

# PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT LA RISC ÎN PANDEMIA COVID-19

Dr. Réka Toth<sup>1</sup>, Șef Lucr. Dr. Mihaela Chinceșan<sup>2</sup>, Asist. Univ. Dr. Ovidiu Grama<sup>3</sup>,  
Asist. Univ. Dr. Alina Grama<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviciul de management al calității serviciilor medicale,  
Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș, România

<sup>2</sup> Clinica Pediatrie I, Spitalul Clinic Județean de Urgență Tg. Mureș, România

<sup>3</sup> Clinica Obstetrică-Ginecologie II, Spital Clinic Județean Mureș, Tg. Mureș, România

## REZUMAT

Infecția cu noul coronavirus (COVID-19) s-a răspândit rapid din focarul Wuhan, China având un spectru larg de manifestări clinice, de la cazuri asimptomatice până la cele fatale. Indivizii din categoria cu factori de risc, printre care și cei cu diabet zaharat (DZ), au un risc demonstrat mai mare de a dezvolta o formă de boală severă, precum și un risc mai mare de mortalitate. Prin acest articol ne-am propus să revizuiem pe scurt caracteristicile generale ale COVID-19 și o situație specială, cea de infecție la pacienți cu DZ. Am abordat mecanismele potențiale care pot crește susceptibilitatea pacienților diabetici pentru COVID-19, dar și recomandările actuale din România pentru diabetici în pandemia COVID-19. Pe baza dovezilor actuale, limitate, nu putem deduce concluzii, cercetări ulterioare cu privire la această asociere între COVID-19 și DZ sunt necesare și justificate.

**Cuvinte cheie:** SARS-CoV-2, infecție, COVID-19, pandemie, comorbiditate, diabet zaharat

## INTRODUCERE

În luna decembrie 2019, un nou coronavirus, numit acum sindrom respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a fost identificat ca fiind factorul etiologic al unui focar de boli respiratorii acute în Wuhan, oraș din provincia Hubei, China. În luna februarie 2020, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a desemnat boala COVID-19. Infecția s-a extins, ceea ce a determinat OMS să declare o urgență de sănătate publică în data de 30 ianuarie 2020 și să o caracterizeze drept pandemie în 11 martie 2020. La data de 5 mai 2020, erau 3.517.345 cazuri confirmate raportate oficial din peste 210 de țări, cu 243.401 decese (1-2).

Scopul acestei lucrări este de a oferi o trecere în revistă a caracteristicilor generale ale COVID-19,

precum o descriere a asocierii între această nouă boală infecțioasă și diabetul zaharat.

## METODĂ

A fost efectuată o revizuire a literaturii prin căutarea de articole de specialitate în limba engleză indexate în baze de date PubMed și Google Scholar până în data de 4 mai 2020. Au fost utilizate următoarele cuvinte cheie: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „infecție”, „caracteristici clinice”, „comorbiditate”, „diabet zaharat”, „prognoză”. Am accesat recomandările și articolele științifice disponibile în prezent pe site-ul OMS-ului, al Centrului European și al Statelor Unite pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (ECDC, re-

spectiv CDC), precum și pe site-ul Institutului Național de Sănătate Publică din România.

## CARACTERISTICI GENERALE COVID-19

*Etiologie.* Coronavirusul care provoacă COVID-19 este un betacoronavirus din același subgenus cu virusul sindromului respirator acut sever (SARS), precum și mai multe coronavirusuri de lilieci, dar într-o clasă distinctă. Structura regiunii genice care leagă receptorul este foarte similară cu cea a coronavirusului SARS și s-a dovedit că virusul utilizează același receptor, enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), pentru intrarea în celule (3). “Coronavirus Study Group” pentru taxonomia virușilor a propus ca acest virus să fie desemnat SARS-CoV-2 (4).

*Epidemiologie - distribuție, calea de transmitere.* Sunt raportate cazuri pe toate continentele, cu excepția Antarcticii, și sunt în creștere constantă în întreaga lume. Clustere de transmitere locală crescută pot fi găsite acum în Europa de Vest, Statele Unite și Iran. Incidența cumulativă variază în funcție de țară și, probabil, depinde de o serie de factori, precum demografia și densitatea populației, gradul de testare și raportare, strategiile de prevenire și combatere.

La începutul focarului, ancheta epidemiologică din Wuhan a identificat o asocierie inițială cu o piață de fructe de mare care vindea animale vii, unde majoritatea pacienților au lucrat sau au fost vizitatori (5). Cu toate acestea, pe măsură ce focarul a progresat, răspândirea de la persoană la persoană a devenit principalul mod de transmitere, însă modul exact nu este clar. Se consideră că transmiterea are loc prin picături respiratorii de la tuse și strănut, la fel ca și în cazul altor agenți patogeni respiratori, inclusiv gripa și rinovirusul (6). Virusul eliberat din secrețiile respiratorii ale unei persoane infectate pot infecta o altă persoană dacă face contact direct cu mucoasele; infecția poate apărea, de asemenea, dacă o persoană atinge o suprafață infectată și apoi atinge ochii, nasul sau gura. De obicei, picăturile nu se transmit mai departe de aproximativ 2 m și nu persistă în aer. O problemă controversată reprezintă dacă SARS-CoV-2 poate fi transmis pe rută aeriană în condiții naturale, însă relevanța directă și implicațiile clinice ale acestor descoperiri nu sunt clare. Precauțiile aeriene sunt recomandate atunci când se efectuează proceduri generatoare de aerosoli (7-15). Durata vărsării virale variază semnificativ și posibil depinde de gravitate. SARS-CoV-2

poate fi transmis înainte de debutul simptomelor și pe parcursul bolii (16-19). Riscul de transmitere de la un individ cu infecție SARS-CoV-2 variază în funcție de tipul și durata expunerii, de utilizarea măsurilor preventive și de factori individuali probabili (de exemplu, cantitatea de virus în secrețiile respiratorii). Cele mai multe infecții secundare au fost descrise printre persoanele de contact din gospodărie, în unitățile de îngrijire sau de servicii medicale atunci când nu au fost utilizate echipamente de protecție personală, și în spații închise (nave de croazieră). Adunările sociale sau de muncă sunt, de asemenea, risc de transmitere prin contact restrâns (20-23). Virusul prezent pe suprafețele contaminate poate fi o altă sursă de infecție. Frecvența și importanța relativă a acestui tip de transmisie rămân neclare, poate fi mai probabil o sursă potențială de infecție în anumite circumstanțe (de exemplu, în gospodăria unei persoane infectate sau în spitale) (7,9,24-28).

*Caracteristici clinice.* Pacienții cu COVID-19 au prezentat o gamă largă de forme clinice, de la asimptomatic/simptome ușoare până la boli grave și deces. Simptomele pot apărea la 2-14 zile după expunerea la virus și sunt următoarele: tuse, dispnee sau insuficiență respiratorie, febră, frisoane, dureri musculare, durere de gât, pierdere nouă de gust sau miros. Au fost raportate alte simptome mai puțin frecvente, ca simptome gastro-intestinale (greață, vărsături sau diaree) (29). Copiii au simptome similare cu adulții și au, în general, manifestări ușoare, deși au fost raportate cazuri de copii cu COVID-19 forme severe și 2 decese (30-34). Boala severă apare predominant la adulți cu vârstă înaintată sau cu comorbidități medicale subiacente.

O analiză bazată pe date din China și în afara acesteia arată că vârsta este un gradient puternic în riscul de deces. La fel, rata de spitalizare a crescut odată cu vârsta, cu o rată de 1% pentru cei 20-29 ani, de 4% pentru cei 50-59 de ani și 18% pentru > 80 de ani (35). Vârsta mai înaintată este asociată și cu mortalitatea crescută. Au fost raportate din Italia rate de fatalitate a cazurilor de la 12,8 până la 20,2% în rândul celor cu vârsta cuprinsă între 70 și 79 de ani și, respectiv, ≥ 80 de ani (36,37).

Factorii de risc epidemiologici stabiliți sunt: vârsta > 65 ani, boala pulmonară preexistentă, boala renală cronică, DZ, istoric de hipertensiune arterială, istoric al bolilor cardiovasculare (BCV), obezitate (IMC ≥ 30), iar cei posibili includ: utilizarea de substanțe bio-

logice (ex. inhibitori de TNF, inhibitori de interleukină, agenți anticelule B), istoric de transplant sau alte stări de imunosupresie și HIV, număr de celule CD4 < 200 celule/μl sau număr necunoscut de CD4. CDC include, de asemenea, și boli hepatice ca factori de risc potențiali pentru boala severă (20,38). Sexul masculin a constituit un număr mai mare de decese în cohortele din China, Italia și Statele Unite (36,39-40). Prognosticul slab a fost asociat și cu unele caracteristici particulare de laborator, cum sunt: limfopenia, enzime hepatice crescute, LDH crescut, reactanți de fază acută crescute (ex. proteină C reactivă, feritină), D-dimer ridicat (> 1 mcg/ml), timp crescut de protrombină, troponină crescută, creatinfosfokinază ridicată, leziuni renale acute (20).

*Diagnosticul infecției COVID-19.* Testarea pacienților, care îndeplinesc criteriile stabilite de OMS și cele guvernamentale, se poate efectua în laboratoarele de sănătate publică de stat, spitale și unele laboratoare comerciale. Reacția în lanț a polimerazei în transcripție inversă (RT-PCR) pentru virusul COVID-19 este metoda standard pentru a diagnostica inițial virusul din probe respiratorii (tamponare orofaringiene și nazofaringiene) și probe de tract respirator inferior (spută), la pacienții cu tuse productivă (41).

SARS-CoV-2 invadează tractul respirator și plămâni, ceea ce duce la un nou tip de pneumonie virală (42), în care cazurile severe pot progresa rapid în sindrom de detresă respiratorie, șoc septic și sindrom de disfuncții multiple de organe (43). Managementul cazurilor și măsurile preventive nu sunt abordate în acest articol. Indivizii din categoria cu factori de risc, menționați mai sus, au un risc demonstrat mai mare de a dezvolta o formă de boală severă, precum și un risc mai mare de mortalitate (16,44-45).

În continuare vom rezuma o situație specială, aceea de infecție SARS-CoV-2 la pacienții cu DZ, impactul între cele două pandemii globale fiind o realitate sumbră a faptului că DZ este a doua cea mai frecventă comorbiditate în boala COVID-19 (16).

## ASOCIERE ÎNTRE COVID-19 ȘI DZ

*Ratele diabetului la pacienții infectați cu SARS-CoV-2.* Ratele diabetului zaharat de tip 2 (T2D) la pacienții cu COVID-19 variază în funcție de vârstă, populație studiată, gravitatea bolii și metoda de testare. Într-o raportare din China, diabetul a fost prezent la aproximativ 15% dintre 1.099 pacienți (copii și adulți)

internați cu diagnostic confirmat în laborator (43). Analiza unui subset ales aleatoriu de cazuri fatale de COVID-19 în Italia (vârsta medie 79,5 ani) a relevat o prevalență a diabetului de 35% (36). Într-o raportare din 3 aprilie 2020 din Statele Unite, cu 7.162 de cazuri confirmate de COVID-19 (între 12 februarie și 28 martie 2020) și catalogate de CDC examinând comorbiditățile, pe primul loc ca frecvență s-a situat diabetul (10,9%), dintre care 6% nespitalizat, 24% spitalizat în secții de nonterapie intensivă, respectiv 32% spitalizate în terapie intensivă (49). În România, în data de 5 mai 2020, dintre cele 803 de decese, 243 (30,3%) prezentau diabetul ca fiind comorbiditate. Menționăm că prevalența DZ în România conform studiului PREDATORR este de 11,6% (50).

*Susceptibilitate la infecții în rândul pacienților cu DZ.* Este acceptată pe scară largă atât în medicină, cât și de publicul larg că diabeticii au o tendință crescută de a dezvolta infecții. Deși mai multe studii epidemiologice au arătat că diabeticii primesc mai des tratament pentru infecții decât nondiabeticii (46), amploarea efectului diabetului asupra riscului de infecție rămâne o întrebare activă de cercetare. Un studiu din Olanda a evaluat numărul de infecții la pacienți cu DZ tip 2 îngrijiți într-un cabinet de medicină generală pe o perioadă de 2 ani. 458 de infecții au fost prezente la 193 de pacienți, având o medie de 2,4 ( $\pm$  1,9) infecții la fiecare pacient (47). Torres și colab. rezumă în studiul lor că pacienții cu diabet prezintă un risc crescut de până la 1,4 (OR) pentru pneumonie comunitară. Riscul de spitalizare legată de pneumonie asociat diabetului a fost, de asemenea, mai mare la cei care nu au alte comorbidități și la cei cu o durată mai lungă de diabet și/sau un control glicemic slab (bazat pe niveluri de hemoglobină A1C) (48). Majoritatea, dar nu toate studiile, sugerează că riscul de infecție în DZ este asociat cu hiperglicemie sau lipsa controlului diabetului zaharat; de exemplu, Critchley și colab. demonstrează asocierea puternică, însă raportul din Olanda menționat mai sus, cu limitele studiului, concluzionează că hiperglicemia este mai probabil un rezultat decât o cauză a infecțiilor comune (47,49).

Mecanisme potențiale care pot crește susceptibilitatea pacienților cu DZ pentru COVID-19 includ: 1) legarea celulară cu afinitate mai mare și intrarea eficientă a virusului, 2) scăderea clearance-ului viral, 3) diminuarea funcției celulelor T, 4) sensibilitate crescută la hiperinflamare și sindrom de „furtună de citokine“ și 5) prezența BCV (51).

SARS-CoV-2 folosește receptorii ACE2 pentru intrarea în celulele țintă și o expresie sporită a ACE2 a fost demonstrată în plămâni, rinichi, inimă și pancreas în modele de rozătoare cu DZ (3,52-53). Administrarea insulinei atenuază expresia ACE2, în timp ce agenții hipoglicemici (de exemplu, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tiazolidinediones), inhibitorii ACE și statinele reglează ACE2 (51). Rao și colab. au explorat boli sau trăsături care pot fi legate cauzal de creșterea expresiei ACE2 în plămân. Au descoperit că DZ a fost asociat cauzal cu expresia crescută de ACE2 pulmonară (54). De altfel, și nivelurile circulante ale furinei (protează celulară care implică intrarea virală) sunt crescute la pacienții cu DZ (55).

Analizând date demografice, clinice și de laborator de la 106 de pacienți spitalizați într-un spital din Wuhan, între 5 ianuarie și 25 februarie 2020, căutând factori care influențează negativ clearance-ul SARS-CoV-2, Chen și colab. au constatat că vârsta înaintată, sexul masculin și factori asociați cu ACE2 (inclusiv hipertensiune arterială, DZ și BCV) au afectat negativ clearance-ul viral (56).

Oamenii și șoarecii cu DZ tip 2 prezintă o schimbare a macrofagelor, predominant reglatorii sau antiinflamatorii, și a celulelor T reglatoare din țesutul adipos în macrofage predominant proinflamatorii și celule Th1 (T helper tip 1) și Th17 CD4<sup>+</sup>T. Kulcsar și colab. au examinat efectele DZ într-un model de șoarece umanizat infectat cu MERS-CoV, aflat pe o dietă bogată în grăsimi. Boala a fost mai severă și prelungită la șoareci diabetici și masculi și s-a caracterizat prin alterarea numărului de celule CD4<sup>+</sup>T și răspunsuri anormale de citokine (valori crescute IL17a). Se crede că acest profil imun alterat contribuie la varietate de consecințe asociate cu DZ tip 2, inclusiv o susceptibilitate crescută la infecții (57). Studii epidemiologice indică faptul că DZ tip 2 a fost comorbiditatea principală asociată cu infecții MERS-CoV severe sau letale (58). În ceea ce privește actuala pandemie COVID-19, DZ este a doua cea mai frecventă comorbiditate (16).

Nivelurile plasmatică ale biomarkerilor inflamatori (interleukina-6, feritina serică, proteina C reactivă) și ale D-dimerului sunt mai crescute la pacienții cu COVID-19 și DZ comparativ la cei fără, sugerând că diabeticii sunt mai susceptibili la „furtuna de citokine”, ceea ce duce la deteriorarea rapidă a bolii (59).

Având în vedere prevalența crescută a BCV, obezității și hipertensiunii la pacienții diabetici, nu se știe

dacă DZ contribuie în mod independent la acest risc crescut de boală severă a infecției cu SARS-CoV-2. În orice caz, nivelurile de glucoză plasmatică și DZ sunt predictorii independenți pentru mortalitate și morbiditate la pacienții cu SARS (60).

*Provocări pentru clinicieni și diabetici.* Având în vedere situația actuală, lipsa unor dovezi științifice solide și lipsa de tratament specific, COVID-19 a devenit o problemă de sănătate la nivel mondial. În prezent, carantina, izolarea, distanțarea socială și restricțiile stricte asupra călătoriilor interne și internaționale sunt cele mai eficiente strategii preventive, împreună cu practicarea unei bune igiene. Aceste măsuri, probabil, au impact în agravarea controlului glucozei: limitarea activității fizice a persoanelor cu DZ; restricționarea livrărilor de alimente în timpul carantinei ar fi obligat diabeticii să-și modifice obiceiurile alimentare care au fost mai devreme asociate cu un control bun al glicemiei; achiziționarea de medicamente antidiabetice și benzile de testare a valorilor glucozei ar fi fost dificile pe fondul restricțiilor; nu ar fi putut să-și viziteze medicii pentru urmărirea de rutină a stării (61). Pentru astfel de situații, sunt foarte importante educația și susținerea autogestionării diabetului. Clinicienii, de asemenea, trebuie să fie proactivi pentru a răspunde nevoilor pacienților care utilizează telemedicina, inclusiv apeluri telefonice sau video, dacă sunt disponibile. Este posibil ca reglementarea îngrijirii prin aceste mijloace de tehnologii avansate să aibă un impact de durată asupra modului în care diabeticii sunt tratați și urmăriți pe termen lung (62).

*Recomandările specifice pentru persoanele cu DZ oferite de Federația Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice* sunt după cum urmează: reducerea numărului de persoane cu care se intră în contact; evitarea contactului cu persoanele suspecte de infecții respiratorii acute; reducerea deplasărilor; curățarea suprafețelor cu risc cu dezinfectanți pe bază de clor sau alcool; măsuri de igienă individuală, cu evitarea atingerii feței, ochilor, nasului și gurii; spălarea foarte frecventă pe mâini cu apă și săpun (minimum 20 secunde) și neapărat înaintea utilizării glucometrului și a injectării de insulină sau a altei medicații injectabile; utilizarea măștilor de protecție; fără consum de medicamente antivirale și antibiotice, decât în cazul în care le prescrie medicul; menținerea legăturii cu specialistul diabetolog și cu medicul de familie pentru planificarea vizitei/ prescrierii rețetei și stabilirea metodei prin care diabeticii ajung în posesia rețetei/me-

dicației; asigurarea medicației suficiente, inclusiv medicația comorbidităților (3 luni) și suficiente teste de monitorizare ale glicemiei pentru a nu exista întreruperi în administrare; când sunt probleme în aprovizionarea farmaciilor cu medicația antidiabetică, contactarea diabetologului în înlocuirea medicației; control glicemic, prin respectarea recomandărilor de stil de viață și medicație; respectarea recomandărilor de dietă; 7-8 ore somn pe noapte; activitate fizică în casă; asigurarea că sunt posibile controlul și tratamentul hipoglicemiei (zahăr la îndemână); asigurarea necesarului în caz de autoizolare/carantină/îmbolnăvire; listă cu persoanele de contact și numerele de telefon (membri ai familiei, medicul de familie, medicul diabetolog), tratamentul urmat și medicația pentru a fi disponibile în caz de urgență sau de îmbolnăvire (63).

## CONCLUZII

COVID-19 s-a răspândit rapid din focarul din Wuhan, China și are un spectru larg de manifestări clinice. Izolarea, diagnosticul și managementul precoce asociat aduc un control mai bun al bolii.

S-a demonstrat că, în calitate de comorbiditate, diabetul zaharat poate fi predictor al morbidității și mortalității.

Distanțarea socială, igiena strictă, self-managementul bun al diabetului și comunicarea cu medicul specialist diabetolog sunt foarte importante în pandemia COVID-19.

## BIBLIOGRAFIE

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic 2020 [05/05/2020]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/> (Accessed on 6 May 2020).
- World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19) 2020 [05/05/2020]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270.
- Gorbalenya AE et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus – the species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. Preprint at <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1> (2020).
- World Health Organization. Novel coronavirus situation report-2. January 22, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf> (Accessed on 6 May 2020).
- CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: Frequently Asked Questions and Answers. CDC. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html>. January 27, 2020 (Accessed on 6 May 2020).
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382:1564.
- Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26.
- Ong SWX, Tan YK, Chia PY et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. 2020.
- Bahl P, Doolan C, de Silva C et al. Airborne or droplet precautions for health workers treating COVID-19? *J Infect Dis*. 2020.
- Liu Y, Ning Z, Chen Y et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*. 2020.
- Wong SC, Kwong RT, Wu TC et al. Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: An experience in a general ward setting in Hong Kong. *J Hosp Infect*. 2020.
- Ng K, Poon BH, Kiat Puar TH et al. COVID-19 and the Risk to Health Care Workers: A Case Report. *Ann Intern Med*. 2020.
- Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020.
- Lu J, Gu J, Li K et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020.
- Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020.
- Zheng S, Fan J, Yu F et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1443.
- Xu K, Chen Y, Yuan J et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020.
- Kenneth McIntosh. *Coronavirus disease 2019* (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020.
- McMichael TM, Clark S, Pogorsjans S et al. COVID-19 in a Long-Term Care Facility - King County, Washington, February 27-March 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:339.
- Ng D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020.
- Kakimoto K, Kamiya H, Yamagishi T et al. Initial Investigation of Transmission of COVID-19 Among Crew Members During Quarantine of a Cruise Ship - Yokohama, Japan, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69:312.
- Yung CF, Kam KQ, Wong MSY et al. Environment and Personal Protective Equipment Tests for SARS-CoV-2 in the Isolation Room of an Infant With Infection. *Ann Intern Med* 2020.
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020; 104:246.
- Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B et al. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Med Microbiol Immunol*. 2005; 194:1.
- Otter JA, Donskey C, Yezli S et al. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect*. 2016; 92:235.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020.
- CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: Symptoms. CDC. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/symptoms.html>. January 26, 2020; (Accessed on 6 May 2020).
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China:

- Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24.
31. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020.
  32. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020.
  33. Shelley Riphagen, Xabier Gomez, Carmen Gonzalez-Martinez et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Published online: May 06, 2020. Available at: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2931094-1> (Accessed on: 09 May 2020).
  34. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (Accessed on 9 May 2020).
  35. Verity R, Okell LC, Dorigatti I et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020.
  36. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020.
  37. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Published February 16, 2020. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (Accessed on 9 May 2020).
  38. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html> (Accessed on 9 May 2020).
  39. Chen T, Wu D, Chen H et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091.
  40. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020.
  41. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/laboratory-guidance> (Accessed on 9 May 2020).
  42. Zhu N, Zhang D, Wang W et al.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-733.
  43. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al.; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020.
  44. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020.
  45. Zhang P, Zhu L, Cai J et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res*. 2020.
  46. Mor A, Berencsi K, Nielsen JS et al. Rates of Community-based Antibiotic Prescriptions and Hospital-treated Infections in Individuals With and Without Type 2 Diabetes: A Danish Nationwide Cohort Study, 2004-2012. *Clin Infect Dis* 2016;63:501.
  47. Bartelink ML, Hoek L, Freriks JP, Rutten GE. Infections in patients with type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;40:15.
  48. Torres A, Blasi F, Dartois N et al. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015 Oct. 70 (10):984-9.
  49. Team CC-R. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 – United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:382-386.
  50. Mota M, Popa SG, Mota E et al. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study. *J Diabetes*. 2016;8(3):336-44.
  51. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 Pandemic, Corona Viruses, and Diabetes Mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020.
  52. Roca-Ho H, Riera M, Palau V et al. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *Int J Mol Sci*. 2017;18:563.
  53. Wysocki J, Ye M, Soler MJ et al. ACE and ACE2 activity in diabetic mice. *Diabetes*. 2006;55:2132-39.
  54. Rao S, Lau A, So H-C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of 2019-nCoV: A Mendelian randomization analysis (Preprint). medRxiv:2020.2003.2004.20031237.
  55. Fernandez C, Rysä J, Almgren P et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med*. 2018;284:377-87.
  56. Chen X, Hu W, Ling J, Mo P et al. Hypertension and diabetes delay the viral clearance in COVID-19 patients (Preprint). medRxiv: 2020.2003.2022.20040774.
  57. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019;4(20):e131774.
  58. Alqahtani FY, Aleanizy FS, Ali El Hadi Mohamed R et al. Prevalence of comorbidities in cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus: A retrospective study [published online ahead of print, 2018 Nov 5]. *Epidemiol Infect*. 2018;147:1-5.
  59. Guo W, Li M, Dong Y et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;e3319.
  60. Yang JK, Feng Y, Yuan MY et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006;23:623-628.
  61. Banerjee M, Chakraborty S, Pal R. Diabetes self-management amid COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):351-354.
  62. Angelidi AM, Belanger MJ, Mantzoros CS. Commentary: COVID-19 and diabetes mellitus: What we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. *Metabolism*. 2020;107:154245.
  63. Ghidul pentru persoanele cu diabet în perioada epidemiei de coronavirus. Available at: <http://fadr.ro/wp-content/uploads/2016/07/GHID-diabet-si-coronavirus-2020.pdf> (Accessed on 13 May 2020).