munteanu^{1,2†},
Lorina Vudu^{1,2†*}

¹Chair of endocrinology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Endocrinology laboratory, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 04.07.2020

Accepted for publication on: 03.08.2020

Corresponding author:

Lorina Vudu, PhD, univ. prof.

Chair of endocrinology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: lorina.vudu@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Datele existente la momentul actual privind mecanismele patogenetice, evoluția și managementul diabetului zaharat, obezității și altor maladii endocrine la persoanele cu COVID-19 sunt prezumtive, astfel, lăsând loc pentru noi cercetări bazate pe dovezi.

Ipoteza de cercetare

Prezentarea mecanismelor patogenetice implicate în evoluția COVID-19 la persoanele cu maladii endocrine, tabloul clinic și managementul acestora.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost efectuată sistematizarea informației referitor la mecanismele patogenetice implicate în evoluția COVID-19 la persoanele cu maladii endocrine, o atenție deosebită a fost acordată datelor recente despre asocierea COVID-19 cu diabetul zaharat și obezitatea. Un număr limitat de studii sunt disponibile actualmente la acest subiect, deci apare necesitatea unui nou articol de sinteză, care ar prezenta ultimele date, care pot servi ca imbold pentru noi cercetări în domeniu.

Rezumat

Introducere. Persoanele cu diabet zaharat și obezitate au risc crescut de evoluție gravă, complicații severe și deces cauzate de virusul COVID-19. Cunoașterea caracteristicilor

What is not known yet, about the topic

Currently, available data on pathogenetic mechanisms, evolution and management of diabetes, obesity and other endocrine diseases in people with COVID-19 is presumptive, thus leaving space for new evidence-based research.

Research hypothesis

Review of pathogenetic mechanisms of COVID-19 evolution, clinical course and management in people with endocrine disease.

Article's added novelty on this scientific topic

Systematization of information on pathogenetic mechanisms involved in COVID-19 evolution, in patients with endocrine disease was carried out, paying a special attention to recent data on association of COVID-19 and diabetes as well as obesity. A limited number of studies are currently available on this topic, so there is a need for a new synthesis article, which would present the latest data, which can serve as an impulse for new researches in the field.

Abstract

Introduction. Patients with diabetes mellitus and obesity have an increased risk of worsening evolution, severe complications and death caused by COVID-19. Knowledge of

clinice, fiziopatologiei și potențialelor mecanisme, care cresc aceste riscuri este necesară pentru managementul corect al acestor pacienți, pentru a stimula noi cercetări și a înțelege mai bine evoluția COVID-19 la pacienții cu diabet și obezitate.

Material și metode. Pentru a selecta datele din literatură a fost folosită baza de date *PubMed*, utilizând cuvintele cheie „*COVID-19 and diabetes mellitus*”, „*COVID-19 and obesity*”, „*COVID-19 and endocrine diseases*”. Astfel, a fost selectată informația care conținea date despre asocierea COVID-19 și maladiile endocrine.

Rezultate. Mecanismele patogenetice implicate în dezvoltarea diabetului zaharat și obezității (inflamația cronică subclinică, afectarea sistemului imun înăscut și dobândit, prezența patologiilor concomitente și altele), pot fi considerate ca factori predispozanți pentru severitatea evoluției COVID-19. În caz de îmbolnăvire este necesară revizuirea tratamentului cu inhibitorii SGLT-2, SU, analogii GLP-1 și metformină, în caz de evoluție severă a bolii.

Concluzii. Este extrem de important ca aceste persoane să evite infectarea, urmând sfaturile generale de prevenire date de autorități, pentru a reduce răspândirea virusului.

Cuvinte cheie: COVID-19, SARS-CoV-2, diabet zaharat, obezitate, maladii endocrine.

Introducere

În data de 11 martie 2020, Organizația Mondială a Sănătății a declarat stare de pandemie cu noul tip de coronavirus SARS-CoV-2 [1]. Primele studii arată că severitatea bolii și mortalitatea înaltă datorate infecției cu COVID-19 se înregistrează cel mai frecvent la indivizii cu patologii asociate: diabet zaharat, obezitate, patologii cardio-vasculare [2]. Persoanele cu diabet zaharat și obezitate morbidă au risc crescut de evoluție cu complicații severe și deces [3, 4, 5]. Mai mult decât atât, rata de spitalizare a persoanelor cu aceste comorbidități și cu vârsta peste 60 de ani a constituit de la 17 până la 27%, iar spitalizarea în unitățile de terapie intensivă a acestui grup a fost 27-71% și rata de deces – de la 2,2 până la 9,3% [6].

Cunoașterea caracteristicilor clinice, fiziopatologiei și potențialelor mecanisme care cresc aceste riscuri este necesară pentru managementul corect al acestor pacienți și pentru a stimula noi cercetări și a înțelege mai bine evoluția COVID-19 la pacienții cu diabet și alte maladii endocrine.

Material și metode

Sursa de căutare a fost baza de date online *PubMed*, *US National Library of Medicine*, *National Institute of Health* [7]. Articolele au fost selectate în baza cuvintelor-cheie „*COVID-19 and diabetes mellitus*”, „*COVID-19 and obesity*”, „*COVID-19 and endocrine diseases*”, publicate până în luna mai, 2020. De asemenea, au fost cercetate sursele bibliografice ale articolelor identificate și ulterior selectate cele considerate

clinice, fiziopatologiei și potențialelor mecanisme crescând aceste riscuri este necesară pentru managementul corect al acestor pacienți, stimularea noilor cercetări și o mai bună înțelegere a evoluției COVID-19 la pacienții cu diabet și obezitate.

Material and methods. Literature data was selected from the *PubMed* database, using keywords “*COVID-19 and diabetes mellitus*”, “*COVID-19 and obesity*”, “*COVID-19 and endocrine disease*”. In this way, scientific information containing data on the association of COVID-19 and endocrine disorders was reviewed.

Results. Pathogenetic mechanisms involved in the development of diabetes and obesity (chronic subclinical inflammation, innate and acquired immune system damage, presence of comorbidities and others), can serve as predisposing factors for the severity of COVID-19 evolution. In case of COVID-19, it is necessary to reevaluate the treatment with SGLT-2 inhibitors, SU drugs, GLP-1 analogues and metformin, in case of severe disease evolution.

Conclusions. It is extremely important that these vulnerable patients avoid infection, following general prevention guidance given by authorities, in order to reduce virus spreading.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, diabetes, obesity, endocrine disease.

Introduction

World Health Organization declared a state of pandemic with the new SARS-CoV-2 type of coronavirus on March 11, 2020 [1]. The first studies shows that disease severity and high mortality due to COVID-19 are most frequently found in individuals with associated pathologies: diabetes, obesity, cardiovascular diseases [2]. People with diabetes mellitus and morbid obesity have an increased risk of severe complications and death [3, 4, 5]. Moreover, hospitalization rate of patients over 60 years of age with these comorbidities ranged from 17% to 27%, with intensive care unit hospitalization of this group ranging from 27% to 71% and a 2.2% to 9.3% death rate [6].

Knowledge of clinical features, pathophysiology and potential mechanisms that increase these risks is necessary for a proper management of these patients, for encouragement of new research and a better understanding of COVID-19 evolution in patients with diabetes and other endocrine disorders.

Material and methods

We used the online database *PubMed*, *US National Library of Medicine*, *National Institute of Health*, as our search source [7]. Articles were selected based on the keywords “*COVID-19 and diabetes mellitus*”, “*COVID-19 and obesity*”, “*COVID-19 and endocrine diseases*”, published until May 2020. We also searched the bibliographic sources of identified scientific articles and selected the ones considered relevant. Titles

rate mai relevante. Au fost reținute titlurile ce puteau conține informație despre asocierea COVID-19 și maladiile endocrine. Datele obținute au fost sistematizate și analizate.

Rezultate

În baza de date *PubMed* au fost găsite 518 articole care au corespuns criteriilor de căutare, publicate până în luna mai a anului 2020. După analiza titlurilor, 132 articole au fost considerate ca probabil relevante temei acestui reviu literar. Articolele selectate au fost în limba engleză. A fost obținut accesul la textul integral a tuturor articolelor. De asemenea, au fost consultate și sursele bibliografice ale articolelor identificate prin această căutare și selectate pe cele considerate pertinente.

COVID-19 și diabetul zaharat

Tabloul clinic al COVID-19 este diferit și variază de la simptome ușoare până la sindromul de detresă respiratorie acută, insuficiență multiplă de organe și deces. Diabetul zaharat și alte patologii asociate sunt considerate ca factori de risc importanți ai morbidității și mortalității indivizilor cu COVID-19. Prevalența diabetului zaharat la pacienții infectați cu coronavirus variază în diferite țări între 20% și 50% [8]. Mai mult decât atât, pacienții cu COVID-19 și diabet dezvoltă mai des forme severe și critice, fiind însoțite de o mortalitate sporită comparativ cu persoanele fără diabet [9, 10, 11]. La moment se consideră că prezența diabetului zaharat și nivelul seric al glucozei constituie factori predictivi independenți ai morbidității și mortalității pacienților cu SARS-CoV-2 [12, 13, 43]. Acest fapt impune necesitatea stringentă a studierii aspectelor particulare ale COVID-19 la persoanele cu diabet zaharat.

Diabetul zaharat se caracterizează prin inflamație cronică subclinică, însoțită de multiple dereglări metabolice și vasculare, ce ar putea constitui un factor patogenetic important al susceptibilității sporite către infecția cu SARS-CoV-2 [14]. Mecanisme posibile ar putea include interacțiunea facilitată a virusului cu celulele țintă, *clearance*-ul diminuat al virusului, tendința spre un răspuns inflamator excesiv și cascada citokinică, precum și prezența patologiei cardiovasculare asociate [13]. Printre factorii patogenetici responsabili de formele severe ale COVID-19 la pacienții diabetici se numără expresia crescută de ACE2, nivelul majorat de furină – protează membrana a clasei PCSK implicată în pătrunderea intracelulară și replicarea virusului, funcția deficitară a limfocitelor T și B, nivelul excesiv al IL-1, IL-6, fagocitoza deficitară de către neutrofile, macrofage și monocite, chemotactismul neutrofilic dereglat [9, 11, 14-16]. În așa fel, răspunsul antiviral interferonic ar putea fi atenuat cu activarea tardivă a limfocitelor T și hiperinflamație ulterioară necontrolată [13]. Această furtună inflamatorie induce majorarea nivelului de D-dimeri serici, activarea directă a trombinei în condiții de hipoxie celulară, secreția masivă a factorilor tisulari de către celulele fagocitare cu activarea ulterioară a căii externe de coagulare și instalarea unei stări de hipercoagulare sau chiar a coagulării intravasculare diseminate [12].

containing information on association of COVID-19 and endocrine disorders were retained. The data obtained was systematized and analyzed.

Results

Using the *PubMed* database, we found 518 articles published in May 2020, which matched the search criteria. Upon analyzing the titles, 132 articles were considered as probably relevant to the topic of this review. The selected articles were in English. It was obtained access to the full text of all articles. Was also consulted the bibliographic sources of the articles identified by this search and selected those considered relevant to the topic.

COVID-19 and diabetes mellitus

The clinical picture of COVID-19 is different, varying from mild symptoms to acute respiratory distress syndrome, multiple organ failure and death. Diabetes and other associated pathologies are considered important risk factors for morbidity and mortality of individuals with COVID-19. The prevalence of diabetes in patients infected with coronavirus varies in different countries between 20% and 50% [8]. Moreover, patients with COVID-19 and diabetes tend to develop severe and critical forms more often, leading to an increased mortality compared to people without diabetes [9, 10, 11]. So far, presence of diabetes mellitus as well as serum glucose level are considered to constitute independent factors predicting morbidity and mortality in patients with SARS-CoV-2 [12, 13, 43]. This fact imposes an urgent need to study the particular aspects of COVID-19 in people with diabetes.

Diabetes mellitus is associated with a chronic subclinical inflammation, accompanied by multiple metabolic and vascular disorders, which could constitute important pathogenetic factors in the increased susceptibility of diabetic patients to SARS-CoV-2 infection [14]. Possible mechanisms could include facilitated interaction of the virus with target cells, decreased viral clearance, tendency to an exaggerated inflammatory response and cytokine cascade, as well as the presence of an associated cardiovascular pathology [13]. Pathogenetic factors responsible for the severe forms of COVID-19 in diabetic patients include increased ACE2 expression, increased levels of furin – a membrane protease of the PCSK class involved in intracellular virus penetration and replication, deficient function of T and B lymphocytes, excessively increased levels of several cytokines such as IL-1, IL-6, deficient phagocytosis by neutrophils, macrophages and monocytes, impaired neutrophilic chemotaxis [9, 11, 14-16]. In this way, these factors could attenuate the interferonic antiviral response and lead to a subsequent uncontrolled hyperinflammation due to late T lymphocyte activation [13]. The inflammatory storm induces an increase in the level of serum D-dimers, direct activation of thrombin in conditions of cellular hypoxia, as well as a massive secretion of tissue factors by phagocytic cells. These factors subsequently activate the external coagulation pathway leading to a state of hypercoagulation or even disseminated intravascular coagulation [12].

SARS-CoV-2 se atașează de celulele țintă prin intermediul ECA2, o carboxipeptidază transmembranară constituită din 805 aminoacizi, utilizând domeniul ei extracelular în calitate de receptor [1]. Aceasta este expresată de epiteliocele pulmonare, intestinale, renale și de endoteliocitele vaselor sangvine (Figura 1). Pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și 2 prezintă activitate enzimatică majorată și nivel urinar crescut al ECA2, raportul dintre ECA2 și creatinină corelând pozitiv cu valorile glicemiei bazale și ale hemoglobinei glicate [17]. Expresia enzimei respective este, de asemenea, majorată la pacienții cu diabet de tip 1 și 2 care primesc tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei și blocanți ai receptorilor angiotensinei 2. În consecință, expresia majorată a ECA2 ar putea fi responsabilă de facilitarea infecției cu SARS-CoV-2. În plus, tratamentul antidiabetic cu tiazolidindione și agonștii receptorilor GLP-1, în cazul pacienților cu diabet zaharat tip 2 ar putea mări nivelul ECA2 și perpetua pătrunderea virusului în celule [11, 18].

Hiperglicemia ar putea majora riscul infectării și replicării virale prin intermediul creșterii directe a concentrației de glucoză în secrețiile pulmonare, precum și ar putea inhiba răspunsul imun antiviral al organismului [19]. De asemenea, nu poate fi exclusă o legătură bidirecțională între diabet și COVID-19, virusul patogen fiind capabil de a decompensa evoluția diabetului zaharat sau chiar a predispuce pacienții

SARS-CoV-2 attaches to target cells via ACE2, a transmembrane carboxypeptidase consisting of 805 aminoacids, using its extracellular domain as a receptor [1]. The enzyme is expressed by many tissues, especially by pulmonary, intestinal, renal epitheliocytes and endotheliocytes of blood vessels (Figure 1). Studies show that patients with type 1 and 2 diabetes mellitus have increased enzyme activity as well as elevated urinary ACE2 levels, the ratio between ACE2 and creatinine positively correlating with basal blood glucose levels and glycated hemoglobin values [17]. Moreover, enzyme expression is also increased in type 1 and 2 diabetic patients receiving treatment with ACE inhibitors and ARBs. Based on these possible mechanisms, increased ACE2 expression may be responsible for facilitating SARS-CoV-2 infection. In addition, antidiabetic treatment with thiazolidinedione drugs and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes could increase the level of ACE2 and perpetuate the penetration of the virus into target cells [11, 18].

Persistent hyperglycemia could also increase the risk of infection and viral replication by directly elevating the concentration of glucose in lung secretions, as well as by inhibiting the body's antiviral immune response [19]. Also, a bidirectional link between diabetes and COVID-19 cannot be excluded, the pathogenic virus being able to decompensate the evolution of diabetes or even to predispose patients with

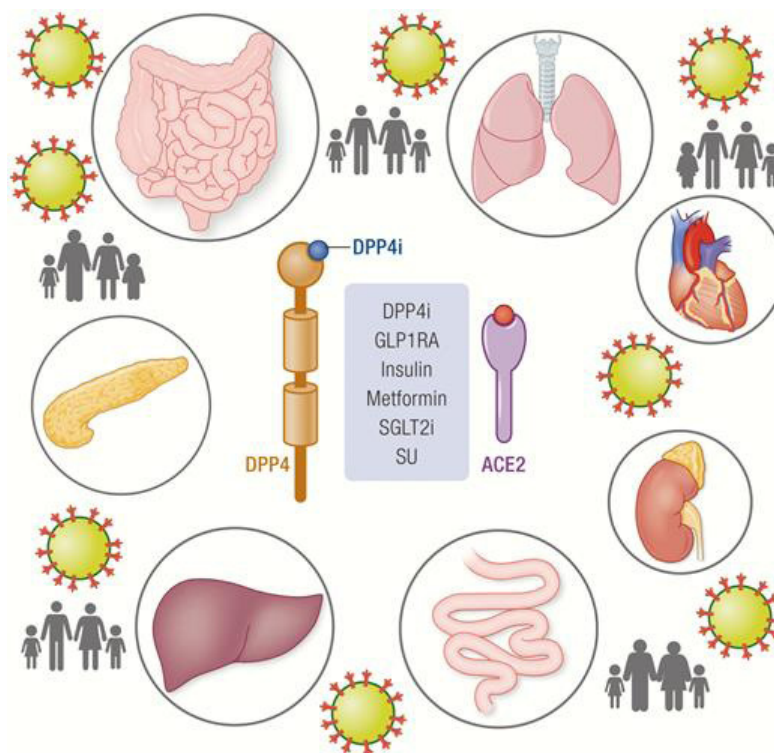


Fig. 1 Căile comune ale SARS-CoV-2 și diabetului zaharat tip 2. ACE2 și DPP4 sunt receptori ai coronavirusului care controlează inflamația și fiziologia cardiometabolică. DPP4 este un MERS-CoV receptor, dar nu pentru SARS-CoV-2. (Conform Drucker D., 2020).

Fig. 1 Shared pathways of SARS-CoV-2 and type 2 diabetes. ACE2 and DPP4 are coronavirus receptors that control inflammation and cardiometabolic physiology. DPP4 is a MERS-CoV, but not a SARS-CoV-2 receptor. (According to Drucker D., 2020).

fără diabet în antecedente către această patologie [20]. Unele mecanisme posibile ar putea fi infectarea epiteliocitelor pancreatice și hepatice cu SARS-CoV-2 cu instalarea secreției dereglate de insulină, precum și a insulinorezistenței, ce ar induce dezechilibrul valorilor glicemice, posibila dezvoltare ulterioară a unui răspuns autoimun contra beta celulelor pancreatice sau a lezării lor considerabile la pacienții cu predispoziție [12, 21].

Infecția cu SARS-CoV-2 la pacienții cu diabet zaharat ar putea declanșa stres excesiv cu eliberarea hormonilor diabetogeni glucocorticoizi și catecolamine și având drept consecință hiperglicemii persistente și variabilitate glicemică anormală. Adicional, pacienții cu COVID-19 și diabet zaharat prezintă risc majorat de dezechilibru glicemic datorită terapiei concomitente cu glucocorticoizi, în special în formele severe, cu risc crescut de mortalitate [22].

În ce privește efectele tratamentului antidiabetic asupra evoluției infecției cu SARS-CoV-2, în studiile preclinice, metformina diminuează markerii inflamatori prezentând acțiuni antiinflamatorii [17]. Adicional, acest preparat inhibă protein-kinaza AMP activată, posedând acțiuni antiproliferativă și imunomodulatoare. Tiazolidindionele, inhibitorii SGLT-2, precum și agoniștii receptorilor GLP-1 ar putea fi implicați în creșterea expresiei ECA2, ceea ce ar putea favoriza infectarea cu SARS-CoV-2 [9, 23]. Pe de altă parte, inhibitorii DPP-4 ar putea fi implicați în reducerea pătrunderii intracelulare a SARS-CoV-2, datorită faptului că DPP-4 servește drept receptor pentru coronavirusul sindromului respirator al Orientului Mijlociu MERS-CoV, în același fel cum ECA2 funcționează în calitate de receptor pentru SARS-CoV-2 [9, 14, 16, 23]. Administrarea de insulină atenuează expresia ECA2 cu potențial benefic în diminuarea deplasării virusului în celulele țintă [13].

Tactica terapeutică ia în considerare o multitudine de factori precum valorile glicemice, starea hemodinamică, funcția renală și hepatică, riscul de hipoglicemii, statutul nutrițional, interacțiunile medicamentoase, precum și disponibilitatea preparatelor medicamentoase [24]. Pacienții cu control precar al glicemiei prezintă risc majorat de complicații și deces. În cazul formelor ușoare a infecției pot fi continuate preparatele antihyperglicemice orale cu ajustarea corespunzătoare a dozelor în dependență de nivelul glicemic, însă cu întreruperea administrării inhibitorilor receptorilor SGLT-2, datorită riscului cetoacidozei euglicemice și deshidratării [9]. În cazul pacienților instabili se impune utilizarea cu precauție a metforminei, iar instalarea sepsisului sau a disfuncțiilor severe renale sau hepatice presupune sistarea preparatului. La pacienții cu COVID-19 și depleție volemică sau sepsis sistemic, scăderea funcției renale necesită revizuirea tratamentului antidiabetic oral și inițierea insulinoterapiei. În ceea ce privește agoniștii receptorilor GLP-1, în pofida posibilelor efecte antiinflamatorii, în cazul dezvoltării deshidratării, se recomandă hidratare adecvată, monitorizare riguroasă și considerarea terapiei cu insulină [8]. Derivații de sulfoniluree ar trebui evitați la pacienții spitalizați cu forme

no prior history of diabetes to this pathology [20]. Some possible mechanisms could be the infection of pancreatic and hepatic epitheliocytes with SARS-CoV-2 with the installation of abnormal insulin secretion, as well as insulin resistance that would induce glycemic imbalance, potential further development of an autoimmune response against pancreatic beta cells or considerable damage in predisposed patients [12, 21].

SARS-CoV-2 infection in patients with diabetes mellitus could trigger an excessive stress state with an augmented release of counter-regulatory hormones, such as glucocorticoids and catecholamines resulting in persistent hyperglycemia and abnormal glycemic variability. Additionally, since many patients with COVID-19 and diabetes receive concomitant glucocorticoid therapy due to the clinical course of the infection, they are at an increased risk of glycemic imbalance, especially in severe forms, with a subsequent increased risk of mortality [22].

Regarding the effects of antidiabetic treatment on the evolution of SARS-CoV-2 infection, preclinical studies show that metformin decreases inflammatory markers having an antiinflammatory action [17]. Additionally, it inhibits AMP activated protein kinase, showing antiproliferative and immunomodulatory action. Thiazolidinedione drugs, SGLT-2 inhibitors, as well as GLP-1 receptor agonists, could be involved in increasing ACE2 expression that could promote SARS-CoV-2 infection [9, 23]. On the contrary, DPP-4 inhibitors could be involved in reducing the intracellular penetration of SARS-CoV-2, due to the fact that DPP-4 serves as a receptor for Middle East respiratory syndrome coronavirus MERS-CoV, in the same way that ACE2 functions as a receptor for SARS-CoV-2 [9, 14, 16, 23]. Insulin administration might also be beneficial by attenuating ACE2 expression with potential advantage in decreasing virus displacement in target cells [13].

The therapeutic tactics take into account a multitude of factors such as glycemic values, hemodynamic status, renal and hepatic function, risk of hypoglycemia, nutritional status, drug interactions, as well as the availability of different drugs that differs across the globe [24]. Patients with poor blood glucose control are at increased risk for complications and death. In patients with mild forms and course of COVID-19 infection, oral antidiabetic drugs can be continued, however the drugs need appropriate dose adjustment depending on the current glycemic level. However, SGLT-2 inhibitors should be discontinued, due to their potential mechanism to increase the risk of euglycemic ketoacidosis and dehydration [9]. In the case of unstable patients, a cautious use of metformin is required, discontinuing its administration in case of onset of sepsis or severe renal or hepatic dysfunction. In patients with COVID-19 and volume depletion or systemic sepsis, decreased kidney function requires a reevaluation of the current antidiabetic treatment especially of the oral antihyperglycemic drugs and initiation of insulin therapy. Regarding GLP-1 receptor agonists, despite their

severe de infecție, datorită riscului majorat de hipoglicemie [17]. În cazul pacienților cu detresă respiratorie sau aflați la ventilație mecanică se impune necesitatea insulinoterapiei cu monitorizarea glicemiei [9]. Insulina posedă efect antiinflamator, aceasta diminuând nivelul biomarkerilor inflamatori la pacienții cu patologie critică [17]. În cazul pacienților cu diabet zaharat tip 1, aceștia ar trebui să monitorizeze frecvent atât glicemia, cât și corpii cetonici urinari, în cazul dezvoltării hiperglicemiei și febrei, și să administreze suplimentar bolusuri de corecție pentru menținerea normoglicemiei [10].

În ceea ce privește medicația concomitentă, precum IECA sau ARA, lipsa datelor certe privind beneficiul sau riscul administrării acestora face rezonabilă continuarea utilizării acestei clase de preparate. Statinele prin intermediul efectului inhibitor asupra factorului nuclear kappa B (NFkB), ar putea avea rol în inhibiția cascadei citokinice prezente în COVID-19 [9].

Pe lângă controlul riguros al glicemiilor, în cazul pacienților cu diabet și COVID-19 este absolut imperativ de a lua în considerare și de a monitoriza posibilele interacțiuni medicamentoase, precum administrarea concomitentă de hidroxiclorochină ce posedă acțiune hipoglicemiantă [23]. Deși, principala problemă impusă la acești pacienți este hiperglicemia, totuși posibilitatea hipoglicemiei datorate tratamentului antihyperglicemic și antiviral nu trebuie exclusă [14].

Recomandări pentru pacienții cu DZ în condițiile pandemiei cu COVID-19:

- monitorizarea glicemiei și menținerea nivelului glicemic în intervalul 4-10 mmol/l în mai mult de 70% din timp, precum și monitorizarea corpilor cetonici urinari;
- continuarea terapiei antidiabetice, asigurarea suficienței a rezervelor de medicamente;
- asigurarea unei alimentații echilibrate, bogate în vitamine și minerale, hidratare adecvată;
- activitate fizică, chiar și în condiții casnice;
- continuarea terapiei antihipertensive, hipolipemiente;
- minimalizarea expunerii la SARS-CoV-2, prin respectarea igienei personale, distanțării sociale și consultațiilor medicale la distanță, la necesitate.

COVID-19 și obezitatea

Tot mai multe studii poziționează obezitatea, alături de vârsta înaintată, diabetul zaharat, maladiile cardiace și respiratorii pre-existente, ca factor de risc independent pentru dezvoltarea formelor severe de infecție cu virusul SARS-CoV-2, inclusiv Sindromul de Detresă Respiratorie la Adult [25]. Obezitatea poate compromite ventilația prin împiedicarea excursiei diafragmale, afectarea răspunsului imun la infecția virală [26], este pro-inflamatorie și induce diabetul zaharat și stresul oxidativ, care afectează negativ funcția cardiovasculară [27]. În plus, pentru persoanele cu obezitate morbidă, gestionarea COVID-19 cu evoluție severă poate fi, de asemenea, compromisă de provocări în diagnostic și tratament, cauzate de efectele fizice ale obezității.

De ce pacienții obezi prezintă un tablou clinic agravat, comparativ cu persoanele normoponderale?

possible anti-inflammatory effects, rigorous monitoring and consideration of insulin therapy are recommended especially in dehydrated patients [8]. Sulfonylurea derivatives should be avoided in hospitalized patients with severe forms of infection due to the increased risk of hypoglycaemia [17]. In patients with respiratory distress or mechanically ventilated patients, insulin therapy with glycemic monitoring is required [9]. Insulin has an anti-inflammatory effect, diminishing the level of inflammatory biomarkers in patients with critical pathology [17]. In patients with type 1 diabetes, it is absolutely imperative to frequently monitor not only blood glucose levels but also urinary ketone bodies if persistent hyperglycemia or fever develops due to an increased risk of diabetic ketoacidosis development, as well as administer additional corrective boluses to maintain normoglycemia [10].

With regard to concomitant medication, such as ACE inhibitors or ARBs, the lack of clear data on the benefit or risk of their administration makes it reasonable to continue using them unless contraindications are present. Statins could also be benefic because of their inhibitory effect on nuclear factor kappa B (NFkB), and possible ability to inhibit the cytokine cascade present in COVID-19 [9].

In addition to rigorous blood glucose control, it is absolutely imperative to consider and monitor possible drug interactions in patients with diabetes and COVID-19, such as concomitant administration of hydroxychloroquine that possesses hypoglycemic action and antidiabetic drugs [23]. Although the main problem in these patients is persistent hyperglycemia, the possibility of hypoglycemia due to parallel antihyperglycemic and antiviral treatment should not be ruled out [14].

Recommendations for patients with diabetes mellitus in the COVID-19 pandemic:

- monitoring blood glucose and maintaining blood glucose levels in the range of 4-10 mmol / l more than 70% of the time, as well as monitoring urinary ketone bodies;
- continuation of antidiabetic therapy, sufficient supply of medicines;
- ensuring a balanced diet, rich in vitamins and minerals, adequate hydration;
- physical activity, even at home;
- continuation of antihypertensive, lipid-lowering therapy;
- minimizing exposure to SARS-CoV-2, by respecting personal hygiene, social distancing and long-distance medical consultations, as needed.

COVID-19 and obesity

A growing number of studies are positioning obesity, along with advanced age, diabetes, pre-existing heart and respiratory diseases, as an independent risk factor for the development of severe forms of SARS-CoV-2 virus infection, including Adult Respiratory Distress Syndrome [25]. Obesity can compromise ventilation by preventing diaphragmatic travel, impairing the immune response to viral infection

Persoanele obeze au defecte la diferite nivele ale răspunsului imun înnăscut și dobândit, caracterizate prin inflamație cronică subclinică [28]. Pacienții obezi au o concentrație mai mare de citokine pro-inflamatorii, cum ar fi TNF-alfa, MCP-1 și IL-6, produse în principal de țesutul adipos visceral și subcutanat, ceea ce duce la un defect în imunitatea înnăscută [29]. Atunci când este prezentat un antigen, inflamația cronică cauzată de obezitate, determină o activare redusă a macrofagilor și o producere exagerată de citokine pro-inflamatorii [30]. Având în vedere că subiecții cu obezitate au un mediu proinflamator, este estimat că COVID-19 ar putea agrava și mai mult inflamația, expunându-i la niveluri mai mari de molecule inflamatorii circulante, comparativ cu subiecții cu indicele IMC normal. Aceasta ar putea explica riscul crescut de complicații severe ale COVID-19 la obezi [31].

De asemenea, răspunsurile celulelor B și T sunt afectate la pacienții obezi, ceea ce provoacă o susceptibilitate crescută și o întârziere a rezolvării infecției virale.

Deși efectele COVID-19 asupra pacienților cu obezitate nu au fost încă pe deplin descrise, experiența gripei H1N1 ar trebui să servească drept precauție în managementul pacienților cu obezitate și în special a pacienților cu obezitate severă. În timpul pandemiei virusului gripal AH1N1, la pacienții cu obezitate a fost descris un răspuns pro-inflamator perturbat, care a contribuit la dezvoltarea leziunilor pulmonare severe [32], complicații care sunt frecvent întâlnite și în cazul infecțiilor severe cu SARS-CoV-2.

Comorbiditățile asociate obezității ar putea fi un factor de risc adițional pentru complicațiile COVID-19 în obezitate. Diabetul zaharat tip 2, hipertensiunea arterială și patologii cardiovasculare au fost frecvent detectate la pacienții cu COVID-19, sugerând că ar putea crește riscul mortalității [31].

Un studiu efectuat pe un lot de 265 de pacienți din Statele Unite ale Americii, a constatat o corelație inversă semnificativă între vârstă și IMC, în care persoanele mai tinere internate în spital aveau mai multe șanse de a fi obeze [33]. Nu a existat nicio diferență în funcție de sex ($p = 0.9$). IMC median a fost de 29.3 kg/m^2 , doar 25% dintre indivizi aveau un IMC sub 26 kg/m^2 și 25%, depășind un IMC de 34.7 kg/m^2 [33].

Conform raportului Centrului Național de Audit și Cercetare în Terapie Intensivă din Marea Britanie (ICNARC), s-a observat că 72,1% din 775 de pacienți cu COVID-19 au fost supraponderali sau obezi și că printre pacienții cu IMC $>30 \text{ kg/m}^2$ care au fost internați în secția de terapie intensivă, 60,9% dintre ei au murit [34].

Într-un studiu retrospectiv de cohortă efectuat într-un centru francez, evaluând 124 pacienți consecutivi internați în terapie intensivă pentru SARS-CoV-2, s-a observat că obezitatea (IMC $>30 \text{ kg/m}^2$) și obezitatea severă (IMC $>35 \text{ kg/m}^2$) au fost prezente în 47,6% și, respectiv, 28,2% din cazuri, iar numărul pacienților care au necesitat ventilație mecanică invazivă (VMI) a crescut proporțional cu categoria IMC ($p < 0,01$) și a fost cea mai mare la pacienții cu IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$ (85,7%) [25].

O altă afecțiune întâlnită frecvent la subiecții cu obezitate

[26]; it is pro-inflammatory and induces diabetes and oxidative stress that adversely affects cardiovascular function [27]. In addition, in people with morbid obesity, the management of COVID-19 with severe evolution may also be compromised by diagnosis and treatment challenges caused by the physical effects of obesity.

Why does obese patients have an aggravated clinical picture, compared to healthy weight individuals?

Obese subjects show defects at different levels of the innate and adaptive immune response, characterized by chronic subclinical inflammation [28]. Obese patients have a higher concentration of pro-inflammatory cytokines, such as TNF-alpha, MCP-1 and IL-6, released mainly by visceral and subcutaneous adipose tissue, leading to an impairment of the innate immunity [29]. In the presence of an antigen, the obesity-caused chronic inflammation leads to a reduced macrophage activation and excessive release of pro-inflammatory cytokines [30]. Given that obese subjects have a proinflammatory background, it is estimated that COVID-19 could further aggravate inflammation, exposing them to higher levels of circulating inflammatory molecules in comparison to subjects with normal BMI. This could explain the increased risk of severe complications of COVID-19 in obese subjects [31].

B-cell and T-cell responses are also affected in obese patients, leading to increased susceptibility and delayed resolution of viral infection.

Although the effects of COVID-19 on obese patients have not yet been fully described, the experience of H1N1 influenza should serve as a precaution in the management of obese patients and especially severely obese patients. During the AH1N1 influenza pandemic, a dysregulated pro-inflammatory response has been described in obese patients, which has contributed to the development of severe lung lesions [32] that are also common in severe SARS-CoV-2 infections.

Obesity-related comorbidities could be an additional risk factor for COVID-19 issues in obesity. Type 2 diabetes, high blood pressure and cardiovascular diseases have been frequently traced in patients with COVID-19, suggesting that they may increase the risk of mortality [31].

The study of a dataset of 265 patients in the United States found a significant inverse correlation between age and BMI, in which younger subjects admitted to hospital were more likely to be obese [33]. There was no sex-related difference ($p = 0.9$). The median BMI was 29.3 kg/m^2 , with only 25% of subjects having a BMI below 26 kg/m^2 and 25% exceeding a BMI of 34.7 kg/m^2 [33].

According to the report of the Intensive Care National Audit & Research Centre of the United Kingdom (ICNARC), it was observed that 72.1% of 775 patients with COVID-19 were overweight or obese and among patients with BMI $>30 \text{ kg/m}^2$, who were admitted to the intensive care unit, 60.9% of them died [34].

In a retrospective cohort study conducted in a French center evaluating 124 consecutive patients admitted to intensive care for SARS-CoV-2, it was observed that obesity

este boala ficatului gras non-alcoolic [35]. La acești pacienți, nivelul IL-6 a prezis în mod independent o inflamație sporită a ficatului, ceea ce ar putea juca un rol sinergic în declanșarea unei severități sporite a COVID-19 [36]. În acest sens, într-un studiu realizat în trei spitale chineze, au fost analizați 66 de pacienți cu boala ficatului gras non-alcoolic, evaluat prin tomografie computerizată și COVID-19 confirmat prin analize de laborator [37]. S-a observat că pacienții cu boala ficatului gras non-alcoolic și obezitate au avut o evoluție mai severă a infecției SARS-CoV-2, decât cele non-obeze (37,5% vs. 9,5%, $p = 0,021$), subiecții cu COVID-19 sever au fost mai obezi în comparație cu cei cu boală non-severă (89,5% vs. 59,6%, $p = 0,021$), în timp ce prezența obezității la pacienții cu boala ficatului gras non-alcoolic a fost asociată cu un risc de 6 ori mai mare de evoluție gravă a COVID-19, iar această asociere a rămas semnificativă chiar și după ajustarea după vârstă, sex, fumat, diabet, hipertensiune arterială și dislipidemie, sugerând că, în context de boala ficatului gras non-alcoolic, obezitatea reprezintă un factor de risc important pentru gravitatea COVID-19.

Inflamația cronică și afectarea fibrinolizei determinate de obezitate, contribuie la creșterea riscului de dezvoltare a trombozei, care în prezent pare a fi unul dintre mecanismele potențial implicate în agravarea afectării pulmonare și deces, acest lucru justificând utilizarea heparinei, atât în scop profilactic, cât și terapeutic în diferite protocoale utilizate la pacienții cu COVID-19 [38].

De asemenea, în obezitate este frecvent întâlnit deficitul de vitamina D, care crește riscul de infecții sistemice și afectează răspunsul imunitar [39].

Dismicrobismul intestinal este un alt factor important potențial implicat în riscul crescut de a dezvolta forme severe de COVID-19 în obezitate. Este cunoscut că obezitatea în sine este asociată cu alterarea compoziției microbiomului intestinal care, la rândul său, este esențial pentru reglarea sistemului imun al gazdei și protecția împotriva infecțiilor. Mai mult decât atât, microbiomul intestinal are, de asemenea, un rol în atenuarea daunelor cauzate de infecție. De fapt, unele protocoale pentru tratamentul COVID-19, includ utilizarea probioticelor pentru a menține echilibrul microbiotei intestinale și, prin urmare, fortificarea indirectă a sistemului imun [40, 41].

Trebuie să recunoaștem că persoanele cu obezitate se confruntă cu multe provocări, inclusiv prejudecăți și stigmatizare [42], ceea ce poate determina ca persoanele obeze să evite sau să întârzie contactarea medicului în timpul acestei pandemii, ceea ce poate duce la evoluție mai severă a COVID-19 [43].

Insuficiența suprarenală

Insuficiența suprarenală este o afecțiune cronică caracterizată prin lipsa producerii de cortizol, tratamentul căreia constă în administrarea glucocorticosteroidelor pe tot parcursul vieții.

Se știe că pacienții cu insuficiență suprarenală primară și hiperplazie suprarenală congenitală au un risc general ușor

(BMI >30 kg/m²) and severe obesity (BMI > 35 kg/m²) were present in 47.6% and 28.2% of cases, respectively, and the number of patients requiring invasive mechanical ventilation (IMV) increased in proportion to the BMI category ($p < 0.01$) and it was greatest in patients with BMI >35 kg/m² (85.7%) [25].

Another commonly encountered condition in obese subjects is nonalcoholic fatty liver disease [35]. In these patients, the IL-6 level independently predicted increased inflammation of the liver, which could play a synergic role in triggering increased severity of COVID-19 [36]. In this regard, in a study conducted in three Chinese hospitals, there were evaluated 66 patients with nonalcoholic fatty liver disease, screened by computed tomography and COVID-19 confirmed by laboratory tests [37]. It was noted that patients with nonalcoholic fatty liver disease and obesity had a more severe evolution of SARS-CoV-2 infection compared to the non-obese ones (37.5% vs. 9.5%, $p = 0.021$); subjects with severe COVID-19 were more obese compared to those with non-severe disease (89.5% vs. 59.6%, $p = 0.021$), whereas the presence of obesity in patients with nonalcoholic fatty liver disease was associated with a 6-fold increased risk of severe COVID-19, and this association remained significant even after adjusting for age, sex, smoking, diabetes, hypertension and dyslipidemia, suggesting that in the context of nonalcoholic fatty liver disease, obesity is an important risk factor for the severity of COVID-19.

Chronic inflammation and impaired fibrinolysis caused by obesity contribute to an increased risk of thrombosis, which currently appears to be one of the mechanisms potentially involved in aggravation of lung damage and death, justifying the use of heparin for both prophylactic and therapeutic purposes in different protocols used in patients with COVID-19 [38].

Vitamin D deficiency is also common in obesity, increasing the risk of systemic infections and affecting the immune response [39].

Intestinal dysmicrobism is another important factor potentially involved in the increased risk of developing severe forms of COVID-19 in obesity. It is known that obesity itself is associated with alteration of gut microbiome composition, which, in its turn, is essential for regulating the host immune system and protecting against infections. Moreover, the gut microbiome also has a role in attenuating the damage caused by infection. In fact, some protocols of COVID-19 treatment include the use of probiotics to maintain the balance of the intestinal microbiota and, thus, the indirect strengthening of the immune system [40, 41].

One has to acknowledge that people with obesity face many challenges, including prejudice and stigma [42], which may cause obese people to avoid or delay contact with their physician during this pandemic, which may lead to more severe COVID-19 evolution [43].

Adrenal insufficiency

Adrenal insufficiency is a chronic condition characterized by lack of cortisol production, the treatment consisting of lifelong administration of glucocorticosteroids.

crescut de contractare a infecțiilor. Mai mult decât atât, insuficiența suprarenală este asociată cu un defect al imunității înnăscute la nivel de acțiune a neutrofilelor și a celulelor NK [44]. Acest lucru poate explica această rată ușor crescută a bolilor infecțioase la acești subiecți, precum și o mortalitate generală crescută. Aceasta din urmă ar putea fi explicată și de o creștere compensatorie insuficientă a dozei de hidrocortizon în momentul începerii unui episod infecțios. Din toate aceste motive, pacienții cu insuficiență suprarenală pot avea un risc mai mare de complicații medicale și, eventual, un risc crescut de mortalitate în cazul infecției cu SARS-CoV-2 [45]. Până în prezent, nu există date raportate cu privire la consecințele COVID-19 la persoanele cu insuficiență suprarenală.

În cazul suspiciunii de COVID-19 și apariției simptomelor minore de îmbolnăvire, dozele de substituție ale hormonilor glucocorticoizi trebuie imediat dublate (cel puțin), pentru a evita criza Addisoniană [45].

Concluzii

Diabetul zaharat și obezitatea sunt nozologii caracterizate prin disfuncții importante la nivelul imunității. Astfel, subiecții cu diabet și obezitate reprezintă un grup de pacienți cu risc crescut de complicații severe ale COVID-19, necesitate crescută de spitalizare și mortalitate înaltă. Persoanele cu insuficiență suprarenală, pot avea risc mai mare de complicații medicale ale COVID-19, ceea ce impune o atenție sporită asupra acestei categorii de indivizi. Este extrem de important ca aceștia să evite infectarea, urmând sfaturile generale de prevenire date de autorități, pentru a reduce răspândirea virusului.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea articolului.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare.

Referințe / references:

1. World Health Organization HO (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-51. Disponibil la adresa: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (accesat la 18.05.2020).
2. Chen Y, Gong X, Wang L. *et al.* Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*, 2020; published online March 30; DOI:10.1101/2020.03.25.20043133.
3. Zhang J, Dong X, Cao Y. *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China, *Allergy* (in press) 2020; 10.1111/all.14238. doi:10.1111/all.14238 (accesat la 18.05.2020).
4. Yang J, Zheng Y, Gou X. *et al.* Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 2020; 94: 91-95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017 (accesat la 18.05.2020).

Patients with primary adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia are known to have a slightly increased overall risk of contracting infections. Moreover, adrenal insufficiency is associated with a defect in innate immunity at the level of neutrophils and NK cells action [44]. This may explain this slightly increased rate of infectious diseases in these subjects, as well as an increased overall mortality. The latter could also be explained by an insufficient compensatory increase in the dose of hydrocortisone at the beginning of an infectious episode. For all these reasons, patients with adrenal insufficiency may face a higher risk of medical complications and eventually an increased risk of mortality from SARS-CoV-2 infection [45]. So far, there are no reported data on the consequences of COVID-19 in people with adrenal insufficiency.

If COVID-19 is suspected and minor symptoms of the disease emerge, glucocorticoid hormone replacement doses should be immediately doubled (at least), to avoid the Addisonian crisis [45].

Conclusions

Diabetes mellitus and obesity are diseases characterized by significant immune dysfunctions. Thus, subjects with diabetes and obesity represent a group of patients at high risk of severe complications of COVID-19, increased need for hospitalization and high mortality. People with adrenal insufficiency may be at higher risk for medical complications of COVID-19, which requires increased attention to this category of individuals. It is extremely important that they avoid infection, following the general prevention guidances given by authorities, in order to reduce the spread of the virus.

Authors' contribution

The authors contributed equally to the elaboration of the manuscript.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

5. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 2020; 323 (18): 1775-1776. doi:10.1001/jama.2020.4683 (accesat la 18.05.2020).
6. Ferguson N, Laydon D, Nedjati G. *et al.* Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. *Imperial College of London COVID-19 Response Team Report 9*. doi:10.25561/77482 (accesat la 18.05.2020).
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (accesat la 09.05.2020).
8. Bornstein R, Rubino F, Khunti K. *et al.* Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 2020; Published online April 23, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2).
9. Singh A, Gupta R, Ghosh A. *et al.* Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab. Syndr*, 2020; 14 (4): 303-310. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.004 (accesat la 09.05.2020).

10. Gupta R, Ghosh A, Singh A. *et al.* Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab. Syndr*, 2020; 14 (3): 211-212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.002> (accesat la 09.05.2020).
11. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res. Clin. Pract*, 2020; 162: 108132, APRIL 01. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108132> (accesat la 09.05.2020).
12. Guo W, Li M, Dong Y. *et al.* Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020 Mar 31: e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319 (accesat la 09.05.2020).
13. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 Pandemic, Corona Viruses, and Diabetes Mellitus. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab*, 2020; 318(5): 736-741. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020 (accesat la 18.05.2020).
14. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira N. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020; 162: 108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142 (accesat la 18.05.2020).
15. Ma R, Holt R. COVID-19 and diabetes. *Diabet. Med*, 2020; 37 (5): 723-725, May 2020, doi: 10.1111/dme.14300.
16. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*, 2020; 162, 108125. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108125 (accesat la 18.05.2020).
17. Drucker D. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev*, 2020; 41(3). pii: bnaa011. doi: 10.1210/endrev/bnaa011 (accesat la 18.05.2020).
18. Fang L, Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*, 2020; 8 (4): 21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8 (accesat la 18.05.2020).
19. Hill M., Mantzoros C., Sowers J. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism*, 2020; 107: 154217. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154217 (accesat la 09.05.2020).
20. Yang K., Lin S., Ji J. *et al.* Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*, 2010; 47 (3): 193-199.
21. Maddaloni E., Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020; Mar 31: e33213321. doi: 10.1002/dmrr.3321 (accesat la 18.05.2020).
22. Klonoff D., Umpierrez G. COVID-19 in patients with diabetes: risk factors that increase morbidity. *Metabolism*, 2020 Apr 7: 154224. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154224.
23. Ceriello A., Stoian P., Rizzo M. COVID-19 and diabetes management: What should be considered? *Diabetes Res Clin Pract*, 2020; 163. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108151 (accesat la 18.05.2020).
24. Katulanda P, Dissanayake H., Ranathunga I. *et al.* Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia*, 2020. DOI: 10.1007/s00125-020-05164-x (accesat la 18.05.2020).
25. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J. *et al.* Lille Intensive Care COVID-19 and Obesity study group. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Apr 9. doi: 10.1002/oby.22831 (accesat la 18.05.2020).
26. Honce R., Schultz-Cherry S. Impact of obesity on influenza A virus pathogenesis, immune response, and evolution. *Front Immunol*. 2019; 10: 1071.
27. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*, 2017; 377: 13-27.
28. Anderson C., Murphy K., Fernandez M. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv Nutr*, 2016; 7: 66-77.
29. Richard C., Wadowski M., Goruk S., *et al.* Individuals with obesity and type 2 diabetes have additional immune dysfunction compared with obese individuals who are metabolically healthy. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2017; 5 (1): e000379. doi: 10.1136/bmj-drc-2016-000379 (accesat la 18.05.2020).
30. Ahn S., Sohn S., Lee S. *et al.* The effect of lipopolysaccharide-induced obesity and its chronic inflammation on influenza virus-related pathology. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015; 40 (3): 924-930.
31. Muscogiuri G., Pugliese G., Barrea L. *et al.* Obesity: the „Achilles heel” for COVID-19? *Metabolism Clinical and Experimental*, 2020; 108: 154251. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154251> (accesat la 18.05.2020).
32. Luzi L., Radaelli M. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol*, 2020; 57 (6): 759-764. doi: 10.1007/s00592-020-01522-8 (accesat la 18.05.2020).
33. Kass D., Duggal P., Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet*, 2020; 395 (10236): 1544-1545. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31024-2 (accesat la 18.05.2020).
34. www.icnarc.org (accesat pe: 10.05.2020)
35. Eslam M., Newsome P, Anstee Q. *et al.* A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol*, 2020 Apr 8. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039 (accesat la 18.05.2020).
36. Van der Poorten D., Milner K., Hui J. *et al.* Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*, 2008; 48 (2): 449-57. doi: 10.1002/hep.22350 (accesat la 18.05.2020).
37. Zheng I., Gao F, Wang B. *et al.* Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism*, 2020; 108: 154244. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154244 (accesat la 18.05.2020).
38. Bouillon R, Marcocci C., Carmeliet G. Skeletal and Extraskelatal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev*, 2019; 40: 1109-1151. doi: 10.1210/er.2018-00126 (accesat la 18.05.2020).
39. Ying-Hui J., Lin C., Zhen-Shun C. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. *Military Medical Research*, 2020; 7: 4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6 (accesat la 09.05.2020).
40. Torres-Fuentes C., Schellekens H., Dinan T. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017; 2: 747-756. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30147-4 (accesat la 18.05.2020).
41. Rubino F, Puhl R, Cummings D. *et al.* Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. *Nat Med*, 2020; 26 (4): 485-97.
42. Alberga A., Edache I., Forhan M. *et al.* Weight bias and health care utilization: a scoping review. *Prim Health Care Res Dev*, 2019; 20: e116.
43. Yang J., Feng Y., Yuan M. *et al.* Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*, 2006; 23 (6): 623-8.
44. J. Hazeldine V, Chortis P, Hampson A. *et al.* Primary adrenal insufficiency is associated with impaired natural killer cell function: a potential link to increased mortality. *Eur. J. Endocrinol*, 2017; 176 (4): 471-480. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0969> (accesat la 09.05.2020).
45. Puig-Domingo M., Marazuela M. & Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*, 2020; 68: 2-5. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02294-5> (accesat la 09.05.2020)