

ЭНДОКРИНОПАТИИ И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Агапочкина Д.С.¹, Нелидова А.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Нелидова Анастасия Владимировна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644023, г. Омск, ул. Перелета, 7, rvbomgmu@mail.ru

Резюме

В данной статье представлен обзор основных эндокринопатий, связанных с новой коронавирусной инфекцией. Эта тема является крайне актуальной в условиях набирающей обороты пандемии COVID-19, учитывая, что огромное количество людей во всем мире страдает различными эндокринными заболеваниями. В работе представлена информация об изменениях в течении различных эндокринных заболеваний при инфицировании SARS-CoV-2, тактике ведения таких пациентов, возможных осложнениях, а также о возникновении эндокринных заболеваний *de novo* на фоне новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, эндокринопатии, сахарный диабет, щитовидная железа, надпочечниковая недостаточность, гиперкортицизм.

Пандемия COVID-19 была объявлена Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 года. Данное заболевание вызвано вирусом SARS-CoV-2. Источниками инфекции являются больные люди, в том числе находящиеся в инкубационном периоде. Передача вируса осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями [2]. Данной инфекции подвержены все категории населения, но пациенты, страдающие эндокринными заболеваниями, могут быть более восприимчивы к новой коронавирусной инфекции и болеть в более тяжелой форме. Так как эндокринные заболевания широко распространены во всем мире и количество пациентов с ними постоянно увеличивается, влияние COVID-19 на течение эндокринопатий является часто обсуждаемым в литературе вопросом. В настоящее время проводится множество исследований с целью выявить и обосновать патогенетические связи между представленными нозологиями. Накопление данных этих исследований создает предпосылки для написания обзорных статей, для сбора и обобщения информации в целях ее переработки, выдвижения новых теорий и гипотез, а также дальнейшего их доказательства.

Согласно отчету Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний о 72314 случаях заболевания COVID-19, общий коэффициент летальности (CFR) составил 2,3 % (1023 случая смерти из 44672 подтвержденных случаев). Однако у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом CFR был повышен и составлял 7,3 % [52].

В исследовании 1590 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией в Китае было выяснено, что среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 диабет встречался в 34,6 % случаев против 14,3 % по сравнению с нетяжелыми случаями [15].

Исследование в двух больницах города Ухань показало, что из 1561 пациента с COVID-19 153 (9,8 %) страдали диабетом. Более высокая доля госпитализаций

в отделения интенсивной терапии (17,6 % против 7,8 %, $P = 0,01$) и большее количество смертельных случаев (20,3 % против 10,5 %, $P = 0,017$) были выявлены у пациентов с COVID-19 и диабетом, чем у пациентов без диабета [11]. В Бельгии у госпитализированных пациентов с тяжелыми или критическими формами коронавирусной инфекции средняя распространенность ранее существовавшего сахарного диабета достигла 21,1 %, что более чем в три раза выше распространенности диабета среди взрослого населения в целом, составляющая 6 % [16].

Анализ 5693 британских пациентов с COVID-19, находящихся в больнице, показал, что риск смерти был выше среди пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом (отношение рисков (ОР) 2,36, 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,18–2,56) [27].

Крупномасштабное общенациональное (68 французских центров) исследование CORONADO проанализировало пациентов с сахарным диабетом, госпитализированных по поводу COVID-19. Была подтверждена серьезность прогноза новой коронавирусной инфекции у людей с сахарным диабетом, поскольку 20,3 % исследуемой популяции потребовалась интубация трахеи для искусственной вентиляции легких, а уровень смертности составил 10,6 % уже через 7 дней после госпитализации [47].

В отношении того, что сахарный диабет является предрасполагающим фактором к инфицированию SARS-CoV-2, существуют противоречивые данные. Имеется информация о том, что сахарный диабет не является предрасполагающим фактором к инфицированию SARS-CoV-2 [3, 17]. Так, распространенность сахарного диабета у 1590 пациентов в Китае с COVID-19 составила 8,2 %, что аналогично распространенности диабета в стране [20].

Однако есть и другая позиция. В пользу предположения о том, что у людей с сахарным диабетом повышен риск инфицирования новым коронавирусом гово-

рят следующие факты. Имеются убедительные доказательства, что ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ-2) является клеточным рецептором для проникновения SARS-CoV-2 в клетки человека [2, 42]. Менделеевское рандомизированное исследование показало, что при диабете увеличивается экспрессия АПФ-2, что может оказывать влияние на восприимчивость к инфекции или риску более тяжелого течения болезни ($P < 0,05$) [41]. Также у пациентов с сахарным диабетом повышен уровень фурина, который представляет собой мембрано-связанную протеазу первого типа, принадлежащую к семейству пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин. Фурин участвует в проникновении вируса в клетку, что может способствовать его репликации [38].

Сахарный диабет предрасполагает к инфекциям в целом [17, 44] за счет нарушения хемотаксиса нейтрофилов и фагоцитоза, но существуют также и специфические факторы, от которых зависит тяжесть течения COVID-19 [19]. Возникает нарушение функции Т-лимфоцитов и развитие лимфоцитопении, которая коррелирует с прогнозом жизни [14, 19], также описан повышенный уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), который способен усугубить течение новой коронавирусной инфекции. ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, его уровень исходно повышен у больных сахарным диабетом на фоне метаболических нарушений, а при присоединении новой коронавирусной инфекции его уровень становится еще выше и оказывает отрицательное воздействие на организм человека [34]. Имеются данные, что использование моноклональных антител к ИЛ-6-рецепторам в терапии коронавирусной инфекции при сопутствующем диабете может оказаться особенно эффективным [18, 23, 28].

При сахарном диабете выше риск развития тяжелой пневмонии. Из-за нарушения регуляции метаболизма глюкозы возникают явления гиперкоагуляции,

наблюдается альвеолярная и эндотелиальная дисфункция, возникают чрезмерные неконтролируемые воспалительные реакции, повышен выброс ферментов, связанных с повреждением тканей. Помимо ИЛ-6 повышается уровень и других сывороточных биомаркеров, связанных с воспалением, а именно: С-реактивный белок, сывороточный ферритин, протромбиновый индекс, D-димер. Они были значительно выше у пациентов с диабетом по сравнению с пациентами без него [20, 25]. Исследование 140 госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19 показало, что высокие уровни данных биомаркеров коррелируют с тяжестью течения коронавирусной инфекции. ($P < 0,001$) [13].

Таким образом, пациенты с диабетом более подвержены цитокиновому шторму, который приводит к быстрому ухудшению состояния при COVID-19 [20].

Стоит отметить, что патогенетические связи между диабетом и новой коронавирусной инфекцией двунаправленны [35]. COVID-19 может не только ухудшать течение диабета у пациентов, но и может провоцировать развитие диабета *de novo*. Входными воротами для вируса является АПФ-2 [2, 42], который в значительной степени экспрессируется [beta]-клетками поджелудочной железы. Этот факт играет важную роль в развитии инсулинорезистентности и нарушении секреции инсулина. Следовательно, у пациента в период разгара коронавирусной инфекции уровень глюкозы в крови будет повышен, может возникнуть диабетический кетоацидоз [17].

Итальянские исследователи предполагают, что у предрасположенных лиц в последствии может развиваться аутоиммунизация в отношении [beta]-клеток островков Лангерганса, что, вероятно, приведет к возникновению аутоиммунного сахарного диабета [34].

Необходимо учитывать, что, как правило, пациенты с сахарным диабетом второго типа – это люди пожилого возраста (половина пациентов с данным заболеванием – люди в возрасте старше 65

лет), имеющие сопутствующую патологию [1]. Так, в ретроспективном анализе пациентов с COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом чаще наблюдались гипертония (56,9 %), заболевания сердечно-сосудистой системы (20,9 %) и цереброваскулярные заболевания (7,8 %), чем у лиц без диабета (28,8 %, 11,1 % и 1,3 % соответственно) [11]. Ожирение, артериальная гипертензия и другие заболевания сердечно-сосудистой системы, а также провоспалительное и прокоагуляционное состояние повышают риск худших исходов COVID-19 [17].

Лечение новой коронавирусной инфекции у пациентов с сахарным диабетом хлорохином или гидроксихлорохином может вызвать гипогликемию. Особенно это касается пациентов, получающих инсулин или препараты сульфонилмочевины, так как они влияют на секрецию, распад и действие инсулина [51]. Противовирусные препараты - лопинавир и ритонавир, напротив, могут ухудшить гликемический контроль и привести к гипергликемии [43].

У пациентов с тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом в качестве симптоматического и противовоспалительного лечения используются глюкокортикостероиды. Они снижают секрецию инсулина и чувствительность тканей к нему. Также глюкокортикоиды оказывают влияние на эффекты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), увеличивают выработку глюкагона и могут вызвать выраженную гипергликемию [17]. Таким образом, при лечении необходимо учитывать данные лекарственных взаимодействия и корректировать сахароснижающую терапию.

При легкой форме COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом необходимо оценивать уровень кетонов в моче и добавить в лечение инсулин при уровне глюкозы крови выше 13-15 ммоль/л. При среднетяжелом течении новой коронавирусной инфекции и появлении респираторных симптомов, необходимо контролировать уровень глюкозы крови каждые 3-4 часа, кетоновых тел в моче – один или

два раза в день, а также оценивать содержание лактата в крови. Отменить метформин, агонисты рецепторов ГПП-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа и препараты сульфонилмочевины. При гликемии выше 15,0 ммоль/л назначить инсулинотерапию. Тяжелое течение COVID-19 характеризуется прогрессированием дыхательной и полиорганной недостаточности. В таком случае рекомендуется отмена всех сахароснижающих препаратов (кроме инсулина), непрерывное внутривенное введение инсулина короткого действия с помощью инфузомата под постоянным мониторингом уровня глюкозы крови. Содержание кетонов в моче и лактата в крови контролируется два раза в день [2].

В клетках щитовидной железы экспрессируется АПФ-2, следовательно, вирус может непосредственно инфицировать клетки щитовидной железы [26]. Поэтому может возникать подострый тиреоидит, характеризующийся тиреотоксикозом различной продолжительности с последующим гипотиреозом и окончательным восстановлением нормальной функции щитовидной железы [45].

Пациенты с заболеваниями щитовидной железы при правильно подобранной терапии имеют риск инфицирования новой коронавирусной инфекцией такой же, как в общей популяции. Им следует продолжать прием препаратов для лечения патологии щитовидной железы при присоединении COVID-19.

Следует отметить, что пациенты с гипотиреозом, соблюдающие правила заместительной терапии тироксином, обладают повышенной сопротивляемостью к любым инфекциям. В то же время при декомпенсированном гипотиреозе может искусственно снижаться температура тела, что затрудняет оценку тяжести инфекционного заболевания в условиях пандемии [3, 33].

Исследование 287 пациентов показало, что COVID-19 может вызвать тиреотоксикоз в результате появления воспалитель-

ного тиреоидита в связи с активацией системного иммунного ответа. В многофакторном анализе заболеваемость тиреотоксикозом оказалась значительно связанной с более высоким уровнем ИЛ-6 (отношение шансов 3,25, 95 % ДИ: 1,97-5,36; $P < 0,001$) [50].

При гистологическом исследовании щитовидной железы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, было обнаружено разрушение фолликулярных эпителиальных клеток щитовидной железы, обширный апоптоз, свидетельствующий о деструктивном тиреоидите, который может быть причинным фактором тиреотоксикоза [8, 29]. Было проведено исследование с целью оценить распространенность тиреотоксикоза, предполагающего подострый тиреоидит, у пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии (high intensity of care units (HICU)), в связи с наличием или отсутствием у них новой коронавирусной инфекции. Для этого сравнили пациентов, поступивших в HICU в 2020 году из-за COVID-19 (группа HICU-20), с пациентами, поступившими в HICU в 2019 году (группа HICU-19). Также были обследованы 52 пациента с COVID-19, которые были госпитализированы в палаты терапии (low intensity of care units (группа LICU-20)). Пациенты с ранее существовавшими заболеваниями щитовидной железы были исключены из исследования. В результате 13 (15 %) из 85 пациентов в группе HICU-20 имели тиреотоксикоз, по сравнению с 1 (1 %) из 78 пациентов в группе HICU-19 ($P = 0,002$) и 1 (2%) из 41 пациента в группе LICU-20 ($P = 0,025$) [45].

Описана серия из четырех случаев возникновения подострого тиреоидита после перенесенной коронавирусной инфекции. У всех пациентов через несколько дней после начала лечения симптомы аутоиммунного тиреоидита исчезли. Через шесть недель после появления первых симптомов аутоиммунного тиреоидита маркеры воспаления вернулись к норме у всех пациентов. У двух пациентов была восстановлена нормальная

функция щитовидной железы, у двух других был диагностирован субклинический гипотиреоз [32].

Ретроспективное исследование функции щитовидной железы у 50 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19, не имеющих ранее заболеваний щитовидной железы, показало, что уровень тиреотропного гормона (ТТГ) был ниже нормы у 56 % (28/50) пациентов. Уровни ТТГ и общего трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 были значительно ниже, чем у здоровой контрольной группы и пациентов с пневмонией без COVID-19, и коррелировали с тяжестью заболевания. Чем тяжелее протекала коронавирусная инфекция, тем ниже были уровни ТТГ и Т3 со статистической значимостью ($P < 0,001$). После выздоровления не было обнаружено значительных различий в уровнях данных гормонов между COVID-19 и контрольной группой [9].

Концентрации тиреотропного гормона и свободного трийодтиронина у умерших пациентов были значительно ниже (0,7 мМЕ/мл и 2,8 пмоль/л), чем у выздоровевших пациентов (1,4 мМЕ/мл и 4,3 пмоль/л) [12].

Стоит отметить, что у пациентов, находящихся в критическом состоянии, могут возникать функциональные изменения щитовидной железы, известные как синдром нетиреоидных заболеваний [49]. Аутоиммунный тиреоидит может возникнуть в результате «цитокинового шторма» и привести к первичному гипотиреозу [8]. При лечении новой коронавирусной инфекции гидроксихлорохином, необходимо учитывать, что он может нарушать метаболизм тироксина, следовательно, требуется контроль уровня ТТГ [8].

Доказательства того, что пациенты с надпочечниковой недостаточностью имеют повышенный риск заражения новой коронавирусной инфекцией, в настоящий момент отсутствуют. Однако известно, что пациенты с болезнью Аддисона (первичная недостаточность надпочечников) и врожденной гиперплазией

надпочечников имеют повышенный общий риск заражения инфекциями с поражением дыхательных путей. У пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью наблюдается нарушение функции естественного иммунитета, нейтрофилов и натуральных киллеров [39, 48]. Поскольку обнаружено, что инфекции дыхательных путей являются наиболее частым провоцирующим событием надпочечникового гипoadреналового криза, который может привести к летальному исходу [5], рекомендуются строгие меры профилактики новой коронавирусной инфекции [48].

Люди с надпочечниковой недостаточностью имеют повышенный уровень смертности, связанной с респираторными инфекциями. Это можно объяснить нарушением иммунной функции и недостаточным увеличением дозы гидрокортизона в момент начала эпизода инфекции [40].

В случае подозрения на COVID-19 необходимо строго соблюдать правило «дней болезни». Это означает, что нужно удвоить дневную дозу гидрокортизона и продолжать этот режим приема на весь период лихорадки, чтобы избежать надпочечникового гипoadреналового криза [3, 21, 24, 37, 40, 46]. При COVID-19, наблюдается длительный и очень выраженный воспалительный процесс, и есть предположения, что такой режим приема препаратов может привести к периодам дефицита глюкокортикоидов у пациентов [48]. При угрозе надпочечникового гипoadреналового криза необходимо ввести инъекционные препараты (гидрокортизон, дексаметазон) [3].

Перед лицом пандемии COVID-19 пациенты, проходящие терапию глюкокортикостероидами, являются очень уязвимой группой. У них могут возникнуть серьезные осложнения из-за инфекции SARS-CoV-2. Основным риском для пациентов с надпочечниковой недостаточностью является отсутствие нормальной реакции кортизола на стресс. А в случае первичной надпочечниковой недостаточности наблюдается дефицит альдостерона,

что создает дополнительный риск надпочечникового гипoadреналового криза [6].

Пациенты с синдромом Кушинга (гиперкортицизм) в целом подвержены более высокому риску заражения инфекциями [4]. Также они могут быть предрасположены к тяжелой пневмонии с вторичными бактериальными инфекциями из-за изменений количества и функции лейкоцитов, уменьшения количества лимфоцитов с пониженным соотношением CD4 к CD8 и снижения активности натуральных киллеров [10]. Кроме того, у пациентов с синдромом Кушинга наблюдается коагулопатия. В связи с перечисленными факторами, такие пациенты могут иметь худший прогноз при COVID-19 [48].

В когортном исследовании, описывающем концентрацию кортизола, наблюдаемую у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, анализ данных показал, что удвоение концентрации кортизола было связано с повышением риска смертности на 42 %. Пациенты с COVID-19, у которых исходная концентрация кортизола была равна или меньше 744 нмоль/л (268 пациентов [67 %]), имели медианную выживаемость 36 дней, тогда как пациенты с COVID-19, у которых уровень кортизола был более 744 нмоль/л (135 пациентов [33 %]), имели медианную выживаемость 15 дней [7]. Таким образом, у пациентов с COVID-19 наблюдается выраженная и неадекватная реакция на острый стресс кортизолом. Данная реакция значительно выше у пациентов с COVID-19, чем у лиц без него. Очевидных проявлений надпочечниковой недостаточности в острой стадии COVID-19 выявлено не было [7]. Однако не исключено, что пациенты могут проявлять относительную надпочечниковую недостаточность позже, в ходе болезни, как это наблюдалось при инфекции SARS-CoV в 2005 году [37].

АПФ-2 в значительной степени экспрессируется в яичках и семенниках, включая сперматогонию, клетки Лейдига и Сер-

толи, это означает, что SARS-CoV-2 может проникнуть в них и привести к функциональным изменениям [26, 30, 36, 53]. Связывание вируса с рецептором АПФ-2 может вызвать избыток данного фермента и привести к воспалительной реакции. В дальнейшем из-за этого может быть нарушена функция клеток Сертоли и Лейдига и, следовательно, выработка тестостерона [30].

Было проведено исследование, в котором сравнили половые гормоны у 81 мужчины репродуктивного возраста с инфекцией SARS-CoV-2 и 100 здоровыми мужчинами того же возраста. Было обнаружено, что лютеинизирующий гормон в сыворотке крови был значительно повышен, а соотношение тестостерона к лютеинизирующему гормону и соотношение фолликулостимулирующего гормона к лютеинизирующему резко снизились у мужчин с COVID-19. Кроме того, многофакторный регрессионный анализ показал, что уровень С-реактивного белка был значительно связан с соотношением

тестостерона к лютеинизирующему гормону в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 [22].

Необходимы дополнительные исследования для определения влияния SARS-CoV-2 на эндокринную функцию яичек и мужскую фертильность [31].

COVID-19 может ухудшать течение уже имеющихся эндокринных заболеваний. Пациенты с эндокринопатиями при инфицировании SARS-CoV-2 требуют коррекции терапии эндокринных заболеваний и подбора индивидуальной схемы лечения новой коронавирусной инфекции с учетом лекарственного взаимодействия препаратов. COVID-19 может способствовать развитию сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы *de novo*, а также нарушать выработку половых гормонов. При появлении симптомов эндокринных заболеваний после перенесенной новой коронавирусной инфекции пациентам необходимо дообследование и динамическое наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Сахарный диабет: управление рисками в пожилом и старческом возрасте. Рус. Мед. Журнал 2017; 25: 1855-1859.
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). М.; 2020. с.227.
3. Рекомендации для врачей по лечению эндокринных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. 2020.
4. AACE Position Statement: Coronavirus (COVID-19) and People with Adrenal Insufficiency and Cushing's Syndrome. 2020.
5. Adrenal Crisis: Still a Deadly Event in the 21st Century / T. Puar et al.] American Journal of Medicine 2016; 129(3): 339-339.
6. Almeida M. Q., Mendonca B.B. Adrenal insufficiency and glucocorticoid use during the COVID-19 pandemic. Clinics. 2020; 75(6): 1-3.
7. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19 T. Tan The Lancet Diabetes and Endocrinology 2020; 8(8): 659-660.
8. Caron P. THYROID DISORDERS AND SARS-CoV-2 INFECTION: from pathophysiological mechanism to patient management. Ann. Endocrinol. (Paris) 2020; 81(5): 507-510.
9. Chen M., Zhou W., Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. Thyroid. 2020;9-12.
10. Circulatory Immune Cells in Cushing Syndrome: Bystanders or Active Contributors to Atherometabolic Injury? A Study of Adhesion and Activation of Cell Surface Markers G. Aranda et al. Int. J. Endocrinol. 2017.
11. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients with Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study Q. Shi et al. Diabetes Care 2020; 43(7): 1382-1391.
12. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. T. Chen et al. BMJ 2020; 368: 1-14.
13. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. J. Zhang et al. Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 2020; 75: 1730-1741.
14. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. W. Guan et al. N. Engl. J. Med. 2020; 382(18): 1708-1720.

15. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis W. Guan et al. *Eur. Respir. J.* 2020; 55(5): 201-256.
16. COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. L. Orioli et al. *Ann. Endocrinol. (Paris)* 2020; 81(2-3): 101-109.
17. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes / M. Apicella et al. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2020; 8(9): 782-792.
18. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies Y. Tang et al. *Frontiers in Immunology* 2020; 11(7): 1-13.
19. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations A. K. Singh et al. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020; 14(4): 303-310.
20. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19; 2020.
21. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline / S. Bornstein [et al.] *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2016; 101(2): 364-389.
22. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study Pre-print from MedRxiv; 2020.
23. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab .X. Xu et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2020; 117(20): 10970-10975.
24. ENDOCRINOLOGY in the TIME of COVID-19: Management of adrenal insufficiency / W. Arlt et al. *European Journal of Endocrinology* 2020; 183(1): 25-32.
25. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19 S. Erener *Molecular Metabolism* 2020; 39: 1010-1044.
26. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues M. Li et al. *Infect. Dis. Poverty* 2020; 9(1): 1-7.
27. Factors associated with COVID-19-related hospital death using OpenSAFELY E. Williamson et al. *Nature* 2020; 584: 430-436.
28. Fu B. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *Journal of Translational Medicine* 2020; 18(1): 164.
29. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study B. Hanley et al. *The Lancet Microbe* 2020; 1(6): 245-253.
30. Illiano E. Could COVID-19 have in impact on male fertility? *Andrologia* 2020; 52(6): 1-3.
31. Infección por SARS-CoV-2: implicaciones para la salud sexual y reproductiva. Una declaración de posición de la Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva (ASESA) F. G. Jose et al. *Rev. Int. Androl.* 2020; 18(3): 117-123.
32. Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights From a Case Series / A. Brancatella et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105(10): 1-5.
33. Letter to the Editor: "Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists" / K. Kobaly et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2020; 105(7): 2659-2660.
34. Maddaloni E. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics; 2020.
35. New-Onset Diabetes in Covid-19. F. Rubino et al.] *New England Journal of Medicine* 2020; 83(8): 789-791.
36. Pal R. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *Journal of Endocrinological Investigation* 2020; 43(7): 1027-1031.
37. Pal R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine* 2020; 68(2): 251-252.
38. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. C. Fernandez et al. *J. Intern. Med.* 2018; 284(4): 377-387.
39. Primary adrenal insufficiency is associated with impaired natural killer cell function: A potential link to increased mortality I. Bancos et al. *Eur. J. Endocrinol.* 2017; 176(4): 471-480.
40. Puig-Domingo M. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine* 2020; 68(1): 2-5.
41. Rao S. Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits *Diabetes Care* 2020; 43(7): 1416-1426.
42. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus Y. Wan et al. *J. Virol.* 2020; 94(7): 127-147.
43. Recommended First-Line Antiretroviral Therapy Regimens and Risk of Diabetes Mellitus in HIV-Infected Adults in Resource-Limited Settings N. Paengsai et al. *Open Forum Infect. Dis.* 2019; 6(10): 1-7.
44. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: A matched cohort study. I. Carey et al. *Diabetes Care* 2018; 41(3): 513-521.
45. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis I. Muller et al. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2020; 8: 739-741.
46. Scaroni C. COVID-19 outbreak and steroids administration: are patients treated for Sars-Cov-2 at risk of adrenal insufficiency? *Journal of Endocrinological Investigation* 2020; 43(7): 1035-1036.
47. Scheen A. J. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports *Diabetes and Metabolism* 2020; 46: 265-271.
48. The impact of SARS-Cov-2 virus infection on the endocrine system. N. Somasundaram et al. *Journal of the Endocrine Society* 2020; 4(8): 1-22.

49. Thyroid function in critically ill patients. E. Filers et al. The Lancet Diabetes and Endocrinology 2015; 3(10): 816–825.
50. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study. A. Lania et al. Eur. J. Endocrinol. 2020; 183(4): 381–387.
51. Ünübol M. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a patient treated for rheumatoid arthritis. Journal of Clinical Rheumatology 2011; 17(1): 46–47.
52. Wu Z. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Journal of the American Medical Association 2020; 323(13): 1239–1242.
53. Younis J. S. Is there an impact of the COVID-19 pandemic on male fertility? The ACE2 connection. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2020; 318(6): 878-880.