

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Extrapulmonalis többszervi károsodás és funkciózavar Covid-19-ben

KÉKES Ede¹, NAGY Judit²¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Kardiológiai Tanszék, Pécs²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Nefrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS – A SARS-CoV-2 vírus nemcsak a tüdőt támadja meg, hanem számos más szervet (szív, vese, máj, gyomor-bél traktus, pancreas, agy, vérképzés) és szabályozórendszert (RAAS, immunrendszer) is különböző mértékben és különböző patomechanizmussal. Ennek megfelelően sejtpusztulás, szövetkárosodás, illetve az egyes szervek funkciózavara vagy akár elégtelensége alakul ki. Közleményünk az extrapulmonalis károsodások gyakoriságát, a klinikai megnyilvánulásokat és azok hátterében álló patomechanizmusokat részletesen elemzi. Ezen sokszervi károsodás elsősorban a súlyos Covid-esetekben fordul elő, de mérsékelt vagy enyhe lefolyású esetekben is megjelenhet. Számolni kell azzal is, hogy a következmények az akut szakasz után, szeronegatív állapotban – hónapokkal a fertőzés kezdete után – is felléphetnek. Kiemelten a szív (myocarditis, coronariaelégtelenség, ritmuszavar), a vese (akut veseelégtelenség, majd tartós GFR-csökkenés), a glükózanyagcsere zavara (diabetes romlása, új diabetes kialakulása, ketoacidosis) okozza a legnagyobb terápiás kihívást. A sokszervi károsodás hátterében a direkt vírus okozta sejtpusztulás, a vascularis rendszerben végbemenő endothelialis sejtkárosodás és thromboinflammatio microthrombusok kialakulásával, a RAAS szabályozórendszer egyensúlyzavara és korai és késleltetett kóros immunválasz (citokinvihar) áll.

Kulcsszavak: Covid-19, szervkárosodás, patomechanizmus

Extrapulmonary multiple organ damage and dysfunction in Covid-19

Kékes E, Nagy J

Summary – SARS-CoV-2 virus attacks not only the lungs but also many other organs (heart, kidney, liver, pancreas, gastrointestinal tract, brain, hematopoiesis) and regulatory system (RAAS, immune system) to different degrees and with different pathomechanisms. Accordingly, cell death, tissue damage and dysfunction or failure of some organs has been developed. Our paper provides a detailed analysis of the incidence of extrapulmonary lesions, clinical manifestations, and the underlying pathomechanisms. This multi-organ damages was detected dominantly in severe Covid cases, but may occur in moderate or mild cases. It should also be taken into account that the consequences may occur after the acute phase, in a seronegative state – months after the onset of infection. In particular, the heart (myocarditis, coronary insufficiency, arrhythmia), the kidney (acute renal failure and then permanent GFR decrease), glucose metabolism disorder (diabetes worsening, ketoacidosis, new diabetes) are the biggest therapeutic challenge. Multi-organ damage is due to direct virus-induced cell death, endothelial cell damage in the vascular system, and thrombo-inflammation with the formation of microthrombi, imbalance in the RAAS regulatory system, and early and delayed abnormal immune response (cytokine storm).

Keywords: Covid-19, organ-damage, pathomechanism

Bevezetés

A Covid-19-ben a betegek nagy arányban tünetmentesek vagy kedvező prognózist mutatnak, a rosszabb kimenetelt az idős betegeknél és azoknál tapasztalták, akik a fertőzés előtt egyéb betegségekben szenvedtek, mint szív- és érrendszeri betegségek (CVD), krónikus vesebetegség (KVB), cukorbetegség (DM), magas vérnyomás (HT), rosszindulatú daganatok, jelentős elhí-

zás és krónikus légzőszervi betegségek (COPD). Ezen betegek esetében magas volt a mortalitás, és az esetek jelentős részében – egy héttel a betegség kialakulása után – gyorsan akut respirációs distressz szindróma (ARDS) fejlődik ki (1). A SARS-CoV-2 vírus azonban nemcsak a tüdőt támadja meg, hanem számos más szervet (máj, vese, szív, gyomor-bél traktus, agy, vérképzés) és szabályozórendszert (RAAS, immunrendszer) is különböző mértékben. Már a korai megfigyelések jelezték az

Levelező szerző:

Prof. dr. Kékes Ede

E-mail: kekesede@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.028>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(6):274-83.

extrapulmonalis károsodásokat, leghamarabb a myocardium sérülését troponinszint-emelkedéssel, ritmuszavarral és kamrai diszfunkcióval. Így valójában egy sokszervi funkciózavarral és működési elégtelenséggel állunk szemben, és ezek vezetnek a korai és késői szövődmények kialakulásához is. Mindez széles patológiai mechanizmust és klinikai megjelenési spektrumot mutat, amelyek a SARS-CoV-2 közvetlen és közvetett patogén tulajdonságaihoz kapcsolódnak. Az ACE2 enzim jelenléte a különböző szervekben, mint a vírus belépési helye, a kialakuló citokinvihar, a megnövekedett gyulladásos mediátorok, a szervezet immunválasza, endothelialis diszfunkció, a coagulációs rendellenességek, valamint a gyulladásos sejtek behatolása az egyes szervek sejtjeibe, mind szerepet játszanak a kialakuló károsodásban (2–5).

A sokszervi károsodás és funkciózavar megjelenési gyakorisága

A különböző szerveket érintő károsodások azonnal felléphetnek a fertőzés akut szakaszában és szerepet játszanak a súlyos tünetek kialakulásában (6), ugyanakkor a legújabb poszt-Covid-szövődményekkel foglalkozó összeállítások arra utalnak, hogy a kórházi kezelésből elbocsátottak körében a későbbi időszakban is megnőtt a „multiorganikus diszfunkció” megjelenésének kockázata összehasonlítva általában a népességgel. A legnagyobb felmérést Ayoubkhani és munkatársai (7) közölték, akik 47 780, Coviddal kórházban kezelt beteg késői szövődményeit hasonlították össze ugyanannyi általános populáció egyéneinek eseményeivel nyolc hónapos megfigyelési időszak alatt. A diabetes rosszabbodása vagy új diabetes kialakulása, a súlyos cardiovascularis események, krónikus vesebetegség (vagy GFR-csökkenés), krónikus májbetegség (vagy funkciózavar) értékelése azt mutatta, hogy a Covid miatt kórházban kezelt esetében a késői időszakban szignifikánsan gyakoribb volt ezen funkciózavarok, események, betegségek megjelenése.

Hasonló megfigyeléseket írtak le más szerzők is, sőt még az enyhe lefolyású esetekben és a fiatalabb korosztályokban is (8–11). Ezt megerősíti a WHO állásfoglalása, amely szerint a Covid-19-fertőzésen átesett egyének 30%-ában még kilenc hónap után is perzisztáló tüneteket észleltek és ezek 85%-ában a fertőzés enyhe lefolyású volt (12).

Az egyes szerveket érintő tünetek megjelenési formái, a szövetkárosodást jelző diagnosztikus paraméterek – patomechanizmus

Szív és coronariarendszer

A klinikai képre myocarditis, akut coronariaszindróma, gyorsan kialakuló szívelégtelenség és ritmuszavarok megjelenése a jellemző. A myocardialis sérülést két biomarker (CK-MB és hs-cTnI) emelkedett értéke jelzi. Két másik myocardialis (izo) enzim, a laktátdehidrogenáz (LDH) és az α -hidroxibutirát-dehidrogenáz (α -HBDH)-szint emelkedése myocarditisre vagy szívizomelhalásra utal (13, 14). A heveny myocardialis sérülés átlagos előfordulása – amely akut coronariaszindróma vagy heveny myocarditis képében jelenik meg – 20% körüli (5–38% közötti a különböző kritériumok szerint). Szívelégtelenség

(SZE) 23%-os, ritmuszavar (kamrai ectopiák, hirtelen halál, pitvarfibrilláció) 17%-os előfordulását írták le. Az észlelt károsodások a súlyos, illetve halállal végződő esetekben gyakrabban fordulnak elő (15–17).

Számos mechanizmust igazoltak, amelyek szerepet játszanak a szívizom-károsodásban és a klinikai tünetekben:

- A myocardium vírusinváziója, a vírus által kiváltott erőteljes immunreakció okozta myocardiumsejt-károsodás (myocytolysis, macrophaginvázió).
- A légzőszervi funkcióromlás miatt létrejövő myocyta-hypoxia.
- A SARS-CoV-2 által indított hypercoagulációs folyamat, amely elősegíti a coronariarendszerben microvascularis thrombosisok kialakulását.
- Stressz okozta plakkruptura a coronariarendszerben.
- A myocardialis oxigén igény/kínálat egyensúlyának meg bomlása.
- ACE2 enzim aktivitásának csökkenése, amely miatt a myocardium épségét védő hatás romlik.
- A coronaria vérellátási zavara és a szívizomsejtek károsodása LV szisztolés és diasztolés diszfunkciót okoz, míg a súlyos ARDS miatt jobb kamrai diszfunkció/dilatáció alakul ki.
- Mindezek együttesen ritmuszavarokat (pitvarfibrilláció, tachycardiák, hirtelen halál) okoznak (3, 17–19) (1. ábra).

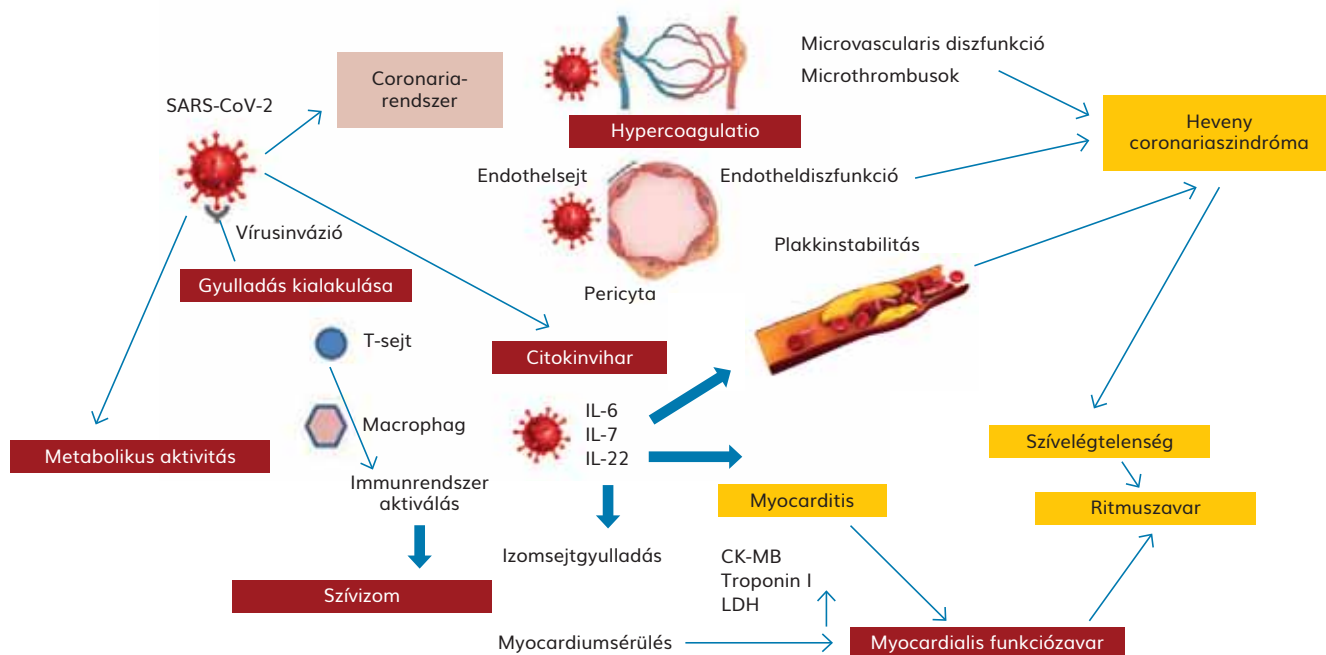
A SARS-CoV-2 vírus direkt citolitikus hatása (myocytapusztlás) mellett a nagy coronariarendszerben (plakkinstabilitás, -ruptura) és a kiserek szintjén (microvascularis thrombusok) jelentkező hypercoagulatio, valamint az immunrendszer károsodása (citokinvihar) magyarázza a klinikai tüneteket, úgymint a myocarditist, heveny coronariaszindrómát, szívelégtelenséget és ezekből eredően ritmuszavarokat.

Vesekárosodás

Az akut veseelégtelenség (AVE) előfordulása kórházi kezelésben részesülőknél – a kritériumok különböző értelmezése miatt – eléggé eltérő, átlagosan 30%, de 60 év feletti betegek esetében akár 70%-ot is elér és magas mortalitással jár. A kórházi felvételt követően a későbbi (szeronegatív) szakaszban is, illetve tartósan albuminuriát, proteinuriát, haematuriát, valamint a vesefunkció romlását kóros laboratóriumi eltérésekkel (CN, kreatininszint-emelkedés, GFR-csökkenés [60 ml/perc/1,73 m² alá]) írtak le. Bizonyos genotípusú egyéneknél COVAN-szindróma (collapsing glomerulopathy) alakul ki a glomerulus epithelialis sejtjeiben, haematuriával, proteinuriával és a filtrációs ráta csökkenésével. Rosszabb volt a prognózis, akiknél a fertőzéskor már krónikus veseelégtelenség (KVE) (+hemodialízis, vesetranszplantáció), HT vagy DM állt fenn, de előzően egészséges egyéneknél is előfordul jelentős vesekárosodás (1, 20–23).

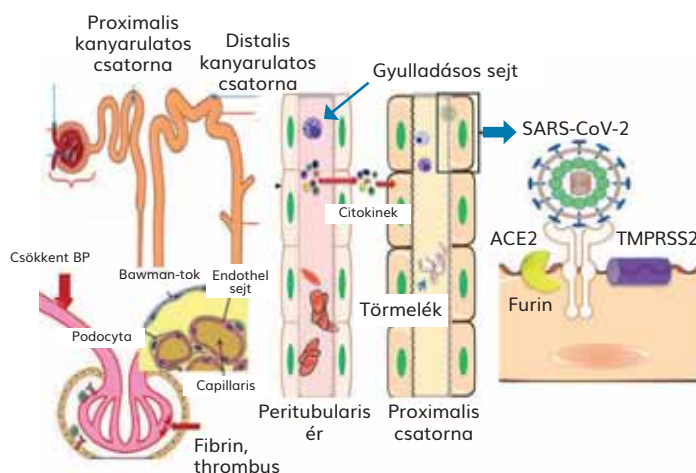
A SARS-CoV-2 fertőzés miatt kialakult vesekárosodás patomechanizmusa nagyon összetett és sokrétű. A kiváltó okok közül kiemelt a vírus direkt hatása a vese sejtekre, mert igazolt, hogy a vese szövetben van ACE2 enzim, transzmembrán-szerinproteáz-2 (TMPRSS2) és furin enzim, így ideális gazdasejt. Az AVE mögött a súlyos diffúz tubularissejt-pusztlás áll, elsősorban a proximális kanyarulat csatornáiban. A szövetsérülést elősegíti a kialakuló citokinvihar, amelyhez társul komplementaktiváció által erősített hypercoagulatio, szisztémás hypoxia és renalis hipoperfúzió, amelyek összességében már a

1. ábra. A szív és az érrendszer károsodásának mechanizmusa. Bavishi (13) és Guzik (14) adatai alapján történt összeállítás



glomerulusfunkciót is súlyosan károsítják, sőt a kapillárisokban microthrombusok alakulnak ki (22–26). Ezen elváltozások részleteiről már Pató és Deák részletesen beszámoltak (24). A klinikai tüneteket magyarázó jelenségeket a 2. ábrán mutatjuk be.

2. ábra. A vesekárosodás a glomerulusban és a proximális kanyarulatos csatornában. Shu (25) és Cheng (26) adatai alapján történt összeállítás



A SARS-CoV-2 vírusrészecskék jelen vannak a proximális és distális tubulusok epitheliumában éppúgy, mint a podocytyákban. Az ACE2 dominánsan a glomerulus visceralis és perithalis epitheliumában, a proximális tubularis sejtek citoplazmájában és kefésegyében, valamint a distális tubulusok és a gyűjtőcsatornák citoplazmájában található.

A afferens arteriolában csökkenő nyomás és a direkt vírusátadás okozza a glomerulus károsodását. Ez fibrinthrombus és ischaemiás glomerularis kontrakciót idéz elő. A kép középső részén a proximális kanyarulatos csatornát és a peritubularis kapillárisokat látjuk, jobboldalt egy tubularis sejtet. A tubularis sérülést a citokinek, kemokinek és gyulladásos sejtek okozzák. Vörösvérsejt-aggregátumok elzárják a peritubularis kapillárisok lumenét, míg az elhalt epithelialis sejtek törmeléke a tubulusok elzáródását okozhatja.

Neurológiai és pszichiátriai betegségek

A neurológiai tüneteket két részre lehet osztani: A súlyos esetekben a központi idegrendszer (KIR), az enyhe és közepesen súlyos esetekben a perifériás idegrendszer (PIR) károsodására utaló tüneteket észleltek. A cerebrovasculáris események között leggyakrabban a stroke (ischaemiás vagy vérzéses), nekrotizáló encephalopathia, illetve mikrovérzések fordultak elő. Az epilepsziás rohamok esetében demyelinisációs gócot írtak le. A legnagyobb, retrospektív elemzés szerint neurológiai és pszichiátriai események 33,6%-ban fordultak elő a hat hónap után vizsgáltak között, közülük 17-19%-ban szorongás, „barlangszindróma” és egyéb pszichés tünetek voltak. A PIR-károsodás közül igen jellegzetes az íz- és szaglászérzés zavara, a fáradékonyság, illetve a neuralgia és myalgia (2, 3, 27–29). A fertőzés késői szakaszában jelentkező pszichés problémákról (bezártság érzése, maszkviselés hatása az ember-ember kapcsolatra), amelyek depresszióhoz is vezetnek, külön nem foglalkozunk, de hazai közlemények megjelentek a kérdéssről (30–32).

A központi idegrendszert és az agy különböző területeinek invázióját a SARS-CoV-2 három úton támadja meg: Az egyik a szagloneuron-transzport, a vírus az orrüreg epitheliumában

lévő szaglóiidegeken át az előagy szaglóközpontjába jut és ott gyulladást és demyelinisációs reakciókat okoz. A másik út a véráramlason át zajlik. Keringési rendszerünk kapilláris-hálózatának endotheliumába jut a vírus és megtapad ACE2 enzim segítségével, ezáltal jut be a KIR-be – áttörve a vér/agy gátat – és nyomásemelkedést hoz létre, amely kisebb-nagyobb vérzésekhez vezethet az agyállományban. A harmadik a neurogén út, ugyanis a fertőzött és aktivált macrophagok, microglia, astrocyták és gliasejtek gyulladásos reakciókat indukálnak a KIR-ben IL-6-, IL-12- és IL-15-szekrécióval, ami akut nekrotizáló encephalopathiát, encephalopathiát és más károsodásokat okoz (17). A KIR-t ért vírustámadás érinti a cortex számos területét, a köztiagy és agytörzs különböző részeit, a hypothalamust, a supraopticus nucleust és eléri a hypophysist is és rontja ezek funkcióját – így az egész neuroendokrin kontrollt is. Az autonóm idegrendszerünk (vagus, szimpatikus lánc stb.) érintettsége a PIR zavarából eredő számos tünetet megmagyarázza (33).

Hematológiai elváltozások

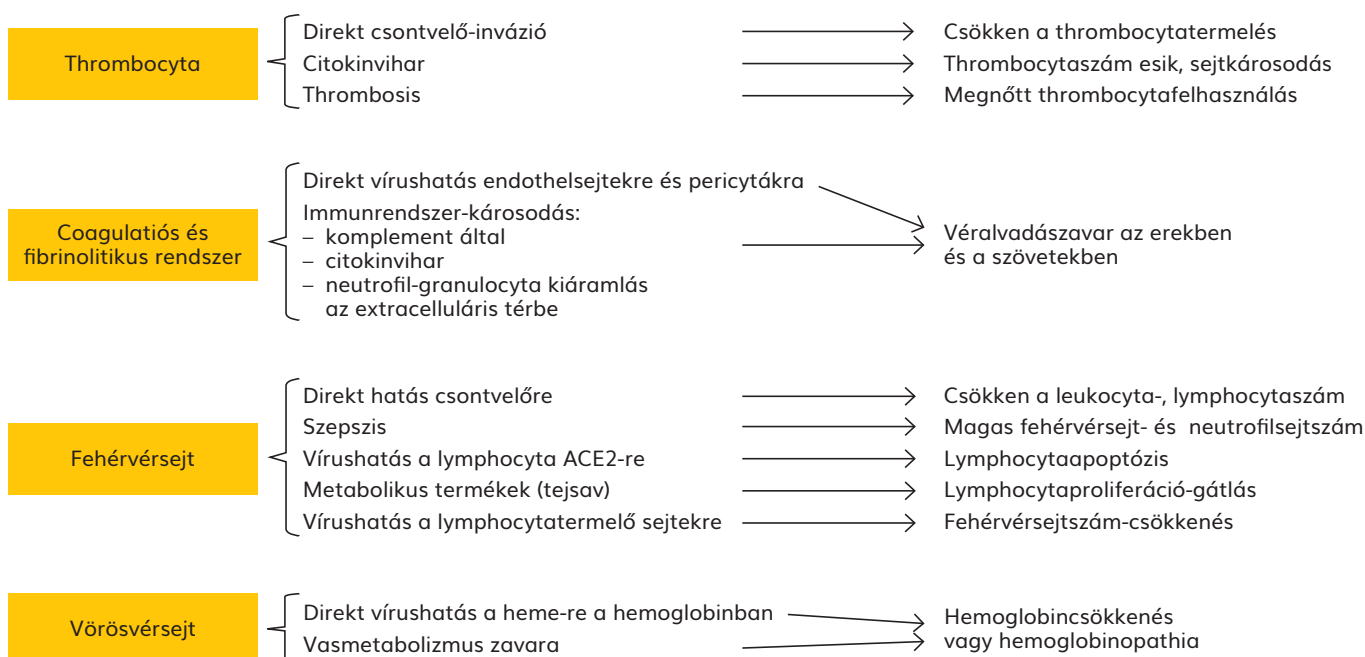
Hematológiai elváltozások gyakran észlelhetők. Thrombocytopenia 5-21%-ban fordul elő, a thrombocytaszám akár 200 000 alá eshet és jellemző a súlyos esetekre. Leírták thrombocytopeniás purpura, valamint thromboticus thrombocytopeniás purpura kialakulását is. Az emelkedett értékű D-dimer ($> 1,000 \text{ ng} \times \text{mL}^{-1}$) és a megnövekedett protrombinidő jelzi a hypercoagulabilitást, a thromboemboliás veszélyt (véna, artériás thromboemboliák), ami 25-31%-ban fordult elő intenzív osztályon kezelt betegeknél. Jellemzőnek tartják a leukopenia (20-40%) és még inkább a lymphocytopenia (30-75%) előfordulását covidos betegeknél. A vörösvérsejt- és hemoglobinértékek változása előfordul, de nem jellemző. A csontvelőben pleomorf megakaryocyták,

plazmasejtek, macrophagok növekedését észlelték és haemophagocytosist. A lépben csökkent a T- és B-lymphocytaszám, a limfoid folliculusok atrophiasak és neutrofil/plazmasejt infiltráció, igazolt szövettani vizsgálatok szerint (34–36). A hematológiai elváltozások alapvető mechanizmusát a 3. ábrán mutatjuk be.

Májkárosodás

Már a pandémia első hulláma idején észlelték, hogy a májsérülésre utaló enzimérték-emelkedés, elsősorban az intenzív osztályra kerültek körében, illetve a súlyos esetekben fordul elő. A kóros biokémiai jellemzők jelenlétét a későbbi elemzések is megerősítették. Az átlagos előfordulási arány: LDH 35%, GSOT 21,6%, SGPT 18,2%, GGT 17,6%. A vírus megtámadja az epevezeték sejtjeit (cholangiocytá) is, így epepangást és társuló alkalikusfoszfatáz- (ALP-) (4,1%), bilirubinszint-emelkedést (6,1%) hoz létre. Többváltozós regressziós elemzéssel igazolták, hogy a kóros markerek jelenléte szignifikánsan összefügg az intenzív kezeléssel és a kórházi kezelés időtartamával (37, 38). A már előzetesen fennálló májbetegség, elsősorban a cirrhosis, jelentős mértékben rontja a vírus által fertőzött szemelelyek kilitásait, illetve a mortalitás arányát (39). A Covid-19 okozta májkárosodásnak lehetséges mechanizmusa a fertőzéshez kapcsolódó cytopathiás károsodás vagy citokinvihar. Ezek sérülést okoznak a hepatocytákban. A másik fontos tényező az epeutak cholangiocytáinak károsodása (ACE2 jelenléte igazolt), amely az epesavak felhalmozódásához vezet. A cholangiocytasérülés a klaudin 1 ablitióját és az apicalis nátriumfüggő epesav transzporter (ASBT), valamint a cisztás fibrosis transzmembrán vezetőképesség-szabályozó enzim (CFTR) downregulációját okozza és további májkárosodáshoz vezet (6, 37, 39).

3. ábra. A hematológiai károsodások alapvető mechanizmusa a jelenlegi irodalmi adatok alapján. Rahman (34) és Klok (35) adatai alapján



Glükózanyagcsere-zavar

Jól ismert adatok támasztották alá, hogy a súlyos vagy halállal végződő esetekben gyakori az 1-es vagy 2-es típusú diabetes mellitus (DM) előfordulása. *Holman* és munkatársai elemzése (40) szerint a halálozás esélyhányadosa DM 1-es típus esetén 3,51, DM 2-es típus esetén 2,03. Fontos megállapításuk, hogy DM-ben a magasabb HbA_{1c} , a vesekárosodás, valamint a jelentős elhízás ($>30 \text{ kg/m}^2$), illetve egyéb társbetegségek jelenléte a Covid okozta halálozás szignifikánsan nagyobb kockázati esélyét (hazard ratio) jelenti. *Wang* és munkatársai a 6 mmol/l feletti vércukorértékű esetekben rosszabb prognózist és nagyobb halálozási rátát írtak le (41). Megfigyelték, hogy a fennálló DM – magas vércukorérték mellett – progrediál, sőt új DM2T is kialakulhat (42, 43). Igen jellemző a klinikai képre, hogy hirtelen megnő az inzulinigény vagy ketoacidosis alakul ki, ezek egyértelműen erős citokinviharra utalnak (44).

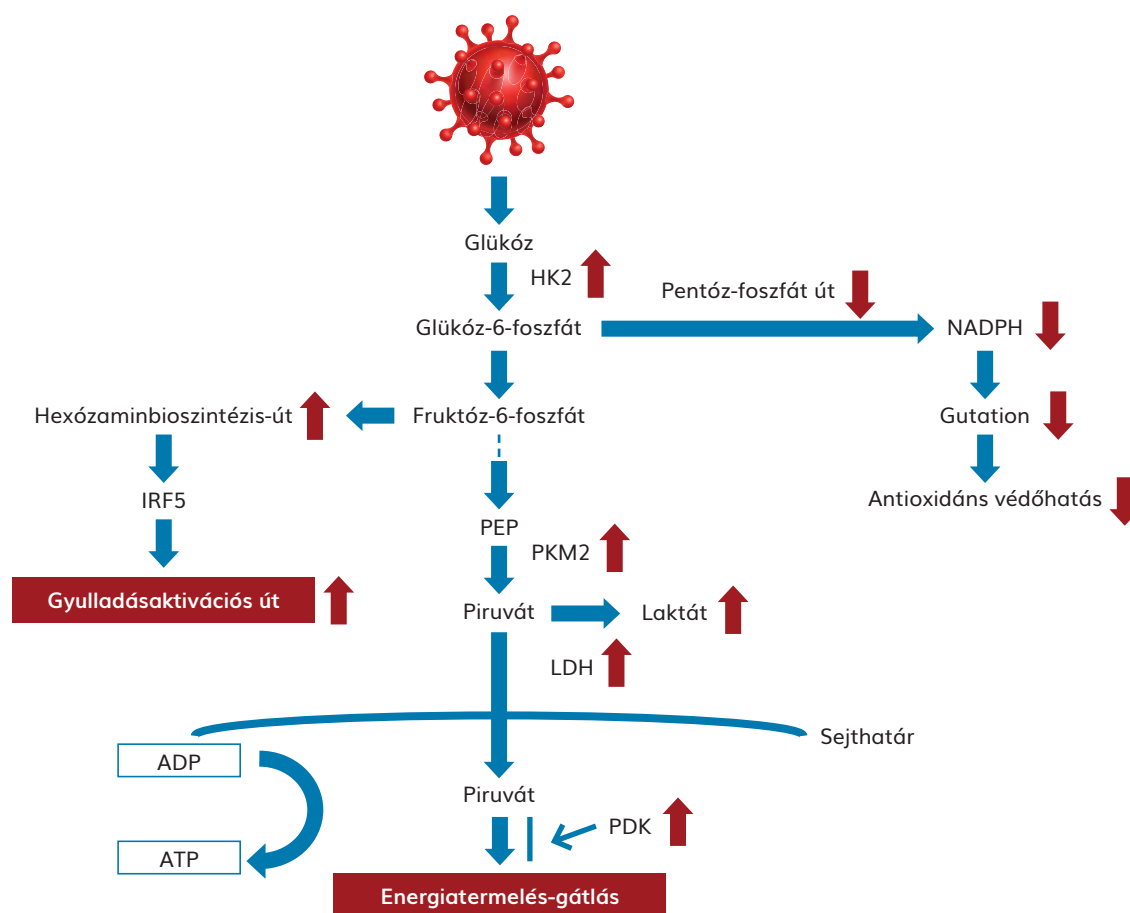
A fentiek háttérében több patomechanizmus is szerepel. Önmagában a fokozott glükózmetabolizmus, a folyamatos hyperglykaemia elősegíti a SARS-CoV-2 vírus belépését a gaz-

dasejtbe és a vírus osztódását, másrészt elindít egy fokozott immunválaszt. A károsodott glükózmetabolizmus és következményei DM-ben egy kedvező helyzetet teremtenek a vírus számára (45). A patomechanizmus legfontosabb tényezői:

A vírus direkt hatása révén – az ACE2-n keresztül – belép a pancreas β -sejtjeibe és akut diszfunkciót okoz, amely nehezen kontrollálható hyperglykaemiát okoz és elégtelen inzulintermelést. Az ACE2 messenger RNA szintje magasabb a pancreasban, mint a tüdőben. A hasnyálmirigy-funkció romlását jelzi a kóros amiláz- és lipázérték is. Az is felmerült, hogy a macrophagok által termelt citokinek (TNF- α , IFN- γ) toxikus hatásúak a β -sejtekre (46).

Alapvetően a SARS-CoV-2 a celluláris glükózmetabolizmust az oxidatív foszforilációs útról a glikolízis felé tolja el. Ebben a folyamatban a hexokináz-2 (HK2) és a piruvátkináz-izozim M2 (PKM2) fokozott aktivitásának jelentős szerepe van. Másrészt ez az átrendeződés elősegíti a hexózaminbioszintézis-út aktivációját, amelyben az interferon regulatory factor-5 (IRF5) nagyfokú aktivizálásával megindul egy erőteljes gyulladásos reakció, citokinvihar. Ezzel párhuzamosan a sejten belül a piruvátúton kevesebb ATP (energia) termelődik (45–47) (4. ábra).

4. ábra. A SARS-CoV-2 vírus által okozott glükózmetabolizmus-átalakulás. Marhoon (45) adatai alapján

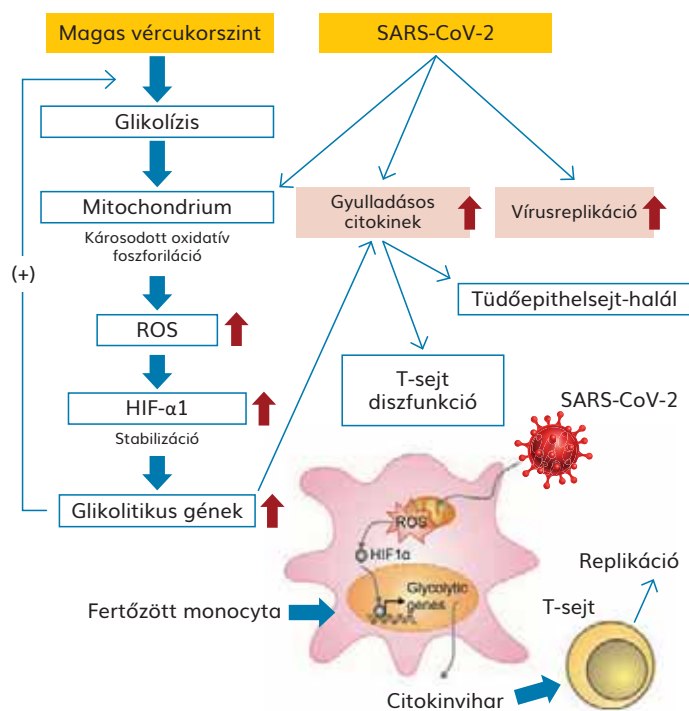


HK2 = hexokináz 2; PKM2 = piruvátkináz-izozim M2; IRF5 = interferon regulatory factor-5; LDH = laktátdehidrogenáz; PDK = piruvát-dehidrogenáz-kináz; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

A celluláris glükózmetabolizmus megváltozik és az oxidatív foszforilációtól a glikolízis felé tolódik, így a sejten belüli energia-termelés károsodik, acidosis alakul ki, másrészt a hexózaminbioszintézis-út aktív lesz, amely elősegíti a gyulladásos reakciók beindulását, ugyanakkor a pentóz-foszfát-út blokkolása révén a védekezőmechanizmus romlik.

A hyperglykaemia egyik fő motorja a vírusreplikációnak és a kísérő gyulladásos folyamatoknak. Ez a mechanizmus mindkét típusú DM-re érvényes megállapítás. Hyperglykaemia mellett a vérkeringésbe áramló, vírusfertőzött monocyták molekuláris válasza (ACE2-upreguláció, citokinek kiáramlása) a klinikai képet jelentősen súlyosbító tényező DM-ben (48, 49) (5. ábra).

5. ábra. A hyperglykaemia mint fő motor a SARS-CoV-2 fertőzés során diabetesben. Ardestani (48) és Codo (49) adatai alapján



ROS = reaktív oxigén szabad gyök

A metabolikusan károsított, véráramlásban keringő monocytákban – magas szérumglükózsint mellett – a SARS-CoV-2 fertőzés a mitochondriális ROS aberráns produkcióján keresztül a metabolikus transzkripciós faktor, a hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α) szintjét és aktivitását fokozza, illetve az egyéb glikolitikus géneket is aktiválja. Ezen folyamatok serkentik a glikolízist, másrészt elősegítik a gyulladásos citokinvihart és a T-sejteken át a vírusreplikációt. Így valószínűleg egy önmagát serkentő árciklus vitiosus alakul ki, amely megmagyarázza, hogy miért romlik a nem jól beállított DM-es betegek állapota Covid-19-ben.

Újabb vizsgálatok alapján nemcsak az ACE2, hanem a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) is a SARS-CoV-2 belépési pontja lehet a gazdasejtbe. A DPP-4 régebben mint az aktivált T-lymphocyták markerét és más kemokinek szabályozóját ismertük, de kiderült, hogy jelentős funkciója van a glükózhomoeosztázisban is. A DPP-4 megtalálható a preadipocytákban és adipocytákban, ahonnan kiáramlanak a keringésbe és ott lebontja az inkretin peptideket (például GLP1). A DPP-4-inhibitorok kedvező hatása a cukoranyagcserére ismert és érvényesül Covid-19-ben is (50).

Covid-19-ben az ACE2-aktivitás csökkenése együtt jár az Ang-II-hatás erősödésével és ez fokozza az inzulinrezisztencia (IR) kialakulását. Az IR, DM 2T-vel, magas éhomi vércukorér-

tékkel és kóros BMI-vel (>30 kg/m²) gyakori megjelenés SARS-CoV-2 fertőzésben. Az IR önmagában is veszélyforrás, mert a társulása obesitással fokozza a gyulladásos reakciókat és növeli a végzetes kimenetel kockázatát (51–53). A vírus tehát károsítja a béta-sejteket a pancreasban, csökkenti az inzulin-termelést, másrészt fokozódik az IR, a glükózfelhasználás a sejtekben. Jogosan feltételezzük, hogy az IR jelenléte rontja a Covid-19 klinikai képét és emeli a súlyos esetek, illetve a halálozás arányát (54). A DM2T fennállása esetén a 6. ábrán látható patomechanizmust tételezhetjük fel.

Gyomor-bél traktus zavarai

156 tanulmányt magába foglaló metaanalízis (78 798 pozitív tesztű beteg) alapján a gastrointestinalis traktusra (GI) utaló tünetek, mint például hasmenés 16,5%, hányinger 9,7%, étvágytalanság 1,6%, hányás 1,5%, hasi fájdalom 4,5%, ízérvészavar 1,1% előfordulását mutatott (55). A legjellemzőbb tünet a hasmenés, amely arra is utal, hogy a széklet-RNA-pozitivitás erősebb vírusveszélyt jelent. Azt is fontos tudnunk, hogy a vírus hosszú ideig jelen maradhat a székletben, amikor már a légzőszervi minták negatívvá váltak. Ezt a járványban előre jelző tényezőként is használják (56).

A fertőzés orális útjának mechanizmusa, hogy a TMPRSS2 és TMPRSS4 nyálkaszecifikus szerinproteázok elősegítik az ACE2 által a vírus bejutását a bél hámsejtjeibe, a TMPRSS2 az érett enterocytákba, míg a TMPRSS4 a serleg endokrin sejtekbe (57) (7. ábra).

Bőrelenségek

Tan világméretű metaanalízise szerint ötfajta bőrelváltozást írtak le a Covid-19 heveny szakaszában és a későbbi időszakban, ezeket az 1. táblázatban mutatjuk be.

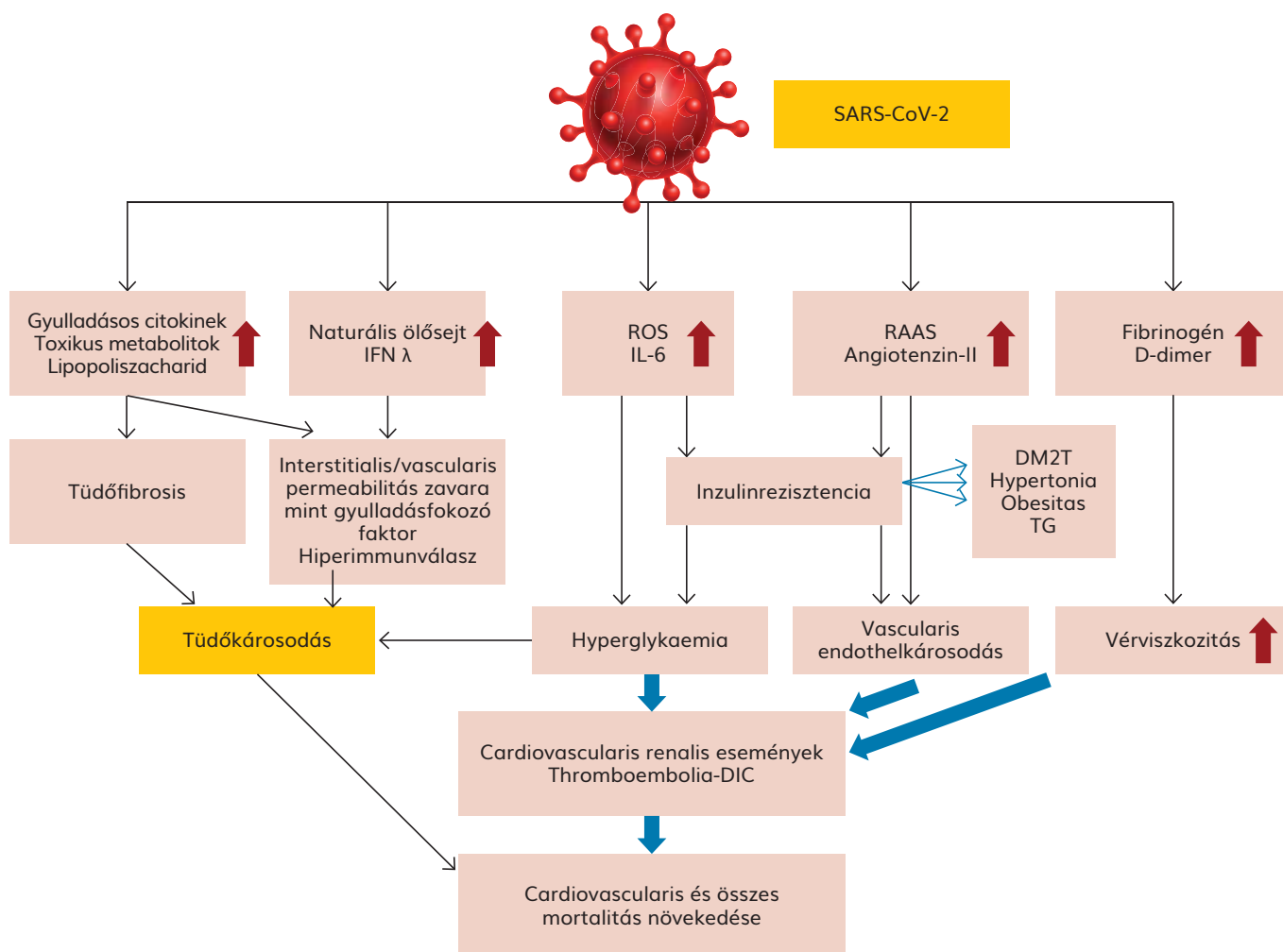
A bőrelváltozások gyakorisága geográfiai különbséget is mutat. Ázsiában sokkal ritkább az előfordulás, mint Európában és az Amerikai Egyesült Államokban. Lehetséges, hogy ezért a genetikai különbségeknek is jelentőségük van. Az esetek többségében ezen egyéneknek a túlélési ráta csaknem 100%, kivéve a vasoocclusiv laesiókat, amelynél 78%. Az acrákon (felső és alsó végtagok végén, ujjakon) észlelhető elszíneződött dudorokat (vasculitis lokalizált formája) ugyancsak az európai és észak-amerikai régiókban említik. A jelenségek hátterében lehetséges direkt vírusátvitel vagy késleltetett immunválasz (58, 59).

Súlyos esetekben előfordul egy ritkább bőrelenség, amely az arc elfeketedésével és fakó bőrrrel a gyógyulási fázis után alakul ki. Emögött három lehetőséget tételeznek fel, amelyek a májfunkció zavarából adódnak: 1. a sérült májból vas áramlik ki a vérkeringésbe, 2. ösztrogénmetabolizáció zavara, amely miatt a tirozin melaninná alakul; 3. az adrenocorticalis funkció aktivitása romlik és a melanocytastimuláló hormon szintje emelkedik (60).

Az extrapulmonalis sokszervi károsodások háttere – patomechanizmus

Amikor a SARS-CoV-2 belép a gazdasejtbe egy interakció révén, amely a vírus tüskeproteinje és az ACE2-receptor között alakul ki TMPRSS2-4 jelenléte mellett, akkor a szerveket, szöveteket, sejteket érintő folyamatok indulnak meg:

6. ábra. A feltételezett patomechanizmus Covid-19-ben DM2T betegekben. Irodalmi adatok alapján készült (51–53)

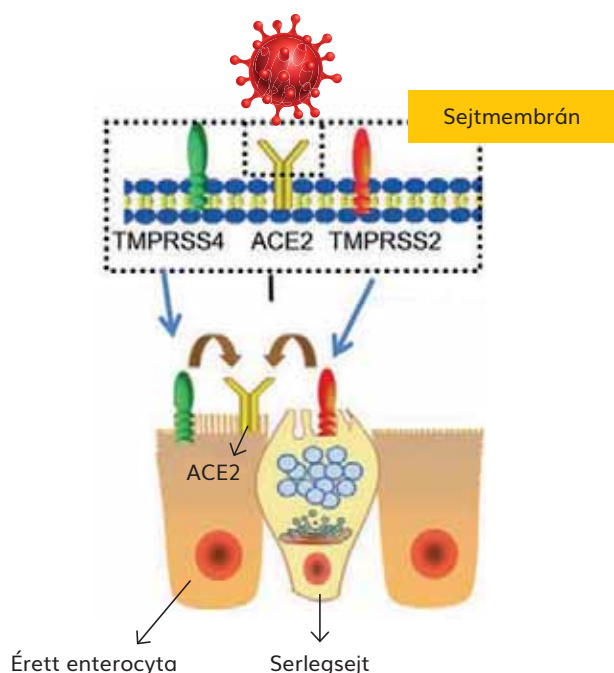


A súlyos SARS-CoV-2 fertőzés megnöveli a gyulladásos mediátorok szintjét a vérben, beleértve a gyulladásos citokineket, lipopoliszacharidot és a toxikus metabolitokat. A természetes killer sejtek (NK) és az NK-T sejtek aktivitásmodulációja révén fokozott interferon-gamma- (IFN-γ) kiáramlás jön létre (mintegy a vírus elleni immunválasz) és ez fokozza az interstitialis és vascularis permeabilitást (átjárhatóságot) a gyulladásos termékek számára. A reaktív szabadoxigén-gyökök (ROS) felszaporodása egyrészt károsítja a tüdőszövetet (fibroticus átalakulás), másrészt a direkt vírushatáshoz társulva fokozza a RAAS-rendszer aktivitását, ezen belül az Ang-II képződését, amely IR-hez, hyperglykaemiához és endothelfunkció-zavarhoz vezet több szervben (szív-, érrendszer, vesetubulus-hámsejt). A fertőzés a fibrinogén és a D-dimer alvadási komponensek növekedését is eredményezi, ami a vér viszkozitásának növekedéséhez vezet. Ez utóbbi megmagyarázza a thromboemboliás jelenségeket.

1. táblázat. A Covid-19-fertőzés különböző szakaszaiban észlelt leggyakoribb bőrelváltozások. Tan és munkatársai (58) adatai alapján

Bőrijelenségek	Prevalencia (%)	Aktív szakban (%)	Késői szakban (%)
Acralis viszkető dudorok	40,9	14,3	35,8
Maculopapulosus kiütések	27,9	55,8	32
Urticariák	12,5	51,7	33,1
Vesiculák	10,7	38	48,1
Vasooocclusiv laesio	4,4	68	24,5

7. ábra. A SARS-CoV-2 vírus belépése a bélrendszerbe. TMPRSS2 és TMPRSS2: endothelialis sejtfelszínproteinek, amelyek a vírus belépését és terjedését segítik a gazdasejtbe az ACE2 részvételével. Serlegsejt: módosult epithelialis sejt, amely váladékot választ ki a bélnyálkahártya felületén. Zhong és munkatársai adatai (57) alapján



1. Direkt vírus okozta sejtkárosodás, cytolysis. Hisztopatológiai vizsgálatok igazolták a vírus organotropizmusát a vese, szívizom, gastrointestinalis, neurológiai szövetek felé, másrészt single-cell RNA szekvenciális vizsgálatok megerősítették az ACE2- és TMPRSS2-expressziót a cholangiocytákban, colonocytákban, a nyelőcső keratinocytáiban, a gastrointestinalis epithelialis sejtekben, a pancreas béta-sejtjeiben, a vese proximális tubulusok epithelsejtjeiben és a podocytákban (3, 61).
2. A keringés érrendszerében (artériás és vénás oldalon egyaránt) végbemenő endothelialis sejtkárosodás és thromboinflammatio.

Az ACE2 kötődik az endothelsejt sejtmembránján. A vírus sejtinváziója a transzmembrán proteázserin 2 (TMPRSS-2) proteáz jelenlététől is függ, amely képes hasítani a vírustüskét. Az emberi ACE2 rekombináns fehérje az emberi immunglobulin IgG₁ (rACE2-IgG₁) Fc-régiójával fuzionálva nagy affinitással kötődik a SARS-CoV-2 receptorkötő doménjéhez.

Súlyos betegeknél a gyulladásserkentő citokinek, különösen az oldható interleukin-2-receptor (IL-2R) és az interleukin-6 (IL-6) fokozott szintjét kimutatták.

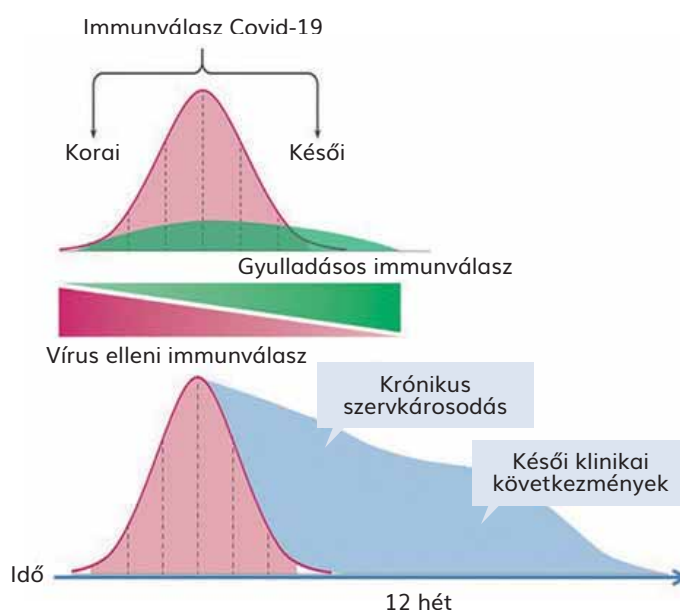
Az endothelsejtek mind az IL-6-receptort (IL-6R), mind az IL-2R-t expresszálják a felületükön. Az oldható IL-2R-t (sIL-2R) leginkább aktivált T-lymphocyták szekretálják. Az IL-6 és IL-2 kötése receptoraikon kapilláriszűzvárgást idéz elő. Sőt az IL-6-jelzés további citokinszekréciót indíthat el. Az infekció okozta endothelialis sejtkárosodás tehát

következmenyes gyulladásos folyamatot hoz létre, amely elősegíti a thrombosis kialakulását a különböző szervek kisereiben. Vírusrészecskéket, illetve ACE2-expressziót számos szerv epithelialis sejtjeiben regisztráltak.

A gyulladásos folyamat (aktivált leukocyták és macrophagok jelenléte) a vese, szív, máj, vékonybél vascularis rendszerében trombinproduktot triggerel, gátolja a fibrinolysist, aktiválja a komplementutat és végül microthrombusok kialakulásához, illetve microvascularis funkció károsodáshoz vezet (3, 61, 62).

3. Szervezetünk egyik fő szabályozórendszerének (RAAS) egyensúlyzavara, amely abból adódik, hogy az ACE2 által vezérelt erős ellenszabályozó rendszer vírus okozta down regulációja miatt nem működik megfelelően és ez az Ang-II hatásának túlsúlyba kerülését okozza, ami vasoconstrictióban, a folyadék-elektrolit egyensúly zavarában, fokozott vascularis permeabilitásban nyilvánul meg és egyúttal csökken az antiproliferatív és antifibrotikus hatás (3, 63).
4. A Covid-19-ben korai és késleltetett kóros immunválasz és citokiniáramlás-szindróma (citokinvihar) is kialakul, amelyet a T-sejt lymphodepletio hátterében lévő veleszületett

8. ábra. A korai és késői immunválasz, valamint a szervkárosodások kialakulásának menete. Ramos-Casal és munkatársai (64) adatai alapján



A heveny SARS-CoV-2 fertőzés tünetes szakasza átlagosan 11-14 nap, a kórházi kezelés ideje pedig 13-28 nap (piros terület). Az immunreakciók okozta tünetek egy része korán (első két hét), de legnagyobb része a kezdetektől számított hat-nyolc hét után alakul ki, akár már a teljesen tünetmentes – szeronegatív – időszakban (zöld szín). Ami a Covid-19 késői, klinikai következményeit illeti, azok nagysága és súlyossága attól függ, hogy az akut szakaszban milyen méretű szervi károsodások alakultak ki – a tüdőn kívül – a szívben, vesében, pancreasban stb., amelyeket az előzőekben részletesen tárgyaltunk (kék szín). Ebben az időszakban – a vírusterhelésekre jellemző – egyéb perzisztáló tünetek (fáradékonyság, izomfájdalom, fejfájás, ízérzésvár) is kísérik a klinikai lefolyást (8, 9).

immunitás túlzott reakciója okoz. A hipergyulladásos folyamat mögött az interferonjelzés antagonizálása, valamint a neutrofil sejtek és a monocyta-macrophagok aktivációja áll. A gyulladásos markerek (C-reaktív protein, ferritin, vvs.-süllyedés, LDH) emelkedett szintje előre jelzik a betegség súlyosságát, a végzetes kimenetelt. A kóros citokinek (IL-1, IL-6, IL-12, IFN- γ , TNF- α) jelenléte ugyancsak erre utal.

Fontos tudnunk, hogy a késleltetett gyulladásos immunválasz jóval a Covid-fertőzés akut szakasza után is fennáll, és a klinikai következmények a késői időszakban is megnyilvánulnak és külön megfigyelést, tartós gondozást igényelnek. A szisztémás immunreakciókhoz sorolják a gyermekeknél fellépő „multisystem gyulladásos szindrómát”, a macrophagaktivációs szindrómát, különböző szervekben jelentkező vasculitist, myositist, arthralgiát stb. A szervspecifikus reakciók közé sorolják az erythemás bőrlaesiákat, immun-thrombocytopeniás purpurát, encephalitist és meningoencephalitist, myocarditist, glomerulonephritist stb. (64, 65).

Az immunválaszok időbeli lefolyását a 8. ábrával kívántuk jellemezni, amelyben egyúttal jelezzük az akut szakaszban végbemenő szervi károsodások kialakulását és azok következményeit is.

Irodalom

- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) 16-24 February 2020. <https://bit.ly/3HW1MMR>
- Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, et al. Covid-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol* 2020;51(6):613-28. <https://doi.org/10.1007/s10735-020-09915-3>
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of Covid-19. *Nat Med* 2020;26:1017-32. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, et al. Spectrum of cardiac manifestations in Covid-19. *Circulation* 2020;142:342-53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971>
- Kékes E. Az életkor és a komorbiditás jelentősége a Covid-19-fertőzés esetén. Eddigi tapasztalatok. *Hypertonia&Nephrologia* 2020;24:81-4.
- Thakur V, Ratho RK, Kumar P, et al. Multi-organ involvement in Covid-19: Beyond pulmonary manifestations. *J Clin Med* 2021;10:1-19. <https://doi.org/10.3390/jcm10030446>
- Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ* 2021;372:n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of Covid-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397:220-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
- Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute Covid-19. *JAMA* 2020; 324: 603-5. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- Dennis A, Wamil M, Kapur S, et al. Multi-organ impairment in low risk individuals with long Covid. *medRxiv*. 2020. www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.14.20212555v1. <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>
- Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in Adults at 6 Months After Covid-19 Infection. *JAMA Netw Open* 2021;4(2):e210830. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0830>
- Update of clinical long-term effects on Covid 19. WHO 26 March 2021. <https://bit.ly/2ZqbZzE>
- Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with Covid-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63(5):682-9.
- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 2020;116:1666-87. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
- Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (Covid-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol* 2020;5:751-3. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
- Sharma P, Pradhan A, Vohra S, Sethi R. Covid-19 and cardiovascular diseases: challenges and solutions. *Cardiol Res* 2021;12(3):149-55. <https://doi.org/10.14740/cr1244>
- Iqbal A, Iqbal MK, Hoda F, Najmi AK, Haque SE. Covid-19 and cardiovascular complications: an update from the underlying mechanism to consequences and possible clinical intervention. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021;5:1-10. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1893692>
- Schmid A, Petrovic M, Akella K, Paredy A, Velavan SS. Getting to the heart of the matter: myocardial injury, coagulopathy, and other potential cardiovascular implications of Covid-19. *Int J Vasc Med* 2021;2021:6693895. <https://doi.org/10.1155>
- Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. Covid-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm*. 2020;17(11):1984-990. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.026>. /2021/6693895. PMID: 34035963
- Migliaccio MG, Di Mauro M, Ricciolino R, et al. Renal involvement in Covid-19: A review of the literature. *Infect Drug Resist* 2021;14:895-903. <https://doi.org/10.2147/IDR.S288869>
- Diao B, Wang C, Wang R, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun* 2021;12:2506 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22781-1>
- Askari H, Sanadgol N, Azarneshad A, et al. Kidney diseases and Covid-19 infection: causes and effect, supportive therapeutics and nutritional perspectives. *Heliyon* 2021;7(1):e06008. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06008>
- Velez JCO, Caza T, Larsen CP. COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with Covid-19. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:565-7. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0332-3>
- Pató É, Deák Gy. Covid-19 és a vese. *Hypertonia és Nephrologia* 2020;24(2):71-6. <https://doi.org/10.33668/hn.24.010>
- Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with Covid-19 in China. *Kidney Int* 2020;98(1):219-27. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
- Cheng Y, Wang W, Wu L, Cai G. SARS-CoV-2-Related Kidney Injury: Current Concern and Challenges [published online ahead of print, 2020 Sep 23]. *SN Compr Clin Med* 2020;1-10. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00529-0>
- Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. Covid-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun* 2020;87:115-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.077>
- Khateb M, Bosak N, Muqary M. Coronaviruses and central nervous system manifestations. *Front Neurol* 2020;11:715. Published 2020 Jun 23. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00715>
- Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of Covid-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021;8:416-27. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
- Nemani K, Li C, Olsson M, Blessing EM, et al. Association of Psychiatric Disorders With Mortality Among Patients With Covid-19. *JAMA Psychiatry* 2021;78(4):380-86. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.4442>
- Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (Covid-19): A review. *Int J Surg* 2020;78:185-93. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.04.018>
- Vonyik G, Farkas M, Turner A, és mtsai. Maszkviselés hatása az orvos-beteg kapcsolatra. *Hypertonia Nephrologia* 2020;24(5):191-5. <https://doi.org/10.33668/hn.24.021>
- DosSantos MF, Devalle S, Aran V, et al. Neuromechanisms of SARS-CoV-2: A Review. *Front Neuroanat* 2020;14:37. Published 2020 Jun 16. <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.00037>
- Rahman A, Niloofar R, Jayarajah U, et al. Hematological Abnormalities in Covid-19: A Narrative Review. *Am J Trop Med Hyg* 2021;104(4):1188-1201. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1536>
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with Covid-19. *Thromb Res* 2020;191:145-147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- Santos Leite Pessoa M, Franco Costa Lima C, Farias Pimentel AC, Godeiro Costa JC, Bezerra Holanda JL. Multisystemic Infarctions in Covid-19: Focus on the Spleen. *Eur J Case Rep Intern Med* 2020;7(7):001747. https://doi.org/10.12890/2020_001747
- Clark R, Waters B, Stanfill AG. Elevated liver function tests in Covid-19: Causes, clinical evidence, and potential treatments. *Nurse Pract* 2021;46(1):21-6. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000722316.63824.f9>
- Lok J, Gess M. Liver dysfunction in Covid-19: a useful prognostic marker of severe disease? *Frontline Gastroenterology* 2020;0:1-6. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2020-101689>
- Marjot, T, Webb GJ, Barritt AS, et al. Covid-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:348-64. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00426-4>

40. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for Covid-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:823-33. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)
41. Wang W, Shen M, Tao Y, et al. Elevated glucose level leads to rapid Covid-19 progression and high fatality. *BMC Pulm Med* 2021;21:64/ pp 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01413-w>
42. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ* 2021;372:1-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
43. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, et al. Proportion of newly diagnosed diabetes in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(3):870-74. <https://doi.org/10.1111/dom.14269>
44. Pal R, Banerjee M, Yadav U, Bhattacharjee S. Clinical profile and outcomes in Covid-19 patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:1563-9. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.08.015>
45. Mahrooz A, Muscogiuri G, Buzzetti R, et al. The complex combination of Covid-19 and diabetes: pleiotropic changes in glucose metabolism. *Endocrine* 2021;72:317-25 <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02729-7>
46. Campbell-Thompson M, Fu A, Kaddis JS, Wasserfall C, Schatz DA, Pugliese A, Atkinson MA. Insulinitis and beta-cell mass in the natural history of type 1 diabetes. *Diabetes* 2016;c65:719-31.
47. Lisco G, De Tullio A, Giagulli VA, et al. Hypothesized mechanisms explaining poor prognosis in type 2 diabetes patients with Covid-19: a review. *Endocrine* 2020;70(3):441-53. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02444-9>
48. Ardestani A, Azizi Z. Targeting glucose metabolism for treatment of Covid-19. *Sig Transduct Target Ther* 2021;6:112. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00532-4>
49. Codo AC, Davanzo GG, Monteiro LB, et al. Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1alpha/glycolysis-dependent axis. *Cell Metab* 2020;32(3):437-46. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.007>
50. Li Y, Zhang Z, Yang L, et al. The MERS-CoV Receptor DPP4 as a Candidate Binding Target of the SARS-CoV-2 Spike. *Science* 2020;23(8):101400. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101400>
51. Smith SM, Boppa A, et al. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe Covid-19. *J Med Virol* 2021;93(1):409-15. <https://doi.org/10.1002/jmv.26227>
52. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. Covid-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(1):11-30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
53. Govender N, Khaliq OP, Moodley J, Naicker T. Insulin resistance in Covid-19 and diabetes. *Prim Care Diabetes* 2021;15(4):629-34. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.04.004>
54. Finucane FM, Davenport C. Coronavirus and obesity: Could insulin resistance mediate the severity of Covid-19 infection? *Front. Public Health*, 12 May 2020 <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00184>
55. Shehab M, Alrashed F, Shuaibi S, Alajmi D, Barkun A. Gastroenterological and hepatic manifestations of patients with Covid-19, prevalence, mortality by country, and intensive care admission rate: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol* 2021;8(1):e000571. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000571>
56. Van Doorn AS, Meijer B, Frampton CMA, et al. Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1276-88. <https://doi.org/10.1111/apt.16036>
57. Zhong P, Xu J, Yang D, et al. Covid-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):256. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00373-7>
58. Tan SW, Tam YC, Oh CC. Skin manifestations of Covid-19: A worldwide review. *JAAD Int* 2021;2:119-33. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2020.12.003>
59. Jamshidi P, Hajikhani B, Mirsaedi M, et al. Skin Manifestations in Covid-19 Patients: Are They Indicators for Disease Severity? A Systematic Review. *Front Med* 8:634208. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.634208>
60. Zhong P, Xu J, Yang D, et al. Covid-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):1-5. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00373>
61. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;6:383(6):590-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
62. Pons S, Fodil S, Azoulay E, et al. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care* 2020;24:1-8. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>
63. Vaduganathan M, Vardeny O, Thomas MT, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1653-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760>
64. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of Covid-19. *Nature Review Rheumatology* 2021;17:315-31. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00608-z>
65. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in Covid-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020;54:62-75. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001>