

Diabète et Covid 19

S. Zekri, A. Tebaibia

Service de Médecine Interne- EPH d'El Biar- Alger
Adresse mail: samiazekri@hotmail.fr

RÉSUMÉ

Les diabétiques, qu'ils soient de type1 (DT1) ou de type2 (DT2), sont plus à risque de faire des complications lorsqu'ils sont atteints de la Covid 19 par rapport à la population générale. Ceci est particulièrement vrai quand ils sont âgés, quand le diabète est compliqué ou s'il est associé à des comorbidités. Outre le diabète qui peut se déséquilibrer les menant parfois à l'acido-cétose diabétique nécessitant un protocole rigoureux de réanimation et un suivi régulier, les comorbidités associées au DT2, notamment l'obésité ou l'hypertension, sont autant de situations qui vont aggraver le risque de ces malades. Il est essentiel de les sensibiliser et les motiver, eux et leur entourage, pour qu'ils adoptent les gestes barrières, qu'ils veillent à leur équilibre en se contrôlant régulièrement sur le plan glycémique et tensionnel et qu'ils conservent un minimum d'activité physique en évitant les endroits de regroupement de la population. Dans cette mise au point, nous détaillons les risques de ces patients et nous abordons la thérapeutique nécessaire à la gestion des situations de décompensation tout en rappelant le risque iatrogénique des médicaments auxquels ils sont soumis habituellement.

MOTS CLÉS : Diabète et Covid 19, sensibilisation aux gestes barrières, comorbidités, décompensation acido-cétosique et hyperosmolaire, iatrogénie des médicaments.

Fin 2019, un nouveau virus spécifique de la famille des coronavirus causant des maladies humaines et animales a été identifié comme la cause de cas de pneumonies à Wuhan, une ville de la province chinoise de Hubei. Il s'est rapidement propagé par la suite, affectant maintenant presque tous les continents^[1] et provoquant les pires craintes dans l'humanité et particulièrement auprès des patients porteurs de maladies chroniques. Le diabète sucré, qu'il soit de type 1 (DT1) ou de type 2 (DT2) figure dans la liste de ces pathologies à risque, pouvant se compliquer en cas de Covid-19, ce qui tend à provoquer la panique chez les personnes qui en sont atteintes et leurs soignants. A travers cette mise au point, nous voulons répondre aux préoccupations des uns et des autres en faisant la distinction entre ce qui a été prouvé par les études et certaines craintes, légitimes certes, mais sans fondement scientifique et donc caduques. Il est important de communiquer avec les patients pour les rassurer car la peur peut faire encore plus de mal que la maladie elle-même, et en même temps les pousser à adhérer aux mesures préventives dont certaines sont spécifiques à leur pathologie comme l'équilibre glycémique. Il faut néanmoins avoir en tête que certains aspects de cette nouvelle maladie sont encore à l'étude et n'ont pas encore de réponses.

LES DIABÉTIQUES NE SONT PAS PLUS SUSCEPTIBLES D'ÊTRE INFECTÉS PAR LA COVID19 QUE LES AUTRES INDIVIDUS :

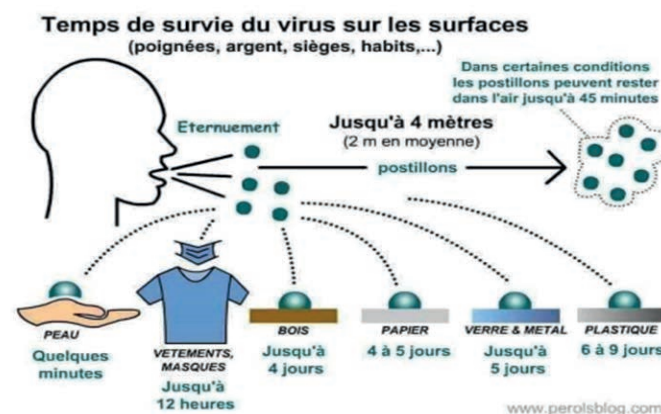
Beaucoup de choses ont été avancées sur la susceptibilité des diabétiques basées sur des prévalences des séries de Wuhan sans que celles-ci soit appariées à des groupes contrôles. Cependant, dans une méta-analyse reprenant 12 études en Chine, sur 2018 patients confirmés infectés, la prévalence du diabète est de 10,3 %; elle est finalement du même ordre que la prévalence des diabétiques en Chine en 2013 qui est rapportée à 10,9 % tous âges confondus. Maintenant, comme les patients diabétiques infectés ont en moyenne 49,6 ans, il faut comparer cette prévalence à celle de la classe d'âge correspondante dans la population, estimée à 12,3 %. Ainsi la prévalence des diabétiques parmi les patients atteints de COVID-19 est même inférieure à celle de la population générale. Nous retiendrons qu'il n'y a pas à ce jour d'argument pour affirmer que les personnes diabétiques seraient plus à risque d'être infectées par la Covid- 19 que la population générale. Par contre, une telle infection peut avoir des répercussions potentiellement plus graves pour les personnes diabétiques^[2].

COMMENT LES PERSONNES SONT-ELLES INFECTÉES ?

Le virus se propage par le biais de gouttelettes d'air contaminées qui sortent de la bouche des personnes infectées lors de la conversation, de la toux ou des éternuements. Le virus peut survivre dans l'environnement de quelques heures à quelques jours (selon les surfaces et les conditions environnementales) et toucher les surfaces contaminées, puis la bouche ou le nez est considéré comme le mode de transmission. Le virus est tué dans l'environnement avec des solutions à base d'alcool. Il est impératif que ces patients soient sensibilisés aux mesures barrières en particulier au port des masques de protection, au lavage fréquent des mains au savon et à l'eau en insistant pendant vingt secondes, sans oublier le brossage des ongles et à l'utilisation du gel hydro alcoolique à l'extérieur. La distanciation des personnes est de



mise, avec un minimum de 2 m imposés par la portée des postillons, et la contamination des mains est facilitée par la survie variable du virus sur les surfaces^[2,3] (Figure 1).



A quel point l'infection Covid 19 peut-elle être grave chez les diabétiques ? Cette maladie est généralement bénigne et la plupart des personnes touchées survivent à la maladie (environ 98%). Dans la grande majorité des cas (> 80%), les personnes infectées ne se plaignent de rien ou ne présentent que des symptômes légers comme un rhume ou un syndrome grippal modéré qui peut se traiter à la maison. Par contre, une minorité des personnes atteintes (environ 5%) peuvent développer une maladie grave comme une pneumonie ou même évoluer vers le décès après de sérieuses complications. Ce sont les personnes qui ont d'autres problèmes de santé, en particulier les personnes âgées, les personnes souffrant de maladies cardiovasculaires, de maladies pulmonaires chroniques, d'hypertension ou de diabète qui sont à haut risque de complications. Le risque chez les personnes diabétiques infectées est particulièrement élevé si le diabète est ancien et compliqué d'une maladie rénale ou cardiovasculaire^[2]. Il en va de même pour le virus de la grippe et il est bon de rappeler que la vaccination annuelle est hautement recommandée pour les personnes diabétiques. Il n'existe par contre à ce jour aucun vaccin protégeant contre la Covid-19 mais la recherche progresse avec des prévisions d'aboutissement en 2021. Un vaccin développé par Pfizer et BioNtech rapporte une preuve d'efficacité à 90% selon une annonce de ces groupes pharmaceutiques, ce qui représente un énorme espoir pour l'humanité si cela se confirmait^[4].

Quelles complications faut-il craindre chez ces patients?

Les hôpitaux de Londres, dès les premiers stades de la pandémie Covid-19 ont signalé un nombre inhabituel de personnes atteintes par cette maladie qui ont développé une acidocétose diabétique, un état hyper os molaire hyper glycémique, ou la combinaison des deux^[5]. Ces situations sont nécessitées des doses très élevées d'insuline pour gérer l'hyperglycémie, administrées par pompe à insuline. Ces troubles pourraient résulter d'une résistance sévère à l'insuline associée à une diminution de la sécrétion en rapport avec le dysfonctionnement de la cellule bêta^[6]. Des préoccupations ont également

été soulevées au sujet du risque potentiel d'exacerbation de la « fuite pulmonaire » pouvant accentuer la perte des fluides chez les patients Covid-19 positifs, et rendant insuffisantes les quantités traditionnelles de remplacement ou réhydratation au cours de la gestion des acido-cétoses diabétiques. Sur la demande des cliniciens un régime d'insuline sous-cutanée a été mis à disposition sous forme de stratégie de sauvegarde pour la gestion de l'acido-cétose diabétique et sur le régime de remplacement des fluides basé sur un schéma développé par Umpierrez et ses collègues aux États-Unis^[7] accompagné de 2 stratégies de remplacement des flux. La première est celle de la Joint British Diabetes Societies^[8] comportant des conseils pour la gestion de l'acido-cétose typique. La seconde est un schéma plus prudent pour les sujets Covid-19 positifs ou suspects tenant compte du remplacement des fluides en cas d'hypovolémie significative ou de lésions rénales aiguës (**Encadré 1**). Il est très important de procéder à des examens fréquents des sujets âgés avec un suivi régulier de l'équilibre de la balance des fluides par des ionogrammes et par la mesure répétée des saturations en oxygène. Il est recommandé d'utiliser des analogues de l'insuline à action rapide avec des contrôles toutes les 4 heures avec un calcul des doses basé sur le poids corporel. Il est recommandé de poursuivre chez les sujets déjà traités par insuline ou d'introduire une insuline basale à côté chez ceux naïfs en insuline (Encadré 1-6). Ces protocoles d'administration sous -cutanée de l'insuline sont les bienvenus dans nos pays où les pompes restent quasi-inexistantes.

Encadré 1- Ligne directrice pour la gestion de l'acido-cétose diabétique (ACD) chez les patients positifs ou suspects de Covid19^[5]

- ✓ Cette approche n'est pas recommandée si
- ✓ ACD mixte/ état hyperosmolaire (osmolalité > 320- osmolalité= (2X Na)+ urée+glucose
- ✓ La personne est enceinte
- ✓ Désordre métabolique sévère (ph<7.0 ou bicarbonates <10 mmol/l ou potassium< 3.5 mmol/l
- ✓ Autre comorbidité situation significative (syndrome coronarien aigu, IRC stade 4 ou 5, atteinte hépatique sévère)
- ✓ Etat de conscience altéré
- ✓ Dans ces situations, l'aide des équipes de diabétologie doit être demandée précocement et les diabétologues doivent en référer à leur protocole ACD local
- ✓ But du traitement :
- ✓ Chute de l'acétonémie de 0,5 mmol/l
- ✓ Maintien du glucose à un niveau de sécurité sans hypoglycémie
- ✓ Cible de glycémie entre 6mmol et 14 mmol/l
- ✓ Du sérum glucosé supplémentaire est requis lorsque le glucose est inférieur à 14 mmol/l (par perfusion IV- voir remplacement des fluides plus bas)
- ✓ **Rappel :** Une ACD euglycémique peut survenir chez la femme enceinte et chez les patients sous ISGLT2
- ✓ **Cibles du traitement :**
- ✓ Cétones < 0.6mmol/l
- ✓ PH >7.3

Traduit de l'anglais- National UK Inpatient Diabetes Covid 19- Responses-group : Pr Gerry Rayman (chair) and al. Designed by Liecester Diabetes Center - Diabetes UK 2020^[5]

Encadré 2- Remplacement des fluides^[5]

La réhydratation doit se faire par voie IV

✓ Ressuscitation initiale : Si la TA systolique est inférieure à 90 mmHg perfusez en IV du SSI à 0.9% en 15 minutes. A répéter si la TA demeure inférieure et chercher le soutien de votre référent si vous avez eu besoin de plus d'un bolus.

	Quantité en ml/hre
1 ^{er} litre (à donner en 1h)	1000
2 ^{ème} litre (à donner en 2h)	500
3 ^{ème} litre (à donner en 2h)	500
4 ^{ème} litre (à donner en 4h)	250
5 ^{ème} litre (à donner en 4h)	250

Si une approche plus précautionneuse est nécessaire chez les patients Covid positifs ou suspects, après un bolus initial de 250 ml en 15 minutes, la table ci-dessous est juste un début et vise à éviter de donner des fluides de remplacement excessifs. Basez-vous sur votre jugement clinique, prenez fréquemment l'avis de votre référent et considérez une quantité de fluides plus importante si l'hypovolémie ou l'ACD est plus significative

Poids(en Kg)	Quantité de NaCl à 0.9% en perfusion (en ml/h)	
PH	Ph 7.1 ou moins	Ph supérieur à 7.1
Moins de 50	100	90
50 - 60	115	100
61 - 70	130	115
71 - 80	140	125
81 - 90	150	135
91 -100	165	145
Plus de 100	170	155

Rappel : Le serum glucosé (ex : SGH 10% à 125ml/h doit être perfusé lorsque la glycémie est inférieure à 14 mmol/l et revu avec prescription d'insuline lorsque l'acétonémie est inférieure à 0.6mmol/l. Le SGH à 10% est habituellement administré à côté du SSI à 0.9%. Pour l'ACD euglycémique le SGH à 10% doit être utilisé comme fluide de ressuscitation.

Encadré 3 - Insuline rapide^[5] :

- 1 dose / 4h sous cutanée d'insuline analogue rapide (Novorapid®, Humalog®, Apidra®)
- But : réduire les cétones d'au moins 0,5 mmol/l/h (2mmol/l en 4 heures)
- ✓ Dose initiale 0.4 U/Kg chaque 4 heures ; cette dose peut paraître importante cependant elle est équivalente à la dose IV utilisée dans la gestion de l'ACD standard
- ✓ Réduire à 0.2 U/Kg chaque 4 heures une fois la glycémie< 14 mmol/l
- ✓ Continuer jusqu'à ce que les cétones soient inférieurs à 0.6 mmol/l
- ✓ Les cétones ne baissent pas comme prévu : augmenter la dose d'insuline rapide à 0.5 U/Kg chaque 4 heures. Contacter l'équipe spécialisée dans le diabète. Considérer le switch vers l'injection par pompe si possible.

Encadré 4 - Insuline basale^[5]

Il faut toujours poursuivre ou débiter une insuline basale à longue durée d'action dans le traitement de l'ACD.

- ✓ Si une basale est utilisée, il faut la continuer
- ✓ Si l'insuline basale n'était pas utilisée auparavant une dose initiale de 0.15 U/Kg/j doit être commencée
- Si le patient utilise une pompe à insuline personnelle, il peut
 - soit continuer à utiliser sa dose de basale via la pompe si cette personne peut gérer la pompe par elle-même en toute sécurité
 - Ou basculer vers un schéma de basale sous-cutanée si la personne est incapable de gérer sa propre pompe ou si la pompe n'est pas disponible : utiliser la dose habituelle de basale (le patient peut la tirer de sa propre pompe ou donner 0.25 U /Kg/j. Les options d'insuline sont : Lantus®, Abasaglar® 1 fois /jr ou Levemir® 2 fs/j. Les doses de la basale dépendront du fait que le patient soit naïf en insuline ou déjà utilisateur de celle-ci.

Encadré 5 - L'hypokaliémie^[5]

L'effet de la COVID 19 sur la régulation du potassium demeure inconnu; aussi, le remplacement du potassium doit suivre les protocoles standards et doit être guidé par une surveillance toutes les 2 heures.

Encadré 6 - Surveillance de l'impact du traitement^[5]

Glycémie et cétones : à surveiller au moins toutes les 2 heures
Fluides : Enregistrement horaire, examen régulier et ajustement en fonction de l'état clinique
Saturations en Oxygène : évaluation régulière comme un marqueur potentiel de la surcharge des fluides

Quelles autres mesures sont importantes à prendre ?

La plupart des diabétiques ont d'autres composantes associées du syndrome métabolique comme l'hypertension artérielle ou la dyslipidémie. Continuer le traitement de ces deux conditions avec des drogues appropriées est d'une importance capitale. Le traitement par les bloqueurs du système rénine-angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ARA2) pourrait augmenter l'expression des récepteurs ACE2 qui pourraient accélérer l'entrée des virus à l'intérieur des cellules [9]. Toutefois, comme le SRAS-CoV-2 pourrait nuire à la voie du récepteur ACE2/Mas et augmenter l'activité délétère de l'angiotensine 2, l'utilisation des IEC et des ARA2 pourrait protéger contre les lésions pulmonaires graves à la suite d'une infection. Sur la base de preuves actuellement disponibles, la plupart des sociétés savantes [10] (ESC, ACC, AHA) et les instances sanitaires recommandent que les patients continuent leurs régimes antihypertenseurs y compris les IEC et les ARA2. [10]

Concernant les statines il a été démontré qu'elles restaurent la réduction de l'ACE2 induit par l'augmentation des lipoprotéines de basse densité (LDLC) ou de la lipoprotéine(a). [11]

Les effets anti-inflammatoires pléiotropes des statines ont été attribués à l'augmentation de la régulation d'ACE2. Toutefois, bien que la modulation de l'expression d'ACE2 est associée à l'élévation du taux d'infection et de mortalité dans la Covid-19, les statines ne devraient pas être abandonnées en raison des avantages à long terme et du potentiel de faire pencher la balance vers une « tempête cytokinique » par effet rebond par augmentation de l'interleukine (IL)-6 et IL-1β. **Compte tenu des liens étroits entre le diabète et les maladies cardiovasculaires, il est important de contrôler les concentrations lipidiques chez tous les patients atteints de Covid-19.**

Les patients diabétiques de type 2 atteints de stéatose hépatique sont de plus en plus nombreux et sont probablement à risque accru d'inflammation plus prononcée, notamment un risque de ce que l'on appelle « l'orage ou tempête cytokinique » ; aussi, **ces patients doivent être considérés à risque accru de la COVID-19.** Le dépistage des marqueurs de l'inflammation à l'aide d'examens de laboratoire (ferritine, nombre de plaquettes, la protéine C réactive, et la vitesse de sédimentation) sont d'une importance cruciale et pourraient également aider à identifier les sous-groupes de patients pour lesquels l'immunosuppression (stéroïdes, immunoglobulines, blocage sélectif de cytokines) pourrait améliorer les résultats.

Il est connu que la majorité des diabétiques de type 2 ont du surpoids ou sont obèses. L'indice de masse corporelle est un déterminant important du volume pulmonaire, de la mécanique respiratoire et de l'oxygénation pendant la ventilation mécanique. Ces patients pourraient être à risque spécifique de défaillance ventilatoire et de complications pendant la ventilation. Par ailleurs, les personnes souffrant d'obésité ou de diabète ont une réponse immunitaire innée et adaptative caractérisée par une un état inflammatoire chronique de bas grade avec un taux de leptine élevée pro-inflammatoire et un taux bas d'adiponectine anti-inflammatoire [12]. En outre, l'obésité est souvent associée à l'inactivité physique conduisant à une résistance à l'insuline aggravée. Cette condition en soi altère les réponses immunitaires contre les agents microbiens, y compris l'activation et l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires et conduit à une dysrégulation de la réponse immunitaire contribuant aux complications associées à l'obésité [13]. En outre, le SRAS-CoV-2 peut induire des altérations métaboliques chez les patients qui ont été infectés par le virus, comme cela a été rapporté précédemment avec le Virus du SRAS [14], notamment en ce qui concerne le métabolisme des lipides [14]. Par conséquent, un suivi cardiométabolique prudent des patients ayant survécu à la maladie Covid-19 pourrait être nécessaire.

Enfin, il est important d'attirer l'attention sur les personnes atteintes de diabète qui travaillent comme professionnels de santé. Étant donné que la Covid-19 pourrait être plus grave chez les diabétiques, ces personnes devraient être déployées à l'écart des fonctions cliniques de première ligne dans la mesure du possible. Pour les cas où cela n'est pas réalisable une protection de haute qualité est souhaitable pour eux.

Quels sont les effets métaboliques potentiels des médicaments des patients diabétiques de type 2 suspectés ou atteints de la Covid-19?

METFORMINE

L'acidose lactique pourrait survenir si les patients sont déshydratés ; pour autant les patients devraient cesser de prendre la metformine et suivre les règles de gestion du diabète des jours de maladie. Pendant la maladie, la fonction rénale doit être surveillée attentivement en raison du risque élevé d'insuffisance rénale chronique ou rénale aiguë. La metformine devra être momentanément suspendue chez les patients en insuffisance respiratoire aiguë.

Inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose 2 ou SGLT2 inhibiteurs

Il s'agit notamment de canagliflozin, dapagliflozin et empagliflozin. Il existe un risque de déshydratation et d'acidocétose diabétique pendant la maladie, de sorte que les patients doivent cesser de prendre ces médicaments et suivre les règles de gestion des jours de maladie.

Les patients doivent éviter d'entreprendre ce traitement pendant une maladie respiratoire.

La fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance attentive pour le risque d'insuffisance rénale aiguë.

Agonistes des récepteurs peptide-1 ou analogues du GLP1

Il s'agit notamment du liraglutide (disponible en Algérie mais non remboursé), lixisenatide, albiglutide, dulaglutide, exénatide LP et sémaglutide.

La déshydratation est susceptible d'entraîner une maladie grave, de sorte que les patients doivent être surveillés de près. Il faut encourager une consommation adéquate de liquide et des repas réguliers.

Inhibiteurs de la peptidase-4 de dipeptidyle ou inhibiteurs de la DPP4

Il s'agit de la sitagliptine (disponible mais non remboursée en Algérie), alogliptine, linagliptine et saxagliptine.

Ces médicaments sont généralement bien tolérés et peuvent être poursuivis.

Insuline

Il ne faut certainement pas arrêter l'insuline chez les patients traités par cette thérapie. Une auto surveillance régulière de la glycémie toutes les 2 à 4 heures devrait être encouragée, ou mieux si une surveillance continue du glucose est disponible elle devrait être instituée.

Il faudra ajuster régulièrement les doses pour atteindre les objectifs thérapeutiques fixés en fonction de l'ancienneté du diabète, des comorbidités et état de santé du patient.

La télémédecine devrait être utilisée pour suivre les examens de ces patients de façon régulière, l'auto surveillance glycémique et l'automesure tensionnelle ainsi que pour diffuser virtuellement des programmes d'éducation du patient et veiller à ce que les patients adhèrent à leur thérapie.

Conclusion

Les diabétiques ont le même risque d'exposition à la Covid 19 que la population générale. Cependant, lorsqu'ils contractent le virus Cov 2, ils sont plus à risque de faire des formes sévères ou graves, nécessitant le transfert en unité de soins intensifs ou en réanimation et aboutissant parfois au décès lorsqu'ils sont âgés ou ont des comorbidités. Devant des signes de gravité dont le diabétique doit être informé, la précocité de l'hospitalisation et la gestion rigoureuse des déséquilibres glycémique et hydro-électrolytique, la maîtrise des composantes infectieuse, inflammatoire et thrombo-embolique sont garantes d'une évolution le plus souvent favorable. Une sensibilisation accrue de cette population aux mesures barrières et à un suivi régulier de leur maladie, possible aujourd'hui grâce à la télémédecine, devraient permettre à certains d'entre eux d'échapper à la Covid 19 et à d'autres de faire des formes moins sévères en attendant le vaccin qui devrait arriver en 2021.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Geneva : World Health Organization, 2020 (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>, opens in new tab). Google Scholar
- 2- Thivolet C. : Diabète et Covid 19 : 10 messages-clé de la société francophone du diabète -14 mars 2020
- 3- Dr. van Doremalen, Mr. Bushmaker, and Mr. Morris : Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1 <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2004973>
- 4- Albert Bourla : annonce du président directeur général de Pfizer du lundi 9 novembre 2020
- 5- Gerry Rayman and al : National UK Inpatient Diabetes Covid 19 - Responses- group. Diabetes UK <https://www.onlinelibrary.wiley.com/asset/d8d9af02-75f8-4743-10.1111/dom.14134>, 22, 10, (1892-1896), (2020).
- 6- Prashanth Vas, David Hopkins, Michael Feher, Francesco Rubino, Martin Whyte, Diabetes, obesity and COVID-19: A complex interplay, Diabetes, Obesity and Metabolism, 10.1111/dom.14134, 22, 10, (1892-1896), (2020).
- 7- R. I. G. Holt, Reducing inpatient hypoglycaemia, Diabetic Medicine, 10.1111/dme.14334, 37, 7, (1085-1086), (2020).
- 8- Marcio José Concepción Zavaleta, Cristian David Armas Flórez, Esteban Alberto Plasencia Dueñas, Julia Cristina Coronado Arroyo, Diabetic ketoacidosis during COVID-19 pandemic in a developing country, Diabetes Research and Clinical Practice, 10.1016/j.diabres.2020.108391, (108391), (2020).
- 9- Fang L, Karakiulakis G, Roth M : Are patients with hypertension and diabetes at increased risk for Covid-19 infection ? Lancet resp Med 2020 : 8 : e21).
- 10- de Simone G. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. 2020. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-onhypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-onhypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) (accessed April 15, 2020).
- 11- Shin YH, Min JJ, Lee JH. The effect of fluvastatin on cardiac fibrosis and angiotensin-converting enzyme-2 expression in glucose-controlled diabetic rat hearts. Heart Vessels 2017; 32: 618-27.
- 12- Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. Adv Nutr 2016; 7: 66-75
- 13- Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. Acta Diabetol 2020; published online April 5. DOI:10.1007/s00592-020-01522-8.
- 14- Wu Q, Zhou L, Sun X, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. Sci Rep 2017; 7: 9110. 19 Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic