

Impactul virusului SARS-CoV-2 asupra sistemului endocrin



DAN PEREȚIANU

SCM "Povernei", București

CONF. DR.
MIHAELA STANCIU

CATEDRA DE ENDOCRINOLOGIE A FACULTĂȚII
DE MEDICINĂ "V. PĂPILIAN", SIBIU

1. Patogenie virală SARS-CoV-2

1.1 DATE GENERALE

SARS-CoV-1 și SARS-CoV-2 aparțin genului β din familia coronavirusurilor. Secvențierea genetică a SARS-CoV-2 a arătat aproximativ 80% identitate cu SARS-CoV-1. Datele obținute de la SARS-CoV-1 în urmă cu un deceniu au arătat că virusul folosește ca receptor de legare de celula gazdă proteina membranară numită Spike (S). Aceasta se leagă de celule gazdă prin intermediul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2). La acest loc/moment se petrece fuziunea virală cu membrana gazdei. SARS-CoV-2 folosește, de asemenea, același mecanism pentru legarea de gazdă.

Virusul inhalat se leagă de celulele epiteliale ale cavității nazale. Celulele ciliate din căile respiratorii conducătoare sunt celulele primare de care se leagă virusul. În această fază inițială, virusul poate fi detectat prin tampoane nazale, chiar dacă pacientul este asimptomatic.

Ciclul de viață al virusului începe atunci când proteina S se leagă de ACE2.

Proteina S are 3 regiuni și este o glicoproteină în formă de țepă (*spike*). Regiunea externă este situată pe învelișul virusului și este compusă dintr-un domeniu peptidic N-terminal, un domeniu C-terminal de tip lectinic și un segment intracelular cu 40 de aminoacizi.

ACE2 are similaritate structurală cu enzima de conversie a angiotensinei (ACE1). Spre deosebire de aceasta din urmă, ACE2 nu este inhibată de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și de blocanții de receptor al angiotensinei, ci este stimulată de aceștia, printr-un proces denumit *up-regulation*. Expresia ACE2 este cea mai mare în rinichi, endotelii, plămâni și inimă (vezi mai departe, **Figura 7**). Substratul principal pentru ACE2 este angiotensina II. ACE2 acționează ca un regulator negativ al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), prin convertirea angiotensinei active și a angiotensinei II în angiotensina inactivă 1-7.

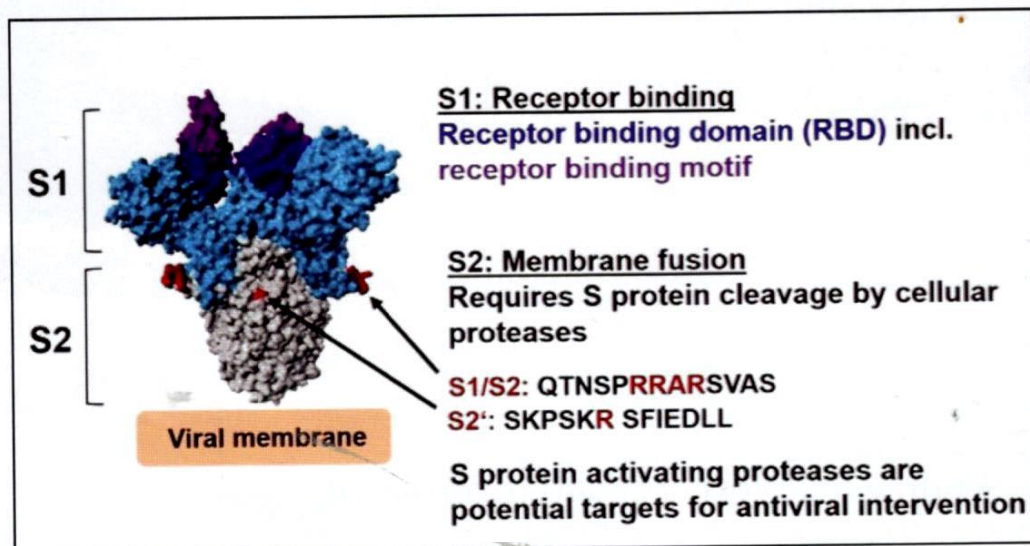


Figura 1. Structura și funcțiile proteinei spike a virusului SARS-CoV-2. (sursa: Pöhlmann S, 2020)

Proteina S este o glicoproteină cu vârf trimeric localizată pe învelișul virusului. Inițial, proteina S se află într-o stare de pre-fuzionabilă numită "metastabilă" (Figura 1). Subunitatea S1 declanșează fuziunea învelișului viral cu membrana celulară pe calea endosomală. Acest lucru are ca rezultat revărsarea subunității S1 în celula gazdă, fapt ce permite subunității S2 să obțină o stare de post-fuziune stabilă.

Apoi are loc scindarea proteinei S, printr-o protează transmembranară serinică de tip 2 (numită TMPRSS2) și prin catepsină (Figura 2). Momentul identificat de cercetătorii virusologi este foarte important din punctul de vedere al folosirii viitoare a unor medicamente eficiente asupra blocării intrării virusului la nivel pulmonar (Pöhlmann S, 2020). Și, adăugăm noi, important pentru decelarea celulelor endocrine care pot fi afectate de virus (vezi mai departe).

După intrarea în celula gazdă, virusul își eliberează genomul de tip acid ribonucleic (RNA) care codifică pentru replicarea virală de tip poliproteine tip *pp1a* și *pp1ab*. Aceste proteine sunt mai departe clivate în particule mici de proteinaze virale. Polimeraza produce apoi mai mult material genomic de tip mRNA. Ca urmare, materialul viral se assemblează în reticul endoplasmatic și în aparatul Golgi. Se formează astfel virionii, alături de materialul lor genetic de tip RNA. Virionii sunt apoi eliberați din celule, prin intermediul mecanismului de "rozetare membranară" și granulară (Figura 3).

Lumea medicală dorește să cunoască care este capacitatea de legare a SARS-CoV-2 de presupusul loc de legare, enzima ACE-2, pentru a imagina terapii corroborative. Dovezile privind afinitatea legării SARS-CoV-2 de ACE2 sunt încă inconcluzive. Comparăția se face cu SARS-CoV-1. Unii sugerează că proteinele SARS-CoV-2 S se leagă de ACE2 cu afinitate mai mare de 10 până la 20 de ori în comparație cu SARS-CoV-1, în timp ce alții afirmă că SARS-CoV-2 se leagă de ACE2 cu o afinitate similară cu SARS-CoV-1. Deși studiile de autopsie umană au arătat că RNA SARS-CoV-1 este observat doar în celule care exprimă ACE2, există unele dovezi că materialul RNA este decelat și în celule lipsite de ACE2. Aceasta sugerează că,

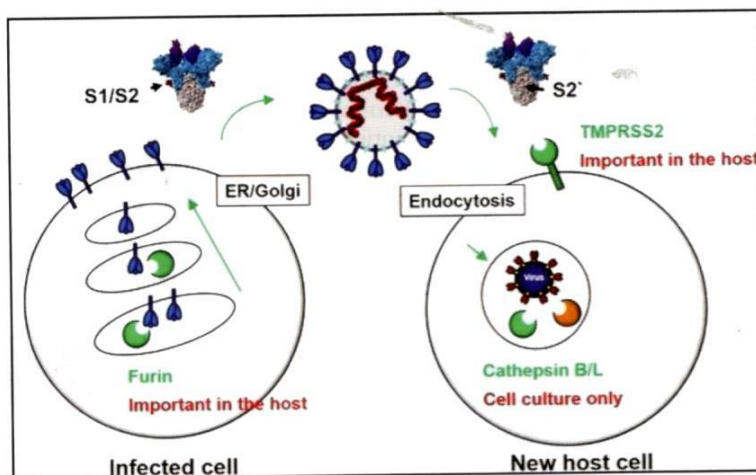


Figura 2. Legarea S de enzima TMPRSS2 - pas important în activarea SARS-CoV-2. (sursa: Pöhlmann S, 2020)

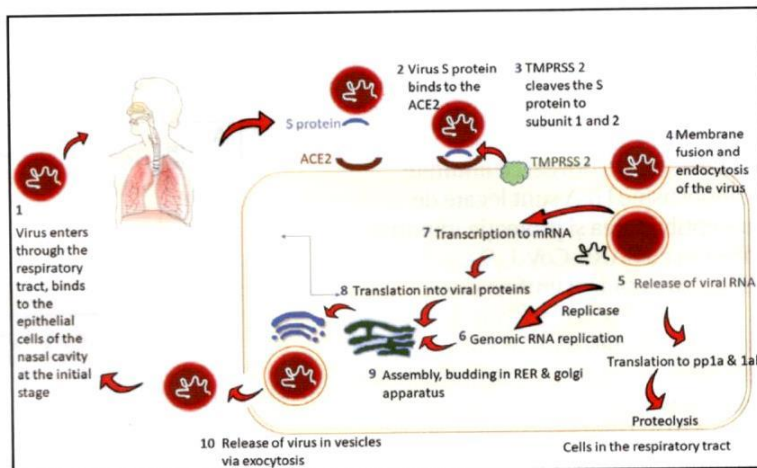


Figura 3. Intrarea virală și patogeneza celulară a virusului SARS-CoV-2 (sursa: Somasundaram, 2020).

Virusul SARS-CoV-2 intră în tractul respirator prin celulele epiteliale din cavitatea nazală. Virusul se leagă prin membrana sa cu proteina S (spike) de membrana celulară a celulelor alveolare care conțin ACE2. TMPRSS2, o altă proteină membranară, declanșează scindarea proteinei S în două subunități. Subunitatea S1 favorizează fuziunea învelișului viral cu membrana celulei gazdă, culminând cu endocitoza virală. Virusul își eliberează apoi genomul său de tip RNA în celula gazdă. RNA-ul viral este tradus apoi în poliproteine *pp1a* și *1ab*, ambele suferind la rândul lor proteoliză, prin proteinaze. Se formează astfel particule mici. În paralel, prin intermediul enzimei se produce mai mult RNA viral. RNA-ul viral este transcris în RNA mesager - mRNA. Ca urmare se produc proteine virale. RNA-ul viral replicat și proteinele virale sintetizate sunt încorporate în virionii în RER și aparatul Golgi. Virionii sunt eliberați în cele din urmă din celula gazdă sub formă de vezicule prin exocitoză.

pp1a și *1ab*, poliproteine virale replicate; RER, reticul endoplasmatic rugos; S, proteina Spike; TMPRSS2, protează transmembranară de tip serină 2.

pentru acest grup de coronavirusuri, pot exista alți factori decât ACE2 cu rol de intrare în celula gazdă.

Cu toate acestea, există acum suficiente dovezi în favoarea ACE2 ca mediator al intrării virale în celulele alveolare și de activare locală a RAAS, astfel încât tratamentul cu ACE2

recombinant poate fi considerat acum ca fiind o opțiune terapeutică importantă. Ca, de altfel, orice cale fiziopatologică care poate fi blocată (Figura 4).

După perioada inițială simptomatică fără un răspuns imun semnificativ, a doua fază începe cu un răspuns imun înăscut. Acest fapt este observat la circa 80% dintre pacienții la care evoluția clinică este relativ ușoară. Urmează o a treia fază, în care după intrarea virusului în celulele gazdă, antigenele virale sunt prezentate de celule prezentatoare de antigen (APC) limfocitelor helper, celulelor B și limfocitelor T citotoxice. Astfel că s-a dovedit că atât linia anticorpică (limfocitele/celulele B), cât și linia celulară (limfocitele T helper, citotoxice), sunt activate ulterior după prezentarea antigenului. Reacțiile așa de diverse la infectare au sugerat că există diferențe în preluarea antigenelor virale și în prezentarea acestora regiunilor centrale ale sistemului imun (pentru detalii, vezi Perețianu, 2020).

Există acum dovezi că anumite polimorfisme HLA sunt legate de susceptibilitatea și protecția împotriva infecției cu SARS-CoV-1. S-a arătat recent că numărul limfocitelor T CD4+ și CD8+ sunt scăzute semnificativ la pacienți infectați cu SARS-CoV-2 cu fenomene severe. Complicațiile clinice, precum potențial amenințătoare de viață ARDS (acute respiratory distress syndrome – sindromul de distres respirator acut), par a fi datorate hiperreactivității imune, numită “furtuna de citokine”. Aceasta pare a fi indusă prin hiperactivarea factorului de transcripție NF-kappa B (NF-κB), cu eliberarea unor cantități masive de citokine și chemochine pro-inflamatorii. NF-κB este activat direct de SARS-CoV-2 prin intermediul a ceea ce se numește *pattern recognition receptors*. Această activare are loc în contextul activării proinflamatorii a sistemului Angiotensinogen-Angiotensină-Renină, prin activarea de către ACE2, la rândul ei activată de SARS-CoV-2. Se observă astfel niveluri foarte ridicate de IL1-β, IL1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, factor de creștere a fibroblastelor 2 (FGF2), factor de stimulare a coloniei de granulocite, factor de stimulare a coloniei de macrofage granulocite.

1.2. LEGAREA SARS-COV-2 DE CELULELE ENDOCRINE

COVID-19 therapeutics: The good (?), the bad and the ugly...

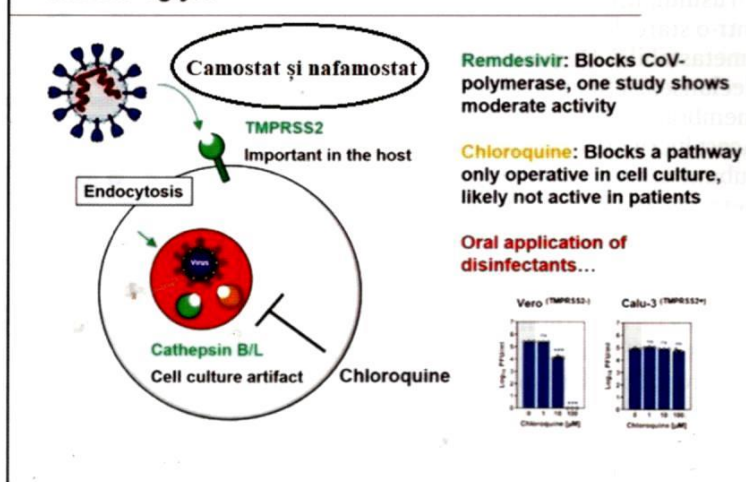


Figura 4. Medicamente ce acționează pe anumite momente ale evoluției virusului SARS-CoV-2 (sursa: Pöhlmann S, 2020)

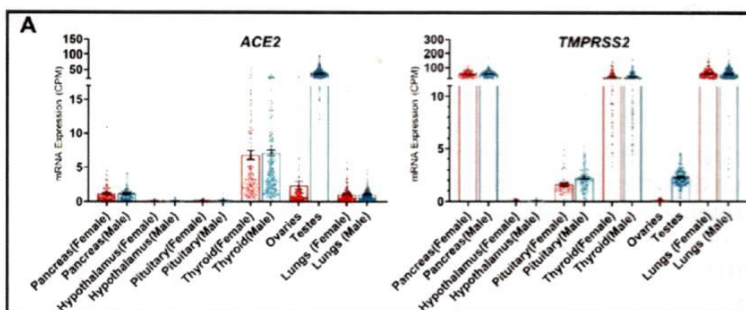


Figura 5. Expresia ACE2 și a TMPRSS2 în celulele endocrine (sursa: Drucker, 2020)

În urma invaziei pulmonare, dar chiar și înainte de aceasta, SARS-CoV-2 poate invada, prin calea nazală, sinusurile sfenoidal, maxilar și frontal, cu pătrundere spre creier și hipofiză, considerată ca “regina glandelor endocrine”. Pentru a aprecia măsura în care virusul SARS-CoV-2 afectează glandele endocrine și celulele considerate ca endocrine, cercetătorii au căutat receptori de legare ai virusului (explicați anterior, i.e. ACE2 și TMPRSS2) în glandele endocrine și în celulele endocrine (Figura 5).

Se poate observa că cea mai mare cantitate de ACE2 se găsește în testicul, apoi în tiroidă. Nivelul de legare pare chiar mai mare decât cel din plămân! Odată legat, pentru ca SARS-CoV-2 să aibă efect pe celula endocrină, trebuie să se activeze, prin TMPRSS2. Cea mai mare cantitate de TMPRSS2 se găsește în pancreas și tiroidă,

la fel cum apare ea și în plămân (Drucker, 2020).

2. Sinteză a efectelor covid-19 asupra sistemului endocrin

Ulterior, orice organ post-plămân poate fi considerat ca afectat: miocard, rinichi, ficat etc. Sistemul endocrin a fost ulterior implicat în tot acest cortegiu, iar cele mai salvatoare medicamente s-au dovedit a fi hormonii! **Tabelul 1**

Tabelul 1. Efecte posibile ale SARS-CoV-2 asupra sistemului endocrin (sursa: Somasundaram, 2020)

Patologie	Mecanism posibil	Efect asupra axei hormonale	Caracteristici clinice	Tratament/ Observații
HIPOFIZA				
Hipocortizolism și hipotiroidism central	Hipofizită infiltrativă virală Implicare hipotalamică (?) prin Distrugerea ACE2 în hipotalamus Mimetism molecular al SARS-CoV-1/2 vs ACTH	Deficit de producție de ACTH/cortizol	Sindrom postviral	ACTH (Cosyntropin [®] , Synacthen [®]) sau cortizonice
		Deficit TSH cu scăderea tiroxinemiei		Levotiroxină după aprecierea biologică a testelor
Hiperprolactinemie	Răspuns la stresul dopaminergic	Hiperprolactinemie tranzitorie	Asimptomatic	Nivelurile prolactinei pot fi mari în timpul fazei evolutive acute a bolii virale, prin stres Atenție la interacțiunile medicamentoase
SUPRARENALA				
Dezechilibre electrolitice				
Hipernatremie	Febră mare, tahipnee, pierderi gastrointestinale, incapacitatea de alimentare adecvată cu lichide	Hipernatremie	Nivelul afectat de conștiință Diabet insipid	Monitorizare electroliti Suplimentare electrolitică (ser fiziologic) Trecerea desmopresinei pe administrare parenterală
Hipokaliemie	Pierderi gastrointestinale Creșterea răspunsului RAAS prin degradarea ACE2	Hipokaliemie	Caracteristici clinice de hipokaliemie	Monitorizare electrolitică Supleere adecvată cu K
Hipocorticism	Necroză suprarenală și vasculită prin efect direct citopatic sau indirect, în cadrul răspunsului inflamator	Hipocortizolism	Hipotensiune posturală, tensiune arterială scăzută permanent Hiperpotasemie și hiponatremie	Monitorizare cortizolemie dimineața la 8-9 am Test la ACTH, eventual Terapie cu hidrocortizon și alți glucocorticoizi
TIROIDA				
Hipotiroidism	Distrugerea foliculului (tireocitelor) și distrugere parafoliculară Scăderea activității monodeiodinazei1, creșterea activității monodeiodinazei3, conduce la scăderea activității axei hipotalamo-hipofizaro-tiroidiene Hipofizită sau afectare hipotalamică	Hipotiroidism primar Euthyroid sick syndrome Este un hipotiroidism cuaternar Hipotiroidism central	Semne de hipotiroidism Nu are simptomatologie specifică Semne de hipotiroidism	TSH crescut, FT4 scăzut Tratamentul cu levotiroxină Prezintă dificultăți de apreciere diagnostică, necesar evaluarea reverse- T3 TSH scăzut și FT4 scăzut Tratament cu levotiroxină
Hipertiroidism	Mecanism necunoscut			Anterior bolii virale?
PANCREASUL				
Hipoglicemie	Leziune virală directă Celulele insulare exprimă ACE2 Hiperplazie de stres prin glicozilarea ACE2 și intrarea virusului în celule	Posibil hipoinsulinemie	Hipoglicemie Hiperplazie	Hiperglicemia prezice un prognostic slab Necesită frecvent monitorizarea și adaptarea tratamentului glicemic/antiglicemic
Hiperplazie	Pancreatită prin leziuni directe virale și indirecte, ca răspuns la inflamația sistemică, leziuni imunomediata	Răspuns la stresul cortizolic și adrenergic	Pancreatită ușoară: Simptome minime sau fără simptome	Atenție, tratamentele anti-covid pot provoca hipo- și hiperplazie (vezi mai departe)
PARATIROIDA	Nu a fost identificat niciun pacient cu probleme directe		Hipercalcemia secundară IRC	Atenție la bolnavii cu hiperparatiroidism secundar prin insuficiență renală
GONADELE				
Hipogonadism	Afectare directă virală a celulelor Leydig și a spermatogoniilor prin legarea de receptorii ACE2 Distrugerea tubulilor seminiferi și a spermatozoizilor și prin orbita imunomediata	Deficit de spermatogeneză și deficit de sinteză de androgeni	Hipogonadismul masculin și sterilitate	Administrare de androgeni/estrogeni Urmărirea recuperării după infecția acută

rezumă posibilele efecte ale SARS-CoV-2 asupra sistemului endocrin și posibilitățile de intervenție.

Tabelul 2 rezumă tratamentul pacienților cu afecțiuni endocrine preexistente care sunt afectați de covid-19.

3. Hipofiza

Evident că principala cauză de afectare ar trebui să fie hipofizita virală. Ea a fost postulată

Tabelul 2. Managementul pacienților cu afecțiuni endocrine preexistente care sunt afectați de covid-19 (sursa: Somasundaram, 2020)

Situație clinică	Tratament și observații
Diabet insipid	Doza de desmopresină trebuie administrată în funcție de osmolaritate și natriemie. Modul de administrare trebuie adecvat situației pacientului: per os vs injectabil Echivalențe Tablete Spray Injectabil 100 µg 2,5 µg NA 200 µg 5,0 µg <0,5 µg 400 µg 10,0 µg <1,0 µg
Hiperprolactinemie	Bromocriptină: poate necesita ajustarea dozei din cauza interacțiunilor dintre lopinavir / ritonavir, care măresc nivelul bromocriptinei Cabergolină: nu este necesară ajustarea dozei
Deficitul de somatotrop (GH) al adultului/copilului	De continuat cu aceeași doză de somatotrop (GH)
Hipocorticism	Dublați doza de hidrocortizon de dimineață și continuați 20 mg de 4 ori pe zi sau dați doza uzuală de hidrocortizon dublată, în funcție de gravitatea infecției și de caracteristicile pacientului În timpul unei crize suprarenale, (hemisuccinat)-hidrocortizon IM sau IV 100 mg, urmat de 200 mg peste un timp adecvat Perfuzia trebuie urmărită 24 de ore Pacienții cu hipocorticism primar nu necesită creșterea dozei de glucocorticoid dacă nu prezintă semne de agravare Insuficiența corticosteroidă legată de boală critică (CIRCI): IV hidrocortizon 400 mg zilnic timp de 3 zile sau mai mult, în funcție de evoluție Continuarea tratamentului medical la cei cu boală activă Etomidat IV cu o rată de 0,04 până la 0,05 mg/kg/h pentru cei cu boli severe care au nivelul de cortizol 500-800 nmol/L Anticoagulante trebuie luate în considerare în cazul formelor acutizate
Sindromul Cushing	Tratamentul cu blocanți inițiali alfa-adrenoceptor urmat de betabloccante în funcție de tensiunea arterială și ritmul cardiac
Feocromocitom / paragangliom	Nu sunt necesare ajustări ale dozei de tiroxină Ajustarea dozei de medicamente antitiroidiene, ca de obicei, în funcție de funcția tiroidiană. Dacă nu se pot efectua analizele, se pot face ajustări ale dozei pe baze clinice. Se poate aprecia modalitatea de terapie dublă: administrare de doze mari de antitiroidian cu terapie de substituție Asigurarea unui aport adecvat de calciu De menținut normocalcemia, deoarece hipocalcemia crește riscul prelungirii QT cu clorochină/hidroxichlorochină și azitromicină Calcitriolul, sub controlul calcemiei Tratamentul cu PTH nativ 1-88 nu a fost citat, dar poate fi luat în considerație la cazurile care pot fi acoperite financiar Suplimente de vitamina D pentru a atinge un nivel țintă de peste 50 nmol/L (20 ng/mL) În timpul anotimpurilor de iarnă, 2000-5000 UI zilnic până la 10 000 UI în funcție de cerință
Hipertiroidism	Testosteron Înteruperea temporară poate fi posibilă dacă medicamentul nu este disponibil sau se schimbă Este posibilă o alternativă la gel (de exemplu, injecții intramusculare) Estrogeni Conversia la formule transdermice atunci când este cazul, deoarece riscul de tromboză este mai mic cu preparatele transdermice comparativ cu estrogenii orali
Hipoparatiroidism	
Deficitul de vitamina D	
Hipogonadism	

(vezi în Somasundaram, 2020),
dar neobservată în alte cercetări
(vezi în Barton, 2020).

3.1. AFECTAREA AXELOR HIPOFIZO-HIPOTALAMICE

3.1.1. AFECTAREA AXEI HIPOTALAMO-HIPOFIZO-CORTICOSUPRARENALIENE

Se știe de peste 10 ani că SARS-CoV-1 afectează axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală (HPA). Prin acest mecanism se produce hipocortizolism tranzitoriu. În infecția cu SARS-CoV-1 a fost postulată hipofizita reversibilă, dar fără o documentație medicală certă.

Prin asemănare cu SARS-1, SARS-CoV-2 a fost suspionat a produce același tip de leziuni. Oboseala extraordinară de supărătoare descrisă ca manifestare în cursul bolii, dar și în convalescența de după covid-19, a fost pusă și ea pe hipocortizolismul tardiv, probabil terțiar, generat de infecția virală. Tratamentul unor astfel de bolnavi s-a făcut cu cortizonice, în doze scăzătoare.

Un alt mecanism care ar putea sta la baza sindromului de oboseală, probabil de cauză hipofizară, este deficitul indus viral de somatotrop (STH sau GH). Acesta se manifestă biologic și poate fi observabil de către clinician prin scăderea somatomedinei C (numită de americani IGF-1). Evident că scăderea SM-C este mai corelativă cu hipofizita, mai ales dacă există semne imagistice (CT/RMN) în acest sens (pentru detalii vezi Perețianu, 2015).

S-a mai sugerat că oboseala cronică din covid-19 ar fi datorată și interacțiunii receptorilor ACE care interacționează cu anumiți neurotransmițători, probabil tot pe calea HPA.

S-a demonstrat că SARS-CoV-1 pătrunde în creier printr-un receptor ACE2 localizat în bulbul olfactiv. Se știe că SARS-CoV-2 provoacă anosmie și ageusie, care ar putea fi legate de o patologie locală sau centrală, cum ar fi afectarea hipotalamusului.

Virusul SARS-1 a fost suspionat a prezenta mimetism molecular cu ACTH. Acest lucru ar duce la apariția de anticorpi gazdă împotriva antigenelor virale, care, mimând ACTH, se leagă de receptorii ACTH de la nivelul fasciculatei corticosuprarenale. Ar apărea astfel hipocortizolism cuaternar, de tip receptorial, cu afectarea patogenică periferică, la nivelul corticosuprarenalei. Se limitează astfel răspunsul la stres corticosteroid.

S-a constatat că pacienții cu SARS-1 care au dezvoltat hipocortizolism își recuperează axa HPA în termen de 1 an. Astfel, teoretic,

corticosteroizii suprafiziologici ar putea fi benefici, dar dovezile sunt neconcludente. Mimetismul molecular al SARS-CoV-2 cu ACTH nu a fost raportat încă.

3.1.2. AXA HIPOTALAMO-HIPOFIZO-TIROIDIANĂ

Mai rar, a fost descrisă afectarea axei hipotalamo-hipofizo-tiroidiană, cu hipotiroidism secundar. Managementul clinic este cel al hipotiroidismului primar, de cauză tiroidiană.

3.1.3. AXA PROLACTINICĂ

Se știe că hiperprolactinemia apare ca răspuns la orice formă de stres, inclusiv în infecții. Niveluri ridicate de prolactină s-au observat la pacienții cu sepsis sever și la sugari cu infecții respiratorii severe. Prolactina are, de asemenea, efecte imunomodulatoare și efecte antiinflamatorii. Cu toate acestea, nu există încă date privind susceptibilitatea la infecție a pacienților cu hiperprolactinemie sau orice risc conferit prin terapia de scădere a prolactinei.

3.1.4. HORMONUL ANTIDIURETIC

Evoluția unei boli grave în cazul pacienților cu diabet insipid a fost descrisă, iar principala problemă este legată de modul de administrare al desmopresinei (Christ-Cain, 2020). Cu toate acestea, nu s-a descris niciun caz de o astfel de asociere observabilă pe *pubmed.gov* (până la data redactării acestui material).

3.2. CONSIDERAȚII DE MANAGEMENT LA PACIENȚII CU O BOALĂ HIPOFIZARĂ PREEXISTENTĂ

În covid-19 pot apărea dezechilibre hidro-electrolitice ce rezultă din pierderi insensibile cauzate de febră mare și tahipnee, prin pierderi gastro-intestinale, cum ar fi vărsături și diaree, precum și prin incapacitatea de alimentare cu lichide adecvate din cauza nivelului de conștiință afectat.

S-a documentat hipokaliemia, care a fost atribuită reglării în sus a RAAS prin degradarea ACE2 de către SARS-CoV-2, cu pierderi renale crescute de potasiu. Clinicienii trebuie să fie atenți la posibilele dezechilibre electrolitice, care ar trebui dozate adecvat, iar dozele de corticosteroid sau de desmopresină administrate trebuie adaptate imediat. În cazul în care desmopresina intranasală nu poate fi administrată din cauza conștiinței afectate, ea trebuie administrată într-o formă parenterală (iv/im).

Pe baza dovezilor disponibile în prezent, pacienții cu hiperprolactinemie preexistentă pot continua terapia cu agonistul receptorilor dopaminei (DRA), ca de exemplu cabergolina. La pacienții cu hiperprolactinemie, nivelurile de prolactină nu trebuie măsurate pentru a evalua controlul bolii în timpul bolii acute. Este de remarcat faptul că pacienții sub DRA care dezvoltă covid-19 sunt expuși riscului de interacțiune cu agenții antiretrovirali lopinavir/ritonavir. Aceștia pot inhiba enzimele care metabolizează, în special bromcriptina (enzimele CYP3A4), și astfel pot crește nivelul plasmatic de bromcriptină. Despre cabergolină, pe care eu o folosesc preferențial, nu există astfel de date. De altfel, cabergolina nu trece prin sistemul P450. De aceea, este de preferat administrarea de cabergolină și nu de bromcriptină!

La pacienții cu boală critică covid-19 care necesită vasopresoare, din pricina șocului septic, utilizarea derivaților adrenalici (noradrenalină, adrenalină, dobutamină, dopamină), asociată cu un DRA, poate provoca vasospasm aditiv și, astfel, aceștia pot conduce la creșterea tensiunii arteriale.

Prin urmare, este necesară foarte stricta monitorizare a DRA și întreruperea temporară a acestuia în cazul bolii virale severe.

O discuție interesantă este legată de asocierea clorochină-DRA. Aceasta pleacă de la faptul că s-a demonstrat că clorochina induce apoptoză celulară în tumorile hipofizare atunci când este utilizată în combinație cu cabergolina; studiile sunt experimentale (la animale). Nu se știe dacă clorochina interacționează negativ cu DRA-urile. Cu toate acestea, aceste efecte benefice sunt puțin probabil să fie observate în timpul expunerii scurte.

Pacienții care au început terapia cu un derivat de somatotrop (GH) trebuie să continue terapia cu aceeași doză. Unii au avut păreri înveșe: întreruperea terapiei cu GH la un pacient cu deficit de GH care a dezvoltat covid-19 a fost citată, fără o explicație logică.

4. Suprarenalele

4.1. EFECTELE SARS-COV-2 ASUPRA SUPRARENALELOR

Hormonii suprarenalelor sunt considerați hormoni esențiali vieții. Cortizolul menține integritatea membranelor celulare, aldosteronul menține homeostazia hidroelectrolitică, iar adrenalina este esențială în reacția de răspuns rapid la o

agresiune. Lipsa acestor hormoni conduce la situații amenințătoare de viață. Folosirea acestor hormoni este în prim-planul secțiilor de ATI.

De aceea, studiul suprarenalelor în covid-19 a fost destul de consistent. Un grup german a arătat că amploarea afectării suprarenalelor este masivă (23%) și că afectarea este coroborativă cu evoluția pacienților/pacientelor: cu cât suprarenala este mai infarctizată, cu atât evoluția este mai gravă (Leyendecker, 2020). Diagnosticul a fost realizat imagistic, prin CT. În multe cazuri, se observă insuficiența cortizolică biologică.

Insuficiența corticosuprarenaliană post covid-19 a fost și ea descrisă (Frankel, 2020). Ca de exemplu, la o pacientă de 66 de ani, cu hemoragie de suprarenală, tromboză de venă renală și sindrom fosfolipidic, care a reușit să treacă peste boală folosind glucocorticoizi și mineralocorticoizi.

4.2. ANALIZA MORFOPATOLOGICĂ

Studiile de autopsie în timpul epidemiei SARS-1 au relevat necroză suprarenală, vasculita venelor mici ale medulei suprarenale și infiltrarea suprarenală cu monocite și limfocite, cauzată de SARS-CoV-1. Antigenele virale și secvența genomică a SARS-CoV-1 au fost demonstrate în glandele suprarenale.

Mai multe studii de morfopatologie efectuate post-deces la pacienții covid-19 au arătat modificări importante la nivelul suprarenalelor (vezi mai departe). Altele nu au observat modificări și nici prezența virusului la nivelul celulelor corticosuprarenalelor (nr = 2, Sekulic, 2020).

Într-o cercetare, autori ruși (Zinserling, 2020) descriu limfocite CD3+ și CD8+ în infiltratul perivascular corticosuprarenal. În alt studiu, cercetători brazilieni (Freire Santana, 2020) observă modificări la 46% dintre decedații investigați (nr = 28). 7/12 au prezentat necroză, generată ischemic, 4/12 au prezentat degenerare lipidică corticosuprarenală, 2/12 au prezentat hemoragie și 1/12 a prezentat adrenalită focală (Figura 6). Autorii americani (Barton, 2020) nu constată modificări nici în suprarenale, nici în tiroidă și nici în hipofiză.

4.3. COVID-19 ȘI INSUFICIENȚA SUPRARENALĂ PREEXISTENTĂ

Apare evident că pacienții cu insuficiență suprarenală primară (boală Addison) sau secundară (de cauză hipofizară) preexistentă

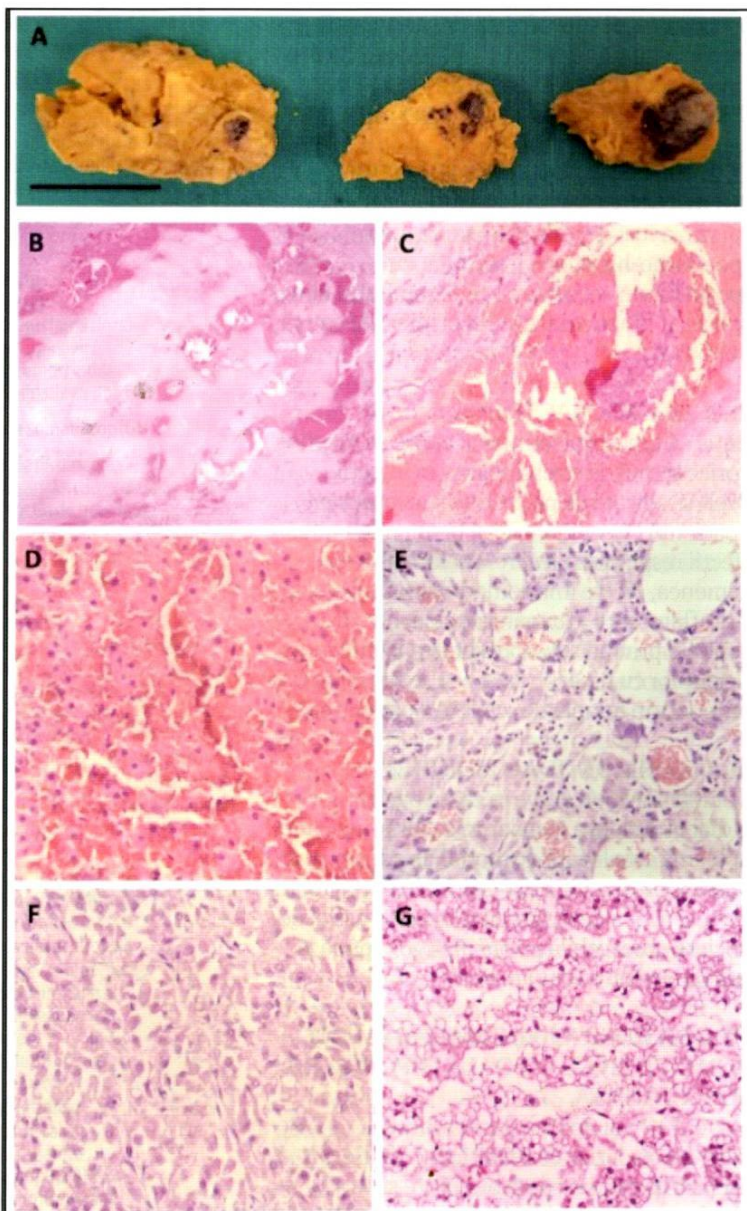


Figura 6. Leziuni de suprarenale la necropsia pacienților decedați de covid-19 (sursa: Freire Santana, 2020)

prezintă un risc crescut de apariție a complicațiilor altor sisteme și organe în timpul pandemiei covid-19. Acești pacienți prezintă un risc crescut de mortalitate ca urmare a infecțiilor care declanșează o criză suprarenală. Acești pacienți prezintă un risc crescut de infecții, în special cele care implică tractul respirator inferior, parțial prin afectarea funcției naturale a celulelor ucigașe, menținute active de, surprinzător, cortizol (cunoscut ca antilinfocitar). Deoarece infecțiile căilor respiratorii superioare s-au dovedit a fi cel mai frecvent eveniment

precipitant pentru crizele suprarenale, se recomandă măsuri de prevenire extrem de categorice.

Afectarea digestivă poate fi importantă, dacă apare diaree sau vomă, fie primar, fie în contextul febrei crescute din infecția virală.

Dacă sunt internați cu pneumonie, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a detecta caracteristicile insuficienței suprarenale acute, precum sincopă, vărsături, hipotensiune și dezechilibrele electrolitice, inclusiv hiperkaliemie, hiponatremie și hipoglicemie.

La acești pacienți, administrarea de steroizi în doze fiziologice, de obicei cu hidro cortizon sau prednison, necesită continuare fără întrerupere. Se afirmă că astfel de pacienți ar trebui să aibă/posede un “card de urgență – administrare steroid” și o brățară cu detalii despre dozarea hidro cortizonului în timpul unei infecții (în alte țări, cu alte posibilități). De remarcat că ghidurile standard sugerează dublarea dozei obișnuite de steroizi în cazul unei infecții ușoare până la moderate. În plus, trebuie considerată și modificarea administrării medicamentului, de la per orem la injecție.

De exemplu, dozele de hidro cortizon per orem pot fi de 20 mg de 4 ori pe zi. Dozele de prednison pot crește de la 5 la 15 mg pe zi. Dar trebuie menționat că doza de medicament și tipul de medicament trebuie personalizate pentru fiecare pacient. Este posibil ca pacienții asimptomatici covid-19 să nu aibă nevoie să își mărească doza de rutină. În aceste situații, medicii de boli infecțioase, unde pot ajunge pacienții, trebuie să colaboreze cu endocrinologul pacientului.

În caz de pneumonie covid severă asociată insuficienței cortizolice se administrează intravenos hemisuccinat de hidro cortizon până la doze de chiar 3 grame per 24 ore! 1 g de hemisuccinat este conținut în 40 de fiole!

Evident, se administrează și fluidele corespunzătoare.

4.4. COVID-19 ȘI INSUFICIENȚA CORTICOSTEROIDĂ DEPENDENTĂ DE O BOALĂ CRITICĂ

De obicei, orice afecțiune stresantă, inclusiv infecțiile, au ca rezultat activarea axei HPA cu secreție crescută de corticosteroizi pentru optimizarea răspunsului la stres. Cel mai puternic activator al axei HPA sunt hipoxia, hipotensiunea și sepsisul. La unii pacienți cu boală critică sau sepsis, acest răspuns poate fi inadecvat din cauza secreției de cortizol

afectată sau a rezistenței la cortizol cauzată de anomalii ale receptorilor glucocorticoizi. Situația clinică a fost descrisă drept “insuficiență corticosteroidă legată de boală critică” (CIRCI).

Apariția CIRCI în timpul unei infecții este asociată cu markeri inflamatori crescuți și anomalii ale indicatorilor de coagulare. Ca o caracteristică, acești pacienți prezintă și o ședere prelungită în secțiile de terapie intensivă. CIRCI ar trebui să fie luată în considerare la toți pacienții cu boală critică asociată cu covid-19 care au hipotensiune refractară la terapie cu lichide și vasopresoare uzuale. Deși mai puțin frecvente, acești pacienți pot prezenta, de asemenea, hiperkaliemie, hiponatremie și hipoglicemie.

Pe baza dovezilor disponibile, un cortizol seric mai mic de 275 nmol/L (10 µg/dL) sau o creștere a cortizolului seric cu mai puțin de 248 nmol/L (9 µg/dL) după 1 oră după injectarea de 250 µg de ACTH (exemplu, cosyntropin[®]/synacthen[®]/cothrosyn[®]) poate fi utilizat pentru a diagnostica CIRCI. În context, este important de știut că testul de stimulare cu ACTH poate avea o sensibilitate scăzută la pacienții cu boli critice și de aceea poate fi dificil de interpretat.

Evident, dozele de medicament administrate trebuie să fie corelative cu deficitul diagnosticat. Administrarea dozelor mari trebuie limitată la 2-3 zile, cu reducerea treptată și controlată a dozelor. De asemenea, trebuie considerate și posibilele interacțiuni medicamentoase. De exemplu, se știe că ritonavirul inhibă citocromul P4503A și, prin urmare, crește timpul de înjumătățire al corticoizilor. Este de remarcat faptul că, în urma unei furtuni de citokine, poate exista “epuizare” imună, iar corticosteroizii pot conduce și mai mult la scăderea limfocitelor, cu efecte negative.

4.5. COVID-19 ȘI SINDROMUL CUSHING

Până în acest moment (al redactării materialului) nu a fost publicat niciun articol pe pubmed.gov cu asocierea covid-Cushing. 11 articole sunt selectate prin cuvintele cheie *covid*, *cushing syndrome*, dar ele discută despre potențialele abordări ale bolnavilor cu sindrom/boală Cushing care se îmbolnăvesc cu SARS-CoV-2.

S-a pus problema ca nu cumva pacienții cu sindrom Cushing (CS) să fie neadecvat îngrijiți fie prin întârzieri în evaluarea diagnosticului și managementul chirurgical, precum și prin posibilele întreruperi în

furnizarea continuă de medicamente din timpul pandemiei covid-19, cu consecințe dezastruoase. Astfel, este imperativ pentru echipele care gestionează acești pacienți de a identifica și aborda aceste probleme.

În orice caz, complicațiile metabolice și de altă natură asociate cu CS sunt susceptibile de a duce la un prognostic slab. Diabetul și hipertensiunea arterială, observate în mod caracteristic în CS, au fost identificate ca fiind factori de prognostic prost pentru evoluția covid-19, independent de vârstă, și acest lucru poate contribui la mortalitatea pacienților cu CS. Acești pacienți pot fi susceptibili la pneumonie severă cu infecții bacteriene secundare din modificări ale numărului și funcției de globule albe din sânge, limfocite reduse cu scăderea raportului CD4/CD8 (helper/supresor) și acțiune redusă a celulelor ucigașe naturale secundare excesului de glucocorticoizi.

Pentru posibila asociere CS-covid (încă nedescrisă) se discută despre potențiala situație extrem de negativă în care ar putea fi observată coagulopatia asociată cu dimerul D crescut (deja descrisă ca atare în covid-19). Este bine cunoscută evoluția pacienților cu CS cu producție crescută de fibrinogen, factor VIII și factor von Willebrand; împreună cu fibrinoliza asociată, acestea produc în CS o stare pro-trombotică importantă. Acest risc ar putea fi agravat dacă pacientul este infectat cu SARS-CoV-2. În această situație se discută despre administrarea de heparină profilactică, prin administrarea de analogi cu greutate moleculară mică.

În plus, în CS hipokaliemia poate fi mai severă, deoarece acești pacienți au deja depleție de potasiu, indusă de corticosteroizi.

4.6. COVID-19, FEOCROMOCITOMUL ȘI PARAGANGLIOMUL

Până în acest moment, nu s-au publicat cazuri de asociere feocromocitom-covid 19. Ca și pentru sindromul Cushing, bibliografia consultată prezintă numai principii de abordare a posibilității asocierii: urmărirea regulată a celor deja diagnosticați poate întârzia și există riscul ca terapia să nu fie disponibilă la indicația specifică (de exemplu, chirurgicală).

În cazul asocierii bolilor, este posibil ca metanefrinele plasmatice și urinare să fie crescute, inclusiv prin răspunsul la stresul asociat. De aceea, se consideră că aceste date

Glucocorticoids (Dexamethasone)

• Reported clinical use in The Recovery Collaborative Group, NEJM July. 2020

✓ Clinical trials ongoing: (n=12, USA, Brazil, France, Spain ...)

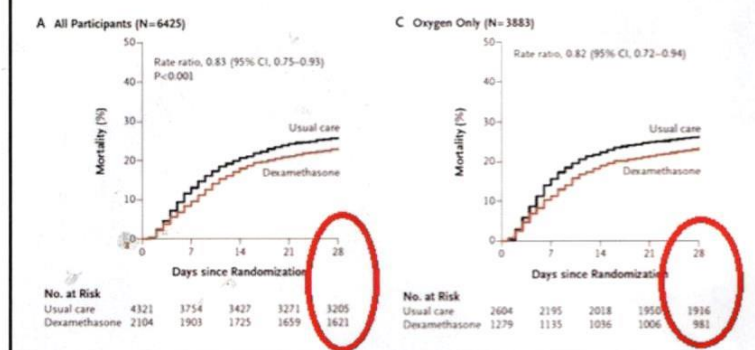


Figura 7. Efectul favorabil al dexametazonei asupra mortalității din covid-19 (sursa: Prado, 2020)

trebuie adecvat interpretate, și nu ca evoluție a tumorii de suprarenală.

4.7. ROLUL TRATAMENTELOR CORTICOIDE ÎN SUSȚINEREA VIETȚII

Datele mai vechi din SARS-1 și MERS au adus rezultate contradictorii: în timpul epidemiilor SARS și MERS, tratamentul farmacologic cu glucocorticoizi a prezentat numeroase efecte adverse, astfel că OMS nu a recomandat aceste tratamente atunci.

Nici în covid-19 primele încercări nu au fost validate, deși numeroase grupuri au administrat în ATI glucocorticoizi. Controverse pe seama folosirii sau nefolosirii corticoidilor în cazurile grave de covid-19 au împărțit lumea medicală. Cu toate acestea, date extrem de recente, obținute prin trialuri randomizate, precum și meta-analize pe această problemă au arătat fără dubiu că administrarea de minim 10 mg pe zi de dexametazonă în perfuzie crește speranța de viață și scade timpul alocat ventilației mecanice la astfel de pacienți (detalii în Prescott, 2020).

Ultimele dovezi sunt însă fără niciun dubiu: hidrocozizonul și, mai ales, dexametazona sunt printre cele mai eficiente tratamente în cazurile grave. Detalii pot fi citite în comentariile lui Prescott (2020), bazate pe 3 trialuri și o meta-analiză OMS. Dexametazona a scăzut la jumătate numărul deceselor, atât în cazurile grave, cât și în toate cazurile (Prado, 2020): 1621 vs 3205, și 981 vs 1916 (Figura 7).

5. Tiroida

5.1. AFECTAREA TIROIDIANĂ ÎN SARS-COV-2

5.1.1. LEZIUNI MORFOPATOLOGICE

Cercetarea necroptică a tiroidelor pacienților decedați în covid-19 a relevat tiroidită infiltrativă la 22% dintre pacienți (Harley, 2020). Autorii afirmă că această infiltrație este "cronică", fără să mai afirme apoi dacă face parte din afectarea de tip autoimun a tiroidei acelor pacienți, știut fiind că inflamația cronică a tiroidei aparține tiroiditei Hashimoto. La aceste cazuri, nu s-a observat suprarenalită (vezi ante).

În alte cazuri urmate de deces, unde s-a efectuat necropsia și analiza morfopatologică a tiroidei, s-a observat distrugerea epiteliilor foliculare și exfolierea celulelor epiteliale. Au existat, de asemenea, dovezi ale distrugerii celulelor parafoliculare, producătoare de calcitonină. Într-un alt studiu s-a descris deformarea, creșterea și distrofia celulelor foliculare, precum și reducerea cantității de tiroglobulină din celulele epiteliale foliculare.

Este de observat că analiza resturilor genetice ale SARS-CoV-1 au fost găsite în tiroide ale pacienților decedați în epidemia de acum mai bine de 10 ani.

5.1.2. MODIFICĂRI FUNCȚIONALE

Cercetări mai vechi privind testele funcției tiroidiene la pacienți infectați cu SARS-CoV-1 au arătat scăderea free-T3 și free-T4 la 94% și respectiv 46% dintre pacienți. Nivelurile serice de TSH au fost, de asemenea, scăzute la acești pacienți, astfel că diagnosticul clasic de hipotiroidism nu a putut fi susținut. Dar, tot clasic, apare evident că acești pacienți au avut hipotiroidism cuaternar (vezi în Perețianu, 2020), sau ceea ce se mai numește *euthyroid sick syndrome*. Unii au propus o formă de hipotiroidism secundar, adică de cauză hipofizară, fără să aducă date suplimentare pentru susținerea acestui diagnostic.

Într-un studiu recent, din 61 de pacienți cu SARS-CoV-2, 2 pacienți au fost identificați ca având hipertiroidism subclinic (numit de unii "tirotoxicoză" subclinică), 3 au avut hipotiroidism central (probabil hipofizar) și 1 a avut hipotiroidism primar cu autoanticorpi antitiroidieni pozitivi. Gradul de tulburare hormonală și caracteristicile clinice nu au fost descrise. De asemenea, nu este clar dacă afecțiunea tiroidiană era anterioară celei virale sau ca urmare a acesteia!

Un alt studiu recent din Milano (Lania, 2020) a identificat o boală tiroidiană la 25,7%

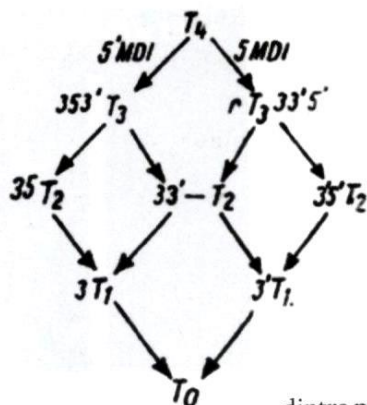


Figura 8. Monodeiodinarea tiroxinei. Spre stânga se activează 5' monodeiodinaza. Se obține 3,5,3',5'-T3, care este T3 normal, uzual, care se dozează prin T-T3 sau F-T3. Spre dreapta se activează 5 monodeiodinaza. Se obține reverse-T3, adică 3,3',5'-T3. Fenomenul blochează hipercatabolismul T3-dependent observabil în sindroamele bolilor cu acutizare. Această stare clinică se numește *euthyroid sick syndrome*.

dintre pacienții cu Covid-19 (nr = 287).

Dintre acești 25%, 20% au fost hipertiroidieni, surprinzător (!), și 5% hipotiroidieni. Pacienții hipertiroidieni au avut IL-6 crescută. Din abstractul articolului nu rezultă dacă pacienții erau bolnavi cu boala tiroidiană anterior îmbolnăvirii și cu covid. Autorii sugerează că IL-6 ar avea un rol important în generarea hipertiroidismului. Nu am avut acces la datele legate de anticorpii antitiroidieni.

Prin urmare, nu este clar ce aveau pacienții: hipotiroidism primar nediagnosticat anterior, hipotiroidism central tranzitoriu, *euthyroid sick syndrome*? Toate sunt posibilități care ar trebui luate în considerare.

Cel mai important, din punct de vedere al abordării terapeutice, este de a decela dacă bolnavul are *euthyroid sick syndrome*. Acest sindrom apare cu hipotiroidism biologic dar cu sindrom hipercatabolic, caracteristic hipertiroidismului. El este de fapt un mecanism de protecție celular împotriva stărilor de șoc sau de evoluție a unei boli în faza critică. O astfel de evoluție presupune stres, consum proteic masiv, pierderea capacității de apărare. Celulele organismului reacționează prin scăderea efectului unui hormon puternic catabolic, și anume tiroxina! Tratamentul hormonal al unei astfel de situații este, surprinzător, cu glucocorticoizi! Atenție, nu se administrează tiroxină sau triiodotironină!

Mecanismul presupune conversia aberantă a tiroxinei spre *reverse-T3* și nu T3, așa cum în mod obișnuit se produce. Mecanismul presupune activarea unei monodeiodinaze diferite de cea clasică (Figura 8).

Este interesant a aprecia care este măsura acestui mecanism, atunci când TSH scade, în condiția asocierii la pacienții cu covid-19. Scăderea TSH poate fi și ea mecanism de protecție; scăderea TSH duce la scăderea T4 și la scăderea subsecventă a T3. Dar scăderea TSH poate fi semn biologic de afectare hipofizară!

Din punct de vedere practic, este greu de diagnosticat astfel de subtilități, mai ales la pacienți care au alte probleme grave, vitale, și la care colegii nu au timp și, de fapt, nici motiv să reflecteze! Principalul gest de management este de a nu administra hormoni tiroidieni dacă nu este cazul.

Un ultim studiu de meta-analiză arată că 3% dintre pacienții cu covid-19 aveau înainte de diagnosticarea cu boală virală o afecțiune tiroidiană (Hiriyanto, 2020). Prevalența de 3% este extrem de mare față de cea de 1% în mod curent în populație (Perețianu, 2020), sugerând că pacienții cu o boală tiroidiană se îmbolnăvesc mai frecvent decât alți pacienți și cu virusul SARS-CoV-2.

5.2. CONSIDERAȚII LEGATE DE MANAGEMENTUL AFECȚIUNILOR TIROIDIENE PREEXISTENTE

Dacă sunt infectați cu covid-19, pacienții cu hipotiroidism central și hipotiroidism primar trebuie recomandat să continue aceeași doză sau doze mai mari de tiroxină, în funcție de contextul clinic. La pacienții tratați cu medicamente antitiroidiene, de tipul metimazol și cabimazol, trebuie să existe prudență suplimentară din cauza posibilității ca aceste medicamente să producă neutropenie sau agranulocitoză la niște pacienți deja în limfopenie.

Și pentru acești pacienți s-a pus problema accesului la medicamente. Problematika mai importantă clinic este pentru inexistența tratamentului cu antitiroidiene. În acest caz, este de recomandat reducerea la jumătate a dozei, pentru a prelungi administrarea până în momentul procurării medicamentului. În această perioadă, nu se pune problema intervențiilor reductive tiroidiene, fie chirurgicale, fie izotopice. Dacă apar manifestări de hiper-adrenalism, atunci se poate asocia un betablocant, de preferat cu spectru larg, precum propranololul.

La noi, în această perioadă, s-a pus problema inexistenței pe piață a levotiroxinei sub formă de tablete, sub forma compusului cunoscut ca Euthyrox^R. Aici, am de făcut unele comentarii, legat de mai ales de incapacitatea colegilor de a trece peste numele comercial. Mulți pacienți în substituție cu tiroxină nu știu că sunt în substituție cu tiroxină/levotiroxonă, ci cu "eutirox". Sună foarte eu... ropean. Dar, pe piață, și mai ales pentru cei care călătoresc vara spre plaje sudice (Bulgaria, Grecia, Turcia, Cipru, Israel) sau prin vestul Europei

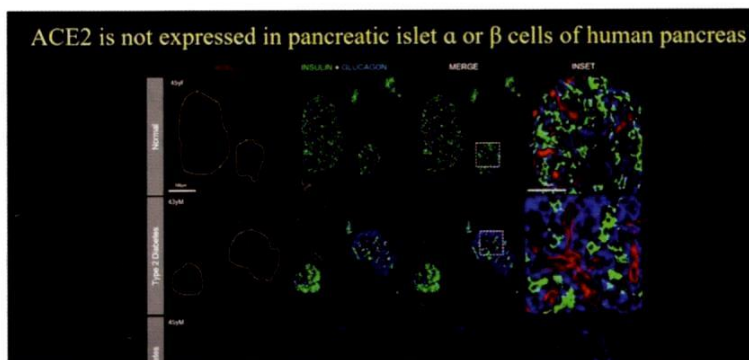


Figura 9. Legarea SARS-CoV-2 de ACE2 în insulele pancreatice (sursa: Drucker, 2020)

(Spania, Italia, Franța, UK, Germania), există zeci de levotiroxine (exemple: Thyro-4^R, Thyrohormone^R, L-Thyroxin^R, Levothyrox^R, Elthroxin^R, Synthroid^R). Multe dintre aceste medicamente pot fi procurate și online. Dar cel mai important este că pe piața românească a apărut tiroxina soluție. Medicamentul este mult mai rapid absorbabil, este mai bine tolerat și astfel este mai eficace. Se găsește sub formă de Accu-thyrox^R, flacoane de 100 ug/5ml. Sunt surprins că medicii colegi nu recomandă acest preparat și schimbarea eternului "eutirox".

Nu există dovezi clare cu privire la asocierea unei boli tiroidiene și covid-19 la pacienții sub tratament cu imunosupresoare și o boală oculară autoimună legată de tiroidă (așa-numita oftalmopatie Graves). Cu toate acestea, pacienții care iau glucocorticoizi și micofenolat de mofetil pentru această formă de boală (cu exoftalmie) trebuie să respecte în special măsurile de distanțare fizico-socială și de control al infecțiilor din cauza riscului potențial de complicații.

Managementul nodulilor tiroidieni și al cancerului tiroidian poate fi considerat ca extrem de conservator: nu este nevoie de nicio intervenție, nici terapeutică și nici diagnostică. În această perioadă, s-a recomandat amânarea oricăror proceduri de diagnostic imagistic, precum și a oricăror proceduri de reducere, fie ele chirurgicale sau izotopice (Vrachimis, 2020). Cancerul tiroidian actual nu mai este o urgență. Sunt excepțional de rare cazurile de necesitate de intervenție pentru creșterea bruscă a masei tumorale la nivelul gâtului.

5.3. TIROIDITA VIRALĂ CU SARS-COV-2

Așa cum există tiroidite cu tot felul de viruși, descrise ca tiroidite subacute, așa a fost

descriș și un caz de tiroidită virală declanșată de SARS-CoV-2 (Brancatela, 2020).

6. Pancreasul

Printre factorii considerați de agravare a evoluției în covid-19, la loc de cinste se găsește diabetul zaharat. Și cum pancreasul secretă cei mai mulți hormoni pentru homeostazia glicemică, devine evident rolul pancreasului în patogenia diferitelor forme evolutive de covid-19.

6.1. AFECTAREA PANCREATICĂ ÎN INFECȚIA CU SARS-COV-2

ACE2 se exprimă în celulele pancreatice. Un studiu pe animale și un studiu postmortem printre decesele prin SARS-1 au arătat că ACE2 este exprimată în insule mai degrabă decât în pancreasul exocrin, mai ales în celulele β , secretante de insulină, și δ , secretante de somatostatina, spre deosebire de celulele α , secretante de glucagon. Spre deosebire de SARS-1, SARS-CoV-2 pare a nu se lega de celulele insulare beta (Drucker, 2020), cele secretante de insulină (Figura 9).

Deși ACE2 nu este puternic expresionată în celulele beta, totuși afectarea acestora este importantă. Acest fapt se datorează creșterii expresiei enzimei care activează proteina Spike a virusului (Drucker, 2020, vezi și Figura 5).

Leziuni pancreatice (degenerescență hidropică, degenerescență grasă și proliferare interstițială) au fost demonstrate în unele studii post-mortem, dar nu în toate. În mod similar, materialul viral SARS-CoV-1 a fost găsit în celulele pancreatice din unele, dar nu toate studiile post-mortem pe problemă (Somasundaram, 2020).

Se știe că infecțiile virale generează diabet de tip 1 prin declanșarea producerii de anticorpi cu reactivitate încrucișată, ca rezultat al mimării moleculare sau prin activarea celulelor T cu reacție încrucișată. Deși acest lucru este bine cunoscut la viruși precum enterovirus, virus gripal, citomegalovirus, rotavirus și infecțiile cu virusul coxsackie, niciodată (până acum) fenomenul mimării nu a fost descriș cu infecțiile cu coronavirus.

Leziunile de pancreatită au fost observate la 25% dintre cazuri (Hanley, 2020). Alt grup a publicat numai 1-2% leziuni pancreatice în cazul pacienților cu forme ne-severe și 17% la cei cu forme severe (Liu, 2020), fără să explice cum a făcut analiza morfopatologică (!).

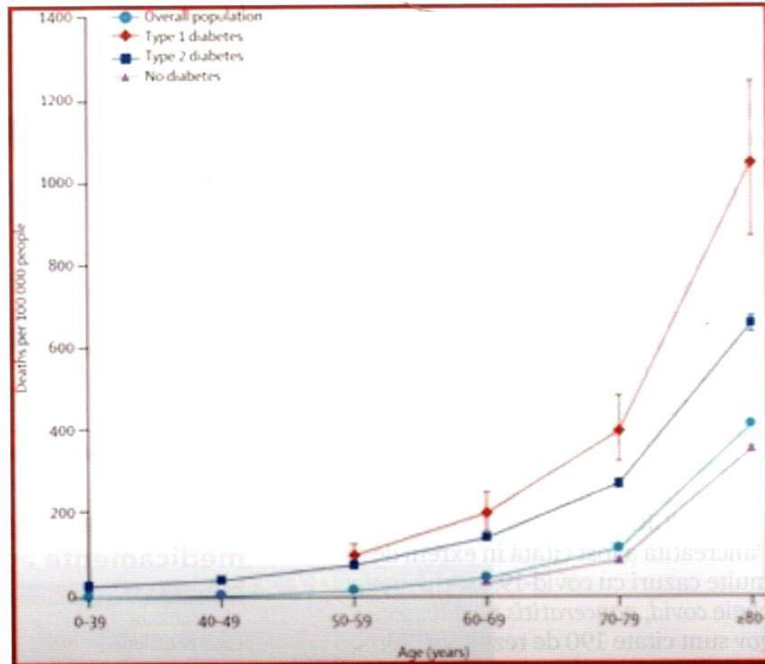


Figura 10. Mortalitatea de covid-19 asociată cu diabetul zaharat în Anglia (sursa: Drucker, 2020)

6.2. DIABETUL ZAHARAT ȘI HOMEOSTAZIA GLUCOZEI

La începutul pandemiei, dovezile privind diabetul zaharat și gravitatea acestuia la pacienții covid-19 au fost indirecte, provenind din studiile asupra SARS-CoV-1 din epidemia de acum 10 ani. În timpul epidemiei SARS-1, din 39 de pacienți nondiabetici tratați cu nongluco corticoizi, 20 au dezvoltat hiperglicemie a jeune, la peste 7 mmol/L, începând cu a treia zi de spitalizare. După 2 săptămâni glicemia a revenit la normal la majoritatea, și numai circa 3% au dezvoltat diabet zaharat 3 ani mai târziu (Somasundaram, 2020).

Ulterior, datele s-au adunat și s-a observat că prevalența diabetului zaharat în covid-19 a fost extrem de mare: 15%, în medie, 21% în USA (Hussain, 2020). În plus, evidențele multiple (peste 675 de rezultate la cuvintele cheie *covid*, *diabetes mellitus*, pe *pubmed.gov* pe 7 septembrie 2020) arată prevalențe mari printre cazurile grave și decese la pacienții cu diabet. Se observă că diabetul de tip 1 are o evoluție mai gravă față de diabetul de tip 2 (Figura 10). Dar nu este clar dacă evoluția agravantă este legată de forma clinică sau de nivelul glicemiei!

Printre factorii patogenici favorizanți, s-a propus că hiperglicemia scade răspunsul

imun înăscut (Pal, 2020). Prin faptul că prevalența cazurilor grave se observă și în obezitate, și rezistența la insulină a fost incriminată, precum și hipokaliemia, factor de agravare al deficitului de control glicemic (Pal, 2020).

De fapt, se poate descrie un cerc vicios între covid-19 și diabet: diabetul agravează covid-ul, iar covid-ul agravează diabetul (Figura 11).

Un element important în relația diabet-covid este dată de medicația anti-covid folosită. Numeroasele medicamente, antivirale, antiinflamatorii, antibiotice, pot modifica profilul glicemic (Tabelul 3).

6.3. PANCREATITA

Pancreatita a fost citată în extrem de multe cazuri cu covid-19. La cuvintele cheie *covid*, *pancreatitis* pe *pubmed.gov* sunt citate 190 de rezultate. Spre deosebire, nu au fost descrise evenimente de pancreatită în timpul epidemiilor SARS-CoV-1 sau MERS-CoV atribuibile infecției virale.

Nu este sigur dacă leziunea pancreatică ușoară a fost rezultatul invaziei virale directe sau răspunsul inflamator sistemic. Cu toate acestea, este important de recunoscut pancreatita, deoarece aceasta în sine poate determina ARDS (*Acute respiratory distress syndrome*) din covid-19.

S-au citat valori astronomice ale lipazei, de până la 10 255 ukat/L într-un caz recurent (Cheung, 2020).

Interesant este că anumite cazuri pot fi tratate cu glucocorticoizi. Aceste cazuri au fost considerate ca autoimune (Liaquat, 2020).

6.4. OBEZITATEA

Am introdus la subcapitolul despre pancreas obezitatea, pentru că legătura este importantă și patogenică: insulina este o componentă importantă în obezitate. În obezitate există hiperinsulinemie cu hipoinsulinism! Terminologia colocvială este "rezistență la insulină", o problemă endocrinologică secundară unei situații clinice.

În pandemia de covid-19, obezitatea a devenit factor de risc pentru formele agresive/severe, cu timpul. La început, mai ales asiaticii (chinezii, sud-coreenii, japonezii) nu s-au sesizat (Rottoli, 2020). Situația

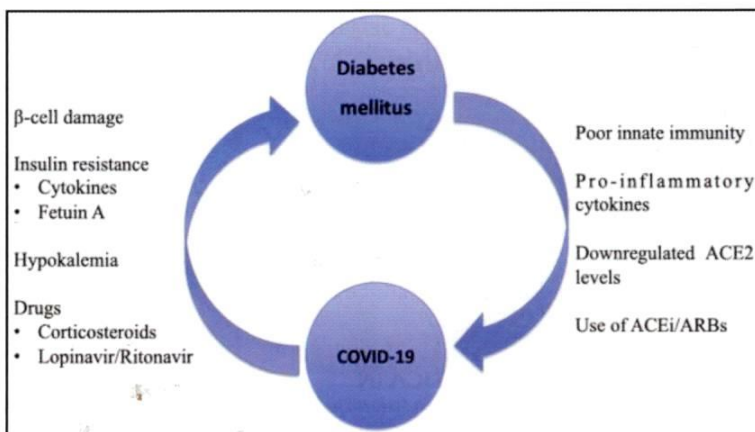


Figura 11. Relații Diabet zaharat – Covid-19 (sursa: Pal, 2020).

Tabelul 3. Modificări ale glicemiei post medicamente anti-covid-19 (sursa: Pal, 2020)

Medicament	Efect asupra glicemiei
Glucocorticoizi	Crește glicemia
Lopinavir/Ritonavir	Nu are efect, crește lipidemia
Darunavir/Cobicistat	Câteodată hiperglicemie
Remdesivir	Crește glicemia la 7%, dar în studiu randomizat crește și la placebo
Interferon (beta)	Poate precipita un diabet de tip 1 prin autoimunitate
Clorochină/hidroxichlorochină	Ameliorează profilul glicemic și HbA1C
Azitromicina	Crește glicemia la diabetici
Camostat mesilat	Scade glicemia la insulino-dependenți
Tocilizumab	Scade glicemia la cei cu poliartrită reumatoidă
Plasma	Efect încă neobservabil, probabil fără efect

a devenit observabilă odată cu pătrunderea virusului în Italia, și apoi în SUA. Explicația derivă din prevalența obezității în Europa vs Asia: China = 5%, Italia = 10%, SUA = 40% (Rottoli, 2020). În momentul în care a devenit evident că obezitatea este factor de risc pentru covid-19, problema s-a pus care este limita de index de masă corporală (*body mass index*, BMI) de la care situația evolutivă devine gravă. Sau, cu alte cuvinte, care este *cut-off-ul* de la care se consideră că greutatea are un impact asupra riscului de agravare a covid-19? (Figura 12 și Figura 13).

Datele Spitalului din Bologna, Italia, arată astfel (Figura 13) (Rottoli, 2020):

➤ riscul pentru insuficiența respiratorie este de 2,6 ori mai mare la BMI între 30-35 și de 3,66 ori la BMI > 35;

➤ riscul de internare la ATI este de 6,23 de ori mai mare dacă BMI este între 30-35 și de 7,91 ori dacă BMI > 35;

➤ riscul de deces este de 1,7 ori mai mare la BMI între 30-35 și de 12,3 (!) ori mai mare la BMI > 35.

Grupul italian se apleacă cu precădere asupra vârstelor mai înaintate. Dar riscul evoluției agravante a covid-19 asociat cu obezitatea a fost descris și la pacienții tineri internați la Harvard, Boston, SUA (Cunningham, 2020). Riscul de deces între 20-35 de ani a fost în obezitatea morbidă de 2,3.

Cercetătorii caută acum să înțeleagă care sunt mecanismele care stau la baza unor astfel de observații. Cea mai directă explicație ar fi că obezitatea în sine este o situație clinică cu multiple fenomene inflamatorii. Acestea derivă din faptul că țesutul adipos în sine este secretant de limfocine și citokine (detalii în Perețianu, 2009). Fenomenul se poate încadra în "furtuna citokinică" descrisă pentru covid-19.

7. Paratiroida

Nu s-au publicat cazuri de asociere covid-boală paratiroidiană. Cele 9 articole citate la cuvintele cheie *covid*, *parathyroid* de pe *pubmed.gov* discută despre cum ar trebui realizată o operație de paratiroide, dacă ea ajunge să fie indicată și urgentă.

Unele studii analizează calcemia și sugerează că hipocalcemia sub 2 mmol/l (8 mg/dl) este factor de agravare a evoluției covid-19 (Sun, 2020), deși nu există dovezi că hiper- sau hipoparatiroidismul primar sunt factori de risc pentru covid-19.

Mai precauți trebuie să fie colegii cu pacienți cu insuficiență renală, care au asociat și hiperparatiroidismul secundar, dar nu din cauza acestuia din urmă, ci din cauza funcției renale alterate.

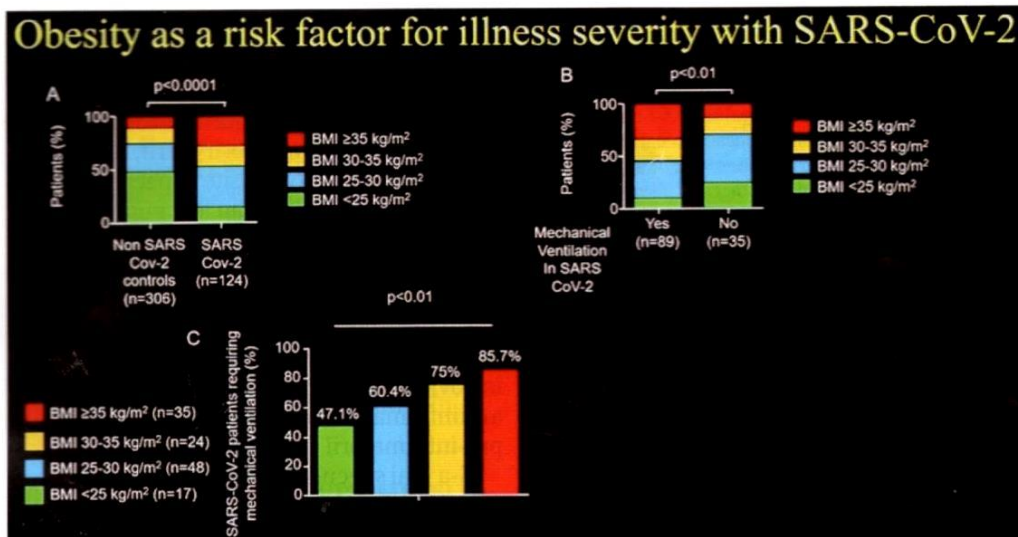


Figura 12. Obezitatea, ca factor de risc în covid-19 (sursa: Drucker, 2020)

RESULTS							
Variables	%	Respiratory failure		%	ICU		%
		OR (95% CI)	p		OR (95% CI)	p	
Age class in years							
- <60	18.0	1 (ref. cat.)	--	12.0	1.03 (0.92-1.15)	0.6	3.4
- 60-69.9	36.4	2.15 (1.17-3.97)	0.014	28.6	--	--	10.2
- 70-79.9	45.7	3.42 (1.89-6.18)	<0.001	26.7	--	--	28.7
- ≥80	53.3	6.33 (3.43-11.7)	<0.001	0.0	--	--	42.6
Gender							
- Female	35.6	1 (ref. cat.)	--	12.6	1 (ref. cat.)	--	16.1
- Male	36.8	1.28 (0.81-2.00)	0.3	16.2	1.59 (0.84-3.01)	0.2	21.5
Cerebrovascular disease							
- No	32.1	1 (ref. cat.)	--	15.8	1 (ref. cat.)	--	15.2
- Yes	63.6	2.20 (1.06-4.56)	0.034	7.8	0.55 (0.13-2.28)	0.4	52.7
Moderate/severe renal disease							
- No	34.0	1 (ref. cat.)	--	13.4	1 (ref. cat.)	--	18.4
- Yes	51.3	1.99 (0.89-4.44)	0.093	37.5	10.4 (3.61-30.0)	<0.001	33.3
BMI *							
- No	31.2	1 (ref. cat.)	--	8.8	1 (ref. cat.)	--	16.7
- Yes	51.9	2.80 (1.68-4.66)	<0.001	36.4	6.58 (3.56-12.2)	<0.001	29.8
BMI class							
- <30	31.2	1 (ref. cat.)	--	8.8	1 (ref. cat.)	--	16.7
- 30-35	52.4	2.60 (1.50-4.53)	0.001	35.4	6.23 (3.21-12.1)	<0.001	28.6
- ≥35	50.0	3.66 (1.40-9.61)	0.008	40.0	7.91 (2.84-22.0)	<0.001	35.0
- BMI, 1-unit increase	--	1.08 (1.03-1.14)	0.001	--	1.22 (1.14-1.31)	<0.001	--

Figura 13. Riscul de agravare în covid-19 corelat cu obezitatea (sursa: Rottoli, 2020)

7.1. CONSIDERAȚII DE MANAGEMENT AL UNEI BOLI PARATIROIDIENE PREEXISTENTE

Numai ca discuție teoretică s-a propus ca disponibilitatea suplimentelor de calciu să fie asigurată pentru pacienții cu hipoparatiroidism pentru a preveni complicațiile hipocalcemiei care pun viața în pericol (Somasundaram, 2020). Pacienții cu hipoparatiroidism ar trebui să aibă acces la furnizorul lor de servicii endocrine dacă dezvoltă simptome de hipocalcemie, iar sfaturile privind tratamentul trebuie date pe baza simptomelor și semnelor, în așteptarea confirmării de laborator a hipocalcemiei.

Pentru pacienții cu hiperparatiroidism care așteaptă intervenția chirurgicală, momentul intervenției chirurgicale paratiroidiene trebuie luat în considerare pe baza profilului de risc al pacienților și a disponibilității instalațiilor chirurgicale.

Deoarece tratamentul covid-19 poate implica medicamente care pot provoca prelungirea intervalului QT, cum ar fi clorochina/hidroxiclorochina și azitromicina, trebuie să se acorde atenție optimizării nivelurilor de calciu înainte de a începe tratamentul cu acești agenți (detalii în Somasundaram, 2020). În mod similar, hipomagneziemia trebuie corectată pentru metabolizarea optimă a calciului și a vitaminei D și pentru a preveni prelungirea intervalului QT.

8. Vitamina D și hormonul D

8.1. SCURTĂ TERMINOLOGIE FIZIOLOGICĂ

Vitamina D s-a dovedit a nu fi o vitamină, ci un prohormon. Ea se formează în piele prin scindarea colesterolului și formarea colecalciferolului. Apoi, acesta are 2 treceri hidroxilante prin ficat (în poziția 25) și rinichi (în poziția 1) și devine calcitriol. Acesta este un hormon care a fost denumit Hormonul D. De fapt, acțiunea este realizată de hormonul D, nu de vitamina D, la nivelul intestinului, unde stimulează celulele care extrag calciul din alimentație. De aceea, oriunde apare termenul “vitamina D” a se citi “hormonul D”.

Vitamina D joacă un rol important în sistemul imunitar. Se crede că reduce riscul de infectare cu viruși. Mecanismele par multiple. De exemplu, mecanismul benefic al vitaminei D în prevenirea răcelii obișnuite este atribuit efectelor sale asupra funcției de barieră fizică și imunității

innăscute și adaptative. Datele sunt obținute experimental, nu prin studii clinice. Cu toate acestea, în tuberculoză s-a arătat că suplimentarea cu vitamină D poate reduce timpul de tratament.

Tratamentul cu vitamina D pare să inhibe răspunsul T-helper-1 și să reducă nivelurile serice de citokine pro-inflamatorii TNF- α și IFN- γ . Vitamina D și 1,25 (OH) $_2$ D (hormonul D) induc producerea de citokine Th2, care sunt antiinflamatoare.

8.2. DEFICITUL DE HORMON D ȘI COVID-19

S-a arătat (vezi în Somasundaram, 2020) că deficiența de vitamina D este o problemă frecventă la pacienții cu ARDS. Lipsa ei ar duce la inflamație în celulele epiteliale alveolare.

În infecția cu SARS-CoV-2 apare evidentă creșterea nivelului de citokine din celulele Th2 (de exemplu, IL-4, IL-10), care suprimă inflamația. În plus, nivelurile crescute de citokine proinflamatorii (IL1B, IFN- γ , IP10 și MCP1) au fost găsite la pacienții cu Covid-19. Toate acestea au fost puse de unii autori pe seama scăderii vitaminei D (vezi în Somasundaram, 2020), ceea ce ni se pare exagerat și încă nedemonstrat.

Cu toate acestea, unii afirmă că vitamina D poate juca un rol în reducerea inflamației în covid-19 prin creșterea citokinelor antiinflamatorii și reducerea citokinelor pro-inflamatorii (Figura 14).

S-a mai speculat că vitamina D ar juca un rol în modularea virulenței SARS-CoV-2, prin extrapolări științifice, dar empirice. S-a demonstrat că tratamentul deficitului de vitamina D duce la reducerea expresiei din DPP4/CD26, S-a arătat că SARS-CoV-2 interacționează prin proteina spike (S) cu celulele umane DPP4/CD26 umane. Dar cercetarea demonstrează efectul vitaminei D în hepatită, nu în covid-19 (detalii în Somasundaram, 2020).

Aceste mecanisme (Figura 14) sugerează astfel că tratamentul deficitului de vitamină D poate fi de beneficiu în prevenirea și tratamentul infecției covid-19.

Unii extrapolează datele de la gripa sezonieră, care crește iarna, cu cele de la covid-ul cu prevalență crescută în primăvara lui 2020, sugerând că de vină ar fi lipsa de vitamină D prin lipsa de expunere la soare (Grant, 2020). Autorii, care își publică articolul în aprilie, nu au știut și nici nu au putut presupune că exact vara și după

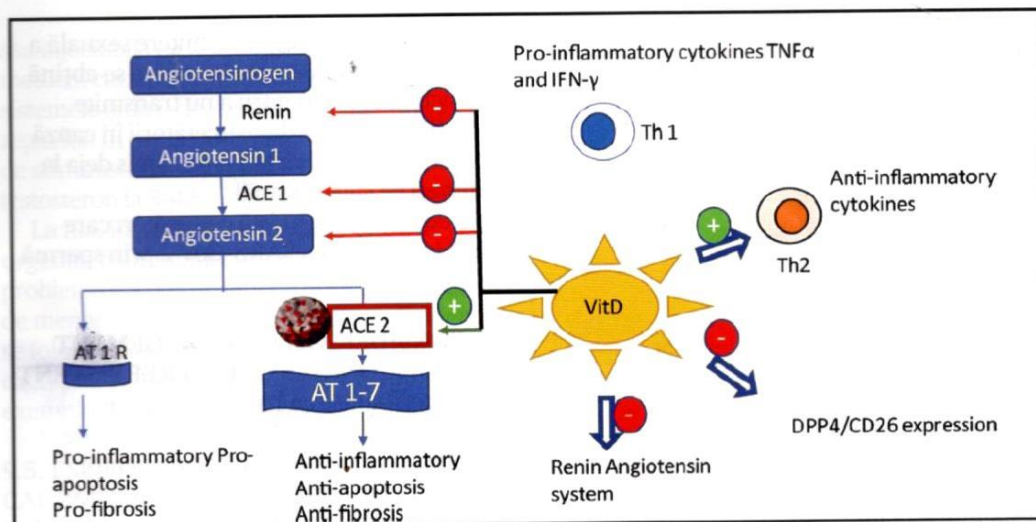


Figura 14. Mecanisme postulate ale vitaminei D în prevenirea infecției covid-19 (sursa: Somasundaram, 2020). Tratamentul cu vitamina D inhibă răspunsul celulei T-helper-1 (Th1), care reduce nivelurile serice de citokine pro-inflamatorii și induce producția de citokine Th2 antiinflamatoare. Tratamentul cu vitamina D reglează în jos expresia DPP4/ CD26, care poate avea un rol în virulența SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 utilizează enzima de conversie a angiotensinei-2 (ACE2) pentru intrarea celulară. Cu toate acestea, reglarea ascendentă a ACE2 protejează împotriva leziunilor pulmonare acute induse. Se constată că vitamina D este un regulator endocrin negativ al sistemului renină-angiotensină RAAS. Vitamina D inhibă expresia reninei, ACE și Ang II și induce nivelurile de ACE2. ACE2 convertește angiotensina II în angiotensina 1-7. După legarea AT1R, angiotensina II cauzează inflamație, fibroză și apoptoză. AT- (1-7) se opune efectelor angiotensinei II, interacționând cu propriul receptor. Săgețile roșii indică acțiuni inhibitoare și săgețile verzi acțiuni stimulative. ACE1 = enzima de conversie a angiotensinei 1; ACE2 = enzima de conversie a angiotensinei 2; AT1R = receptorul angiotensinei tip 1; AT1-7 = heptapeptidul angiotensinei (1-7); DPP4/CD26 = dipeptidil peptidaza 4/grup de diferențiere 26; Th1 = celule T helper 1; Th2 = celule T helper 2.

expunerea la soarele Mării Negre, numărul de cazuri grave în România va crește. Evident, lipsa de vitamină D nu există! De remarcat și că nu există un trial EBM în covid-19 cu vitamina D!

8.2.1. ADMINISTRAREA VITAMINEI D

Deși s-a constatat creșterea susceptibilității la infecții la pacienții cu deficit de vitamina D, dovezile privind beneficiile suplimentării cu vitamina D pentru prevenirea infecțiilor sau pentru scăderea mortalității prin Covid au fost inconsistente. Meta-analize care au arătat că administrarea de vitamină D a redus riscul de infecții acute ale tractului respirator și a demonstrat beneficii și la administrarea de doze mici zilnice sau săptămânale (exemplu, 400 u/zi), nu și la doze mari (exemplu, 4000 u/zi sau chiar 10000 u/zi), nu au fost obținute de la pacienții cu covid-19.

Efectele de protecție au fost cele mai puternice la cei cu deficit important și dovedit de vitamina D la momentul inițial.

Praguri diferite ale nivelului de vitamina D au fost investigate pentru protecția infecțiilor tractului respirator. Un prag considerat a fi adecvat pentru prevenirea infecțiilor acute

ale tractului respirator a fost peste 50 nmol/L (20 ng/mL). Alții au propus ca pragul să fie de la 100 la 150 nmol/L (40-60 ng/mL). Ca urmare, pentru a atinge acest nivel în timpul lunilor de iarnă, s-a propus doza zilnică de 2000 până la 5000 UI. Dozele zilnice de vitamina D până la 10 000 UI/zi sunt în general sigure și nu sunt asociate cu efecte adverse. Cu toate acestea, doza necesară poate varia în funcție de aportul alimentar, genetică, nivelurile inițiale de vitamina D și condițiile de mediu.

Privind din punctul de vedere al acțiunii strict pe os și absorbție de calciu – principala acțiune pusă pe seama vitaminei D – administrarea de 400 ui/zi a fost la fel de eficace precum cea de 4000 ui/zi (Burt, 2019)!

Tratamentul cu vitamina D a fost recomandat de către medici pe un fond de covid-19, luând în considerare beneficiile potențiale ale imunității sporite, atenuarea răspunsului inflamator. Date epidemiologice privind protecția împotriva infecțiilor severe și nivelele de siguranță trebuie stabilite, dacă este rezonabil să se ia în considerare administrarea vitaminei D la pacienții cu deficit demonstrat biologic.

Expunerea limitată la lumina soarelui și condițiile alimentare slabe ca urmare a blocării în casă în majoritatea țărilor au fost factori importanți care au crescut nevoia de suplimentare cu vitamina D.

9. Gonadele

9.1. CELULELE GONADALE ȘI RECEPTORII PENTRU ACE2

Analiza modelului de expresie a țesutului ACE2 în diferite țesuturi umane a dezvăluit un nivel ridicat de exprimare la testicul uman (vezi **Figura 5**): ACE2 este exprimată în celulele spermatogonice și somatice (Leydig și Sertoli) din testicul. S-a arătat că TMPRSS2 este concentrat în spermatogonie și spermatozoide. Acest lucru sugerează că testiculul este un organ cu risc ridicat, vulnerabil la infecția cu SARS-CoV-2. Și ovarele sunt la fel de sensibile la SARS-CoV-2 (Liu, 2020).

Dovezile disponibile sugerează vulnerabilitatea testiculelor la intrarea virală, deoarece abundența ACE2 este mare. Spre deosebire, orhita nu a fost documentată clinic în timpul epidemiei SARS-CoV-1, dar observabilă anatomopatologic, la necropsie. Chiar și în absența materialului viral, orhita mediată imunitar a fost documentată în timpul epidemiei anterioare, de acum 10 ani. Aceeași consecință este posibilă și la supraviețuitorii pandemiei actuale. Prin urmare sunt justificate studii suplimentare pentru a evalua hipogonadismul și spermatogeneza în faza de recuperare/convalescență de după boala acută.

9.2. ORHITA (ORHIEPIDIDIMITA) CLINICĂ

Dovezile de orhită anatomopatologice sunt clare. În plus, au fost publicate până acum 10 articole cu această asociere. Bineînțeles, durerea locală este cea care trezește suspiciunea de orhită. Această formă de boală a fost deja descrisă de câteva ori în ultimul an (La Marca, 2020). Atenție, dacă privim retrospectiv la pacienții asimptomatici, putem constata că unii au avut dureri testiculare inexplicabile (caz personal). În acest mod, putem considera că pacientul nu a mai fost asimptomatic! Dar cine îl întreabă pe pacient despre astfel de dureri?

9.3. TRANSMITEREA PE CALE SEXUALĂ A COVID-19

Dovezile anatomopatologice au sugerat că SARS-CoV-2 poate fi transmis și pe cale sexuală. Cercetători au scos în evidență că

în această perioadă de transmitere sexuală a bolii este preferabil ca partenerii să se abțină de la actul sexual, pentru a nu transmite boala (Patri, 2020), dar cercetătorii în cauză au uitat că de fapt boala s-a transmis deja la parteneri pe cale aeriană!

Pe de altă parte, există cercetători care neagă transmiterea SARS-CoV-2 prin spermă (Guo, 2020).

9.4. CONSIDERAȚII DE MANAGEMENT ALE HIPOGONADISMULUI PREEXISTENT
Pentru persoanele cu hipogonadism se recomandă continuarea aceluiași regim de substituție hormonală până la momentul posibilității repetărilor analizelor specifice. În perioada de lock-down o bună parte dintre pacienți au întrerupt medicația transdermală

BIBLIOGRAFIE*:

- Abel ED, Van der Lely AJ. Covid-19 session. eCongress of Eur.Soc.Endocrinol. 8.09.2020
- Barton LM, Duval EJ, Stoberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol*, 2020, May 5; 153, 6: 725-733.
- Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute thyroiditis after Sars-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, Jul 1; 105, 7: dgaa276. doi: 10.1210/clinem/dgaa276.
- Burt LA, Billington EO, Rose MS, Raymond DA, Hanley DA, Boyd SK. Effect of high-dose vitamin d supplementation on volumetric bone density and bone strength: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2019, Aug 27; 322, 8: 736-745.
- Cheung S, Delgado Fuentes A, Fetterman AD. Recurrent acute pancreatitis in a patient with covid-19 infection. *Am J Case Rep*, 2020, Aug 24; 21: e927076. doi: 10.12659/AJCR.927076.
- Christ-Crain M, Hoom EJ, Sherlock M, Thompson CJ, Wass JAH. Endocrinology in the time of Covid-19: Management of diabetes insipidus and hyponatraemia. *Eur J Endocrinol*, 2020, Jul; 183, 1: G9-G15.
- Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Jerling KS, Bhatt AS, Rosenthal N, Solomon SD. Clinical outcomes in young US adults hospitalized with covid-19. *JAMA Intern Med*, 2020, September 9; doi:10.1001/jamainternmed.2020.5313.
- Drucker D. Endocrine targets related to covid-19 infection. eECE2020, Symposia, 8.09.2020, Endocrine abstracts, 2020, 70. CS3.
- Frankel M, Feldman I, Levine M, Frank Y, Bogot NR, Benjaminov O, Kurd R, Breuer GS, Munter G. Bilateral adrenal hemorrhage in Coronavirus disease 2019 patient: A case report. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, Aug 1; dgaa487. doi: 10.1210/clinem/dgaa487.
- Freire Santana M, Borba MGS, Baía-da-Silva DC, et al (încă 14 autori). Case Report: Adrenal pathology findings in severe covid-19: an autopsy study. *Am J Trop Med Hyg*, 2020, Aug 31; doi: 10.4269/ajtmh.20-0787.
- Guo L, Zhao S, Li W, Wang Y, Li L, Jiang S, Ren W, Yuan Q, Zhang F, Kogg F, Lei J, Yuan M. Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. *Andrology*, 2020, Jun 29; 10.1111/andr.12848. doi: 10.1111/andr.12848.
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhatta HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, 2020, Apr 2; 12, 4: 988.
- Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, et al (încă 14 autori). Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*, 2020, Aug 20; doi: 10.1016/S2666-5247(20)30115-4.
- Haryanto TI, Kurniawan A. Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, Jul 29; 14, 5: 1429-1430.
- La Marca A, Busani S, Donno V, Guaraldi G, Ligabue G, Girardis M. Testicular pain as an unusual presentation of COVID-19: a brief review of SARS-CoV-2 and the testis. *Reprod Biomed Online*, 2020, Jul 23; S1472-6483(20)30388-6.
- Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*, 2020, Oct; 183, 4: 381-387.
- Leyendecker P, Ritter S, Riou M, Wackenthaler A, Meziani F, Roy C, Ohana M. Acute adrenal infarction as an incidental CT finding and a potential prognosis factor in severe SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort analysis on 219 patients. *Eur Radiol*, 2020, Aug 27; 1-6. doi: 10.1007/s00330-020-07226-5.
- Liaquat H, Shupp B, Kapoor S, Marin A. High-dose prednisone for treatment of autoimmune pancreatitis in a patient with coronavirus disease 2019 (covid-19) due to infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Am J Case Rep*, 2020, Jul 21; 21: e926475.
- Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, Aug; 18, 9: 2128-2130.
- Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, Jul-Aug; 14, 4: 513-517.

sau injectabilă cu testosteron și nu au contactat medicul curant sau nu au știut să folosească sistemele online de trimitere și eliberare a rețetelor. În caz de lock-down este de preferat de administrat o injecție de 1000 mg de testosteron la 3-4 luni sub formă de Nebido^R.

La noi, în această perioadă de stare de urgență, continuată cu starea de alertă, problema s-a pus de fapt cu lipsa de estrogeni de menopauză (exemplu, Angeliq^R). Evident, se folosesc înlocuitorii, fie per orem (de exemplu, Femoston^R), fie percutan, pufuri (de exemplu, Lorenzetto^R).

9.5. ESTE HIPOGONADISMUL MASCULIN CAUZĂ DE AGRAVARE COVID-19?

Lumea medicală a fost surprinsă la începutul pandemiei când a observat că majoritatea cazurilor grave de covid-19 apar la bărbați, la care și mortalitatea/letalitatea a fost mai mare. Ca de obicei în astfel de cazuri, s-a suspiciat rolul testosteronului ca fiind cauza acestei asocieri (precum s-a suspiciat testosteronul pentru că prevalența infactului miocardic este crescută la bărbați). Datele sunt exact invers.

Câteva grupe de cercetători au arătat că bărbații care fac forme grave de covid-19 NU au testosteron, adică sunt în hipogonadism sever (Rastrelli, 2020, Schroeder, 2020). De aici și ideea de a administra testosteron la bărbații în ATI, la fel cum s-a mai administrat cu rezultate favorabile în diferite forme de sepsis (detalii despre modul de administrare al testosteronului vezi în Perețianu, 2022).

Un alt argument pentru lipsa de testosteron, ca factor de agravare a covid-19, este prevalența nediferită a bolii virale în rândul transgenderilor. Se observă că transgenderii de tip feminin (transgfender B→F) față de transgenderii masculini (F→B) au o prevalență covid mai mare. Răspunsul se regăsește într-un studiu brazilian: 0,8% vs 0,3% (Torres, 2020). Fără ca autorii să fi făcut o analiză statistică de diferență, prevalența celor care iau testosteron (F→B) este mai mică față de aceea a celor care au avut testosteron dar acum iau estradiol (B→F).

10. Concluzii

1. SARS-CoV-2 este un virus cu o mare versatilitate. El atacă nu numai tractul respirator, dar, precum am arătat, toate glandele endocrine și, prin extensie, toate celulele care secretă hormoni;

2. O analiză a marilor glande și hormoni arată importanța acestora în menținerea vieții

la bolnavii cu covid-19;

3. Cei mai importanți hormoni pentru asigurarea vieții în infecția acută sunt cortizolul și adrenalina;

4. Hormonul somatotrop, hormonul D și testosteronul creează acel background necesar de tip anabolic pentru ca organismul să poată lupta în cursul perioadelor catabolice, precum infecția covid-19;

5. În stări de catabolism acut, precum infecția cu covid-19, organismul își reduce singur catabolismul prin mecanismul monodeiodicării tiroxinei;

6. Modele experimentale diverse au arătat rolul hormonilor în stimularea imunității celulare și a celei umorale. În fapt, pentru fiecare hormon există un imens depozit de astfel de cercetări. 

BIBLIOGRAFIE*:

- Patri A, Gallo L, Guarino M, Fabbrocini G. Sexual transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A new possible route of infection? *J Am Acad Dermatol*, 2020, Jun; 82, 6: e227.
- Perețianu D, Poiană C, Onose G. (eds). Obezitatea și echilibrul energetic. Editura ALL, București, 2009.
- Perețianu D., Carșote M., Poiană C., Cojocaru M., Opreșan B. Hipofizită limfocitară autoimună asociată cu tiroidită Hashimoto: o abordare imagistică. Prezentarea a 11 cazuri și recenzie literaturii. Partea I-a. *Medica Academica* (Buc), 2015, 7, 62 (9): 34-40. Partea II-a. *Medica Academica* (Buc), 2015, 7, 63 (10): 32-42.
- Perețianu D, Stanciu M, Miloș A. Bolile imune ale tiroidei. Edit. ALL, București, 2020.
- Perețianu D et al. Hormonii sexuali și sexualitatea. Editura ALL, 2022, in press.
- Pöhlmann S. SARS-CoV-2 entry in the cells and its inhibition. eECE2020, Plenary, 8.09.2020, *Endocrine abstracts*, 2020, 70. P4.
- Prado J. Managing the cytokine storm in SARS-CoV-2 infection. eECE2020, Symposia, 8.09.2020, *Endocrine abstracts*, 2020, 70. CS3.
- Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in Covid-19 ARDS. Evidence and hope during the pandemic. Editorial. *JAMA Network* (Chicago), 2 September 2020.
- Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, et al (încă 17 autori). Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology*, 2020, Jun 3; 10.1111/andr.12821. doi: 10.1111/andr.12821 [Epub ahead of print].
- Rhee EJ, Kim JH, Moon SJ, Lee WY. Encountering COVID-19 as endocrinologists. *Endocrinol. Metab.* (Seoul), 2020, Apr 23; 35, 2: 197-205.
- Rottoli M. How strong is obesity as a risk factor for covid-19 patients. eECE2020, Plenary, 8.09.2020, *Endocrine abstracts*, 2020, 70. CS3.
- Schroeder M, Tuku B, Jarczack D, et al (încă 12 autori). The majority of male patients with COVID-19 present low testosterone levels on admission to Intensive Care in Hamburg, Germany: a retrospective cohort study. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20073817>. [Epub ahead of print]. Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V et al (încă 8 autori). The impact of SARS-CoV-2 virus infection on the endocrine system. *J. Endocr. Soc.* (Oxford), 2020, August; 4, 8: bvaa082. September 2, 2020.
- Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, et al (încă 14 autori). The impact of SARS-Cov-2 virus infection on the endocrine system. *J. Endocr. Soc.*, 2020, August; 4, 8: 1-22.
- Sun JK, Zhang WH, Zou L, et al (încă 10 autori). Serum calcium as a biomarker of clinical severity and prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Aging* (Albany NY), 2020, Jun 25; 12, 12: 11287-11295.
- Sekulic M, Harper H, Nezami BG, Shen DL, Sekulic SP, Koeth AT, Harding CV, Gilmore H, Sadri N. Molecular detection of SARS-CoV-2 infection in FFPE samples and histopathologic findings in fatal SARS-CoV-2 cases. *Am J Clin Pathol.*, 2020, Jul 7; 154, 2: 190-200.
- Vrachimis A, Iakovou I, Giannoula E, Giovanella L. ENDOCRINOLOGY IN THE TIME OF COVID-19: Management of thyroid nodules and cancer. *Eur J Endocrinol.*, 2020, Jul; 183, 1: G41-G48.
- Zinserling VA, Semenova NY, Markov AG, Rybalchenko OV, Wang J, Rodionov RN, Bornstein SR. Inflammatory cell infiltration of adrenals in covid-19. *Horm Metab Res.*, 2020, Jul 6; doi: 10.1055/a-1191-8094. Online ahead of print.

* Multe din indicațiile bibliografice nu au apărut încă pe hârtie. Ele au fost preluate din documentele existente online, și care au fost publicate de cele mai multe ori gratis, pentru această perioadă de timp de pandemie. Mulțumiri în special Bibliotecii Naționale a SUA, care deține situl pubmed.gov, ce înmagazinează toate articolele importante ale lumii.