

MODIFICĂRI METABOLICE HEPATICE LA PERSOANELE CU EXCES PONDERAL ȘI COVID 19

Tatiana GHELIMICI¹, Iuliana LUPAȘCO¹,
Gheorghe HAREA¹, Natalia TARAN¹,
Ina VENGER¹, Tatiana BURDA², Mariana OUS²

¹Laboratorul de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

²IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5\(102\).25](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5(102).25)

Rezumat

Persoanele cu exces ponderal sunt mai predispușe să dezvolte COVID-19 și complicații decât cele normoponderale. Studiul nostru prezintă o serie retrospectivă de cazuri ale 44 de pacienți cu COVID-19 spitalizați în IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova în perioada martie – februarie 2020. Au fost examinați 44 de pacienți: bărbați 27(61,62%), femei 17 (38,8%), vârsta medie 55,16±4,5 ani, distribuiți în 4 grupuri, conform valorilor IMC. În grupul I – (n=9) pacienți cu IMC=30-34,9 kg/m², gr. II (n=8) IMC=35-39,9 kg/m², gr. III (n=10) IMC>40 kg/m². Grupul IV de comparație a inclus pacienți normoponderali (n=17) infectați cu COVID-19. Nivelul ALAT a crescut la pacienții din cele trei grupuri, dar maxim la gr. III – 64,3±6,2 un/l, p≤0,05, la gr. II – 48,3±3,2 un/l, p≤0,05, la gr. I – 44±3,2 un/l, p≥0,05 în comparație cu grupul de control – 40,3±2,4 un/l. și nivelul ASAT în gr. III-55,2±5,3 u/l, p≤0,01, în gr. II-48,2±4,4 u/l, p≤0,01, în gr. I – 44,2±3,4 u/l, p≤0,05 comparativ cu gr. control – 34,8±1,4 u/l. Trigliceride nivel maximal depistat în gr.III – 1,92±0,3 mmol/l, p≤0,05, în gr. II – 1,88±0,3 mmol/l, p≤0,05, în gr.I – 1,68±0,2 mmol/l, p≤0,05, comparativ cu gr. control – 1,0±0,2 mmol/l. Colesterolul redus maxim în gr. III – 3,9±0,2 mmol/l, p≤0,001, în gr. II – 4,2±0,2 p≤0,01 mmol/l în I gr. – 4,5±0,1 mmol/l p≤0,01 comparativ cu grupul de control – 5,5±0,3 mmol/l. Valorile indicelui FIB-4 maximal, crescute în gr.III-2,07±0,3, în gr.II-1,86±0,3 și în gr. I – 1,26±0,2 comparativ cu gr. IV – 1,34±0,4. La pacienții din gr. III cu IMC>40 kg/m², au fost evidențiate tulburări pronunțate ale metabolismului lipidic și ale funcției hepatice în comparație cu grupurile I, II și de control.

Cuvinte-cheie: infecția COVID-19, obezitate, indice de masă corporală (IMC), sindrom de citoliză, testul FIB-4, metabolism lipidic

Summary

Liver metabolic abnormalities in obese patients infected with COVID-19

Obese individuals were twice as likely to develop COVID-19 and complications, To study lipid metabolism:cholesterol (CH), triglycerides (TG) and liver functional state, by studying the cytolysis syndrome Alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotranspeptidase (ASAT), Fib-4 test indicators, in obese patients infected with SARS-CoV-2. There were examined 44 patients: 27 men(61.62%), 17 women (38.8%). The average age was 55.16±4.5 years. The degree of obesity was evaluated by BMI the ratio of body weight in kilograms to the square of height in meters (kg/m²). All patients were divided into 4 groups according to BMI: I gr. (n=9) BMI=30-34.9 kg/m², II gr. (n=8) BMI=35-39.9 kg/m², III gr. (n=10), BMI>40 kg/m². Comparison group IV(CG) patients (n=17) infected

with COVID-19, normal weight. The maximum increase in patients III gr. BMI>40 . ALAT: 64.3±6.2 u/l, p≤0.05, in gr.II-48.3±3.2 u/l, p≤0.05, in gr.I-44±3,2 u/l, p≥0.05 and control gr.-40,3±2,4 u/l. The ASAT level in patients with gr. III was 55.2±5.3 u/l, p≤0.01, in gr. II-48.2±4,4 u/l, p≤0.01, in gr.I-44,2±3.4 u/l p≤0.05, in CG-34.8±1,7 u/l. Lipid spectrum: the maximum increase in TG levels was detected in III gr.-1,92±0.3 mmol/l, p≤0.05, in II gr.-1,88±0.3 mmol/l, p≤0.05, in I gr.-1.68±0.2 mmol/l, p≤0.05, compared to the CG-1.0±0.2 mmol/l. At III gr. there was a tendency to reduce the level of CH in the blood serum 3.9±0.2 mmol/l p≤0.001, in gr. II- 4.2±0.2 mmol/l p≤0.01 in gr. I-4.5±0.1 mmol/l p≤0.01 and to the control group-5.5±0.3 mmol/l. The Fib-4 index maximum, values were found in group III-2.07±0,3, in II-1,86±0,3, in gr.I-1,26±0,2, and control gr.-1,34±0,4. In group III, patients with BMI >40 kg/m² had marked disorders of lipid metabolism and liver function compared to patients in groups I, II and controls.

Keywords: COVID-19 viral infection, obesity, body mass index (BMI), cytolysis syndrome, FIB-4 test, lipid spectrum

Резюме

Нарушения метаболизма печени у больных с ожирением инфицированных Ковид-19

Лица с ожирением чаще подвержены, развитию COVID-19 и его осложнений. Цель - изучить липидный спектр (холестерин, триглицериды) и синдром цитолыза-аланинаминотрансферазу АлАТ), аспартат-аминотранспептидазу (АсАТ) и тест FIB-4 у пациентов с ожирением, инфицированных COVID-19. Обследованы 44 пациента: 27 мужчин (61,62%), 17 женщин (38,8%), возраст 55,16±4,5 лет, были распределены на 4 группы на основании значения ИМТ. Степень ожирения определяли по значению индекса массы тела (ИМТ) - соотношение между массой тела в килограммах и ростом в квадратных метрах (кг/м²). В I гр. (n=9) пациенты с ИМТ=30-34,9 кг/м², II гр. (n=8) ИМТ=35-39,9 кг/м², III гр. (n=10) ИМТ>40 кг/м², IV-контрольная группа пациенты (n=17), с нормальным весом, инфицированные COVID-19. Результаты: повышен уровень АЛАТ у пациентов трех групп, но максимально в гр. III-64,3±6,2 ед/л, p≤0,05, во гр. II-48,3±3,2 ед/л, p≤0,05, в гр.I-44±3,2 ед/л, p≥0,05 в сравнении с контролем-40,3±2,4 ед/л. Уровень АСТ максимально повышен в гр. III-55,2±5,3 ед/л, p≤0,01, во гр. II-48,2±4,4 ед/л, p≤0,01, в гр. I – 44,2±3,4 5 ед/л, p≤0,05 по сравнению с контрольной гр. 34,8±1,4 ед/л. Максимальное повышение уровня триглицеридов выявлен в гр. III-1,92±0,3 ммоль/л, p≤0,05, во гр. II- 1,88±0,3 ммоль/л, p≤0,05, в гр. I-1,68±0,2 ммоль/л, p≤0,05, по сравнению с

гр. контроля $-1,0 \pm 0,2$ ммоль/л. Снижение холестерина в группе III $-3,9 \pm 0,2$ ммоль/л, $p \leq 0,001$, во II гр. $-4,2 \pm 0,2$ $p \leq 0,01$, в I гр. $-4,5 \pm 0,1$ ммоль/л. $p \leq 0,01$ в сравнении с контрольной гр. $-5,5 \pm 0,3$ ммоль/л. Индекс Fib-4 повышен в гр. III $-2,07 \pm 0,3$, во гр. II $-1,86 \pm 0,3$, в гр. I $-1,26 \pm 0,2$ по сравнению с группой контроля $-1,34 \pm 0,4$. В III гр. у пациентов с ИМТ >40 кг/м² наблюдались выраженные нарушения липидного обмена и функционального состояния печени по сравнению с пациентами I, II группами и контролем.

Ключевые слова: инфекция COVID-19, ожирение, индекс массы тела (ИМТ), синдром цитоллиза, тест FIB-4, липидный спектр

Introducere

Pandemia COVID-19, una dintre cele mai mortale pandemii, care a afectat omenirea în ultimul secol, a dus la dezvoltarea unor niveluri ridicate de morbiditate, invaliditate și mortalitate, precum și la costuri socio-economice. Obezitatea, comorbiditățile metabolice și patologia cardiovasculară au exacerbat severitatea evoluției infecției în rândul pacienților spitalizați cu COVID-19 [1].

Persoanele cu exces ponderal au fost de două ori mai predispuse decât cele cu greutate normală să dezvolte COVID-19 și complicații; potrivit unei echipe de oameni de știință, progresia în severitatea infecției a fost mai mare la persoanele obeze și la vârstnici. Obezitatea prezintă o problemă majoră de sănătate publică din cauza efectelor secundare, a morbidității și mortalității [2].

Obezitatea este o inflamație neinfecțioasă lentă, în care țesutul adipos hipertrofiat începe să secrete un fenotip proinflamator de citokine - Tumor necrosis factor- α (TNF α), Interleicin-1 (IL-1) Interleicin-6 (IL-6) Interleicin-10 (IL-10), factor de creștere transformant- β (TGF- β), adipokine (leptină, rezistină, adiponectină), (MCP-1) chemoattractante al monocitelor protein-1, CXCL5 (CXC chemokine ligand 5), proteine hemostatice (inhibitor-1 al activatorului de plasminogen; PAI-1), proteine care afectează reglarea tensiunii arteriale (angiotensinogen) și molecule angiogene, factor de creștere endotelială vasculară (VEGF) [3]. Pe fondul obezității se dezvoltă hipoxia, hipoxemia, stresul oxidativ, stimulând suplimentar secreția de proteine inflamatorii și de radicali reactivi ai oxigenului (AOR), cu afectarea funcției mitocondriale și a structurii ADN [4].

Datele publicate anterior au identificat că persoanele cu exces ponderal au anomalii metabolice semnificative și prezintă un risc mai mare de COVID-19 sever în comparație cu pacienții fără obezitate [5]. De menționat faptul că COVID-19, pe lângă afectarea pulmonară, provoacă și manifestări extrapulmonare, inclusiv afectarea hepatobiliară. Disfuncția hepatică a fost constatată cu o frecvență între 14 și 53% în cazurile severe de COVID-19 și a

fost adesea asociată cu un final clinic nefavorabil. Histopatologic a fost detectată distrofia grasă a hepatocitelor - steatoză microvesiculară, activitate lobulară și portală moderată [6].

Scopul lucrării

Detectarea modificărilor metabolice hepatice la persoanele cu exces ponderal studiate în funcție de IMC, pentru a evidenția modificările spectrului lipidic (colesterol, trigliceride) și ale stării funcționale hepatice prin studierea sindromului de citoliză (ALT,AST) și a testului FIB-4 în Covid-19.

Material și metode

Studiul nostru prezintă o serie retrospectivă de cazuri ale 44 pacienți cu COVID-19 confirmat, spitalizați în IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova. Pacienții au fost spitalizați în perioada între martie 2020 și februarie 2022.

Gradul de obezitate a fost determinat prin valoarea indicelui de masă corporală (IMC) - raportul dintre greutatea corporală în kilograme și pătratul înălțimii în metri (kg/m²).

Au fost examinați 44 de pacienți: bărbați 27 (61,62%), femei 17 (38,8%). Vârsta medie a fost de $55,16 \pm 4,5$ ani. Pacienții au fost împărțiți în 4 grupuri: grupul I (n=9) au fost pacienți cu indicele de masă corporală (IMC)=30-34,9, kg/m², vârsta $56,9 \pm 4,2$ ani, grupul II (n=8) - IMC = 35-39,9, kg/m² vârsta $55,9 \pm 3,6$ ani, grupul III (n=10) pacienți cu IMC >40 kg/m², vârsta $55,9 \pm 3,7$ ani, grupul IV, grupul de comparație (GC) a inclus pacienți (n=17) infectați cu COVID-19, normoponderali, vârsta $56,83 \pm 4,3$ ani.

La pacienți au fost studiați parametrii de laborator ai sindromului de citoliză - alaninaminotransferaza (ALAT), valori normale de referință (VNR) 0-45u/l și aspartataminotransferaza (AST) cu VNR 0-35u/l, determinați prin spectrofotometrie (metodă enzimatică colorimetrică). Metabolismul lipidic a fost examinat prin determinarea valorilor colesterolului total cu VNR 0-5,2 mmol/l și a trigliceridelor cu VNR 0-2,3 mmol/l prin metoda enzimatică. Numărul trombocitelor din sânge a fost determinat prin metoda fluocitometrică cu VNR 150-400·10³/ul și gradul de fibroză a țesutului hepatic prin determinarea indicelui FIB-4. Diagnosticul de COVID-19 a fost evaluat pe baza simptomatologiei clinice și a rezultatului reacției PCR de transcripție inversă (RT-PCR) și a tomografiei computerizate a plămânilor, în conformitate cu protocolul aprobat. [7]

La pacienții cu ficat steatozic, conform literaturii de specialitate, valoarea indicelui FIB-4 mai mică de 1,3 poate exclude, cu o probabilitate de 90-95%, o fibroză severă. [8]

Rezultate

Rezultatele studiului nostru prezintă interes deoarece s-a constatat o creștere a nivelului ALAT și ASAT în toate grupele studiate, fiind maximal crescute la pacienții din grupa III, cu gradul maxim de obezitate. Nivelul ALAT a fost identificat mai mare la pacienții din grupul III – $64,3 \pm 6,2$ u/l, $p \leq 0,05$, în gr. II – $48,3 \pm 3,2$ u/l, $p \leq 0,05$ și în gr. I – $44 \pm 4,2$ u/l, $p \geq 0,05$ comparativ cu grupa de control – $40,3 \pm 2,4$ u/l. Diferența: dintre III gr. vs I gr. $p \leq 0,05$ și III gr. vs II gr. $p \leq 0,05$, dintre I gr. vs II gr. $p \geq 0,05$. Valorile AST la pacienții din grupul III au fost maximal crescute $55,2 \pm 5,3$ u/l, $p \leq 0,01$, în gr. II – $48,2 \pm 4,4$ u/l, $p \leq 0,01$, în grupul I – $44,4 \pm 3,4$ u/l, $p \leq 0,05$ comparativ cu grupul de control – $34,8 \pm 1,4$ u/l. Nu există diferențe între grupuri $P \geq 0,05$. Dintre parametrii metabolismului lipidic, creșterea maximă a trigliceridelor a fost constatată la pacienții din gr. III – $1,92 \pm 0,33$ mmol/l, $p \leq 0,05$, în gr. II – $1,88 \pm 0,33$ mmol/l, $p \leq 0,05$, în gr. I – $1,68 \pm 0,2$ mmol/l $p \leq 0,05$, comparativ cu grupul de control – $1,0 \pm 0,23$ mmol/l. Diferența dintre toate grupele – $P \geq 0,05$.

De asemenea în grupul III a existat o tendință de scădere a nivelului colesterolului seric, $3,9 \pm 0,2$ mmol/l, $p \leq 0,001$, în grupul II – $4,2 \pm 0,2$ mmol/l, $p \leq 0,01$ în gr. I – $4,5 \pm 0,1$ mmol/l, $p \leq 0,01$, versus lotul de control – $5,5 \pm 0,3$ mmol/l. Diferența: dintre grupele – II gr. vs III gr. $p \geq 0,05$ și I gr. vs II gr. $p \geq 0,05$, și dintre I gr. vs III gr. $p \leq 0,01$. Valorile colesterolului au avut tendința de a scădea în funcție de creșterea IMC. Trombocite în gr. III – $183 \pm 30 \cdot 10^3$ /ul, $p \leq 0,001$, în gr. II – $199 \pm 16 \cdot 10^3$ /ul, $p \leq 0,001$, în gr. I – $282 \pm 32 \cdot 10^3$ /ul, $p \leq 0,05$ și în LC-IV gr. – $238,7 \pm 40 \cdot 10^3$ /ul. Diferența: dintre grupele – I gr. vs. II gr. și III gr. vs. I gr. $p \leq 0,05$, și dintre III gr. vs II gr. $p \geq 0,05$. Valorile indicelui Fib-4 au fost: în gr. I – $1,26 \pm 0,2$, $p \geq 0,05$, gr. II – $1,86 \pm 0,3$, $p \geq 0,05$ gr. III – $2,07 \pm 0,2$, $p \leq 0,01$, compativ cu grupul de control – $1,34 \pm 0,1$. Diferența dintre grupele – I gr. vs. III gr. vs. $p \leq 0,05$, și dintre II gr. vs I gr. $p \geq 0,05$ și III gr. vs II gr. $p \geq 0,05$.

Discuții

Rezultatele noastre sunt în concordanță cu constatările mai multor autori, care au identificat în studiile lor impactul comorbidității în rândul vârstnicilor și al pacienților cu boli concomitente, inclusiv supraponderalitate, boli cardiovasculare, diabet zaharat și hipertensiune arterială asupra evoluției COVID-19.

Obezitatea a jucat un rol important în patogeniza COVID-19, deoarece conduce la un răspuns imunitar eficient redus și predispune la dezvoltarea inflamației în infecțiile virale [9]. Inflamația provoacă schimbări pronunțate în metabolismul lipidic și activarea nu numai a factorilor proinflamatori, ci și

a factorilor de coagulare, provocând disfuncție endotelială, agregare plachetară și formarea trombilor, determinând astfel dezvoltarea unei evoluții severe a COVID-19 [10]. În numeroase studii a fost demonstrat că dislipidemia prezintă un factor de risc pentru forme clinice severe în cazul COVID-19 [11]. COVID-19 în celulele organismului inhibă expresia enzimelor care au un efect puternic antiviral și participă la metabolismul CS prin inhibarea sintezei acestuia [12]. Studii recente au indicat existența tendinței scăderii nivelului CS sub nivelul normal la pacienții cu forme ușoare, moderate și severe de COVID-19, care s-a menținut până la recuperarea completă a pacienților [13,14]. La o replicare intensă a virusului pe fondul unui proces inflamator acut, a fost evidențiată scăderea CS intracelular și creșterea nivelului de trigliceride și de acizi grași polinesaturați neesterificați, care se corelează cu severitatea evoluției bolii COVID-19 [14].

Colesterolul din membrana celulară participă la intrarea virusului SARS-CoV-2 în celulă prin intermediul pluteilor lipidice în prezența proteinei ACE2. Colesterolul, sub forma lipoproteinelor plasmatică modificate și a lipidelor membranare, poate altera funcția metabolică a ficatului în ficat gras non alcoolic – (NAFLD), cu dezvoltarea și progresia inflamației în parenchim [14].

Într-un studiu s-a demonstrat că în obezitate și în COVID-19 s-a înregistrat o creștere a nivelului de ALAT, ASAT [15]. Sunt perturbate profilul imunologic, metabolismul proteinelor și al lipidelor: nivelul colesterolului (CS) total și al fracțiunilor sale este redus, nivelul trigliceridelor din ser este crescut, acestea fiind identificate ca factori de predicție a evoluției severe în COVID-19 [16]. Prin analiza multivariată, boala hepatică în COVID-19, ajustată pentru vârstă și IMC, a fost asociată cu creștere statistic semnificativă a mortalității [15]. De asemenea, a fost demonstrată o corelație pozitivă între IMC, hipocolesterolemie, și morbiditatea și mortalitatea în COVID-19 [17]. Pacienții cu COVID-19 cu o evoluție clinică severă s-au dovedit a avea IMC ridicat, circumferința taliei, niveluri TG și indice de aterogenitate [18]. Dislipidemia, o tulburare a metabolismului lipidic, apare la 78% dintre pacienții obezi, iar aceștia prezintă anomalii metabolice semnificative și au un risc mai mare de COVID-19 sever în comparație cu pacienții fără obezitate [5].

Persoanele cu exces ponderal din cauza afectării metabolice a ficatului, unde bolii ficatului gras asociat metabolic (MAFLD) îi revine de la 14,8% până la 53%, prezintă un risc mai mare de manifestări severe COVID-19, cu un risc crescut de spitalizare în secția de terapie intensivă. Nivelurile ridicate ale parametrilor biochimici hepatici au fost asociate cu rezultate clinice nefavorabile [19]. Această prevalență ridicată

a disfuncției hepatice la pacienții cu COVID-19 poate fi legată de faptul că interacțiunea virusului prin intermediul receptorilor ACE2 exprimați pe celulele hepatice poate induce un răspuns inflamator citopatic sistemic, cu leziuni imune și cu dezvoltarea de microtrombi în parenchim [20].

În procesele inflamatorii pronunțate cauzate de COVID-19 crește activitatea lipazei sensibile la hormoni și procesele de lipoliză a țesutului adipos, sunt eliberați acizi grași liberi (AGL), care sunt transformați în trigliceride (TG) în procesul de oxidare în mitocondriile hepatocitelor [21]. La furtuna inflamatorie se intensifică procesele de oxidare a TG și crește încărcătura de AGL, ceea ce favorizează dezvoltarea distrofiei grase a ficatului. Perturbarea reglării sintezei de CS de către hepatocite duce la hipocolesterolemie și hipertrigliceridemie. Creșterea nivelului de TG datorită lipolizei crescute în țesutul adipos duce la o creștere a reziduurilor AGL, la creșterea lipogenezei și la sinteza trigliceridelor în ficat, modificări observate mai frecvent la pacienții cu COVID-19 spitalizați în stare critică [22]. S-a dovedit că la o creștere a nivelului de TG cu 1 mmol/l, șansa de a avea COVID-19 sever crește cu 0,6% [18].

Indicele de fibroză-4 (FIB-4), una dintre metodele rapid disponibile și neinvazive utilizate pentru a calcula gradul de fibroză hepatică la pacienții obezi, a fost un factor de predicție a rezultatelor clinice nefavorabile în cazul COVID-19 [8]. Lipidele sunt biomoleculele fundamentale ale organismului. COVID-19, prin acțiunea citokinelor și a mediatorilor inflamatori, a determinat dezvoltarea unui set complex de răspunsuri imune în organism, perturbând semnificativ metabolismul lipidelor (colesterol, trigliceride), lăsând în urmă consecințe pronunțate în metabolismul întregului organism [23].

Concluzii

1. Toți pacienții studiați au prezentat niveluri crescute ale parametrilor biochimici ai alaninaminotransferazei și aspartataminopeptidazei, trigliceride și indicelui FIB-4, în funcție de gradul de obezitate.

2. Nivelurile indicatorilor metabolismului lipidic – trigliceride, au crescut odată cu creșterea indicelui de masă corporală, în timp ce nivelul colesterolului, dimpotrivă, a avut tendința de a scădea.

Declarație de conflict de interese

Autorii nu au nici un conflict de interese, niciun interes financiar în materialele sau metodele prezentate.

Bibliografie

- GAO, F., ZHENG, K.I., WANG, X.B., et al. Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients. In: *Gastroenterol. Hepatol.* 2021, nr. 36 (1), pp. 204–207. ISBN: 10.1111/jgh.15112.
- MICHALAKIS, D., GOULIS, A. et al Obesity in the ageing man. In: *Metabolism.* 2013, nr. 62, pp. 1341–1349.
- DIVELLA, R., DE LUCA, I., ABBATE, E. et al Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipocytokines-induced chronic inflammation. In: *Cancer.* 2016, nr. 7(15), pp. 2346–2359.
- ELLULU, I., PATIMAH, H., KHAZA'AI, A. et al Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. In: *Arch. Med. Sci.* 2017, nr. 13(4), pp. 851–863
- GAO, F., ZHENG, K., WANG, X/B. et al. Obesity is a risk factor for greater COVID-19 severity. In: *Diabetes Care* 2020, nr. 43, e72–e74
- CAI, Q., HUANG, D., YU, H. et al. Characteristics of liver tests in COVID-19 patients. In: *J. Hepatol.* 2020.
- CUROCICHIN, G.H., ȘALARU, V., GÎȚU, L. Protocolul clinic standardizat pentru medicii de familie. Infecția cu coronavirus de tip nou COVID-19. Pentru aplicare în cazul desfășurării Scenariului 3 din Planul de pregătire și răspuns, la infecția cu coronavirus de tip nou COVID-19. Chișinău, 2020; 6 p.
- Mc PHERSON, S., STEWART, S.F., HENDERSON, E., BURT, A.D. Simple noninvasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. In: *Gut.* 2010, nr. 59, pp. 1265–1269
- LIGHTER, J., PHILLIPS, M., HOCHMAN, S. et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. In: *Clin. Infect. Dis.* 2020, nr. 71(15), pp. 896–7.
- MASANA, L., CORREIG, E., IBARRETXE, D., et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. In: *Scientific Reports.* 2021, nr. 11(7217), pp. 1–9.
- XIAO, J., LI, W., ZHENG, X., QI, L. et al. Targeting 7-Dehydrocholesterol Reductase Integrates Cholesterol Metabolism and Irf3 Activation to Eliminate Infection. In: *Immunity.* 2020, nr. 52(1), pp. 109–122
- HILSER, J.R., HAN, Y., BISWAS, S. et al. Association of Serum Hdl-Cholesterol and Apolipoprotein A1 Levels With Risk of Severe Sars-CoV-2 Infection. In: *J. Lipid. Res.* 2021, nr. 62.
- REZAEI, A., NESHAT, S., HESHMAT-GHAHDARIJANI, K. Alterations of Lipid Profile in Covid-19: A Narrative Review. In: *Curr. Probl. Cardiol.* 2022, nr. 47(3)
- VAN ROOYEN, D., LARTER, Z., HAIGH, W., et al. Hepatic free cholesterol accumulates in obese, diabetic mice and causes nonalcoholic steatohepatitis. In: *Gastroenterology.* 2011, nr. 141(4), pp. 1393–1403
- DAVIDOV-DEREVYNKO, Y., BEN YAKOV, G., WIEDER, A. et al. The liver in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021, nr. 33(15), e313–e319
- SUDHAKAR S., WINFRED G., MEIYAZHAGAN et al. Mechanisms contributing to adverse outcomes of COVID-19 in obesity. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2022 Apr;477(4):1155–1193. ISBN: 10.1007/s11010-022-04356-w

17. SARMADI, M., AHMADI-SOLEIMANI, M. et al. COVID-19, body mass index and cholesterol: an ecological study using global data. In: *Public Health* 2021, nr. 21(1)
18. KARASEVA, A., EVDOKIMOVA, N. et al. Associations of changes in lipid metabolism parameters and the severity of COVID-19 infection in Novosibirsk residents. In: *Russian Journal of Cardiology*. 2022, nr. 27(9).
19. TIGNANELLI, C., BRAMANTE, C., DUTTA, N. et al. Metabolic surgery may protect against admission for COVID-19 in persons with nonalcoholic fatty liver disease. In: *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2021, nr. 17(10), pp. 1780–1786
20. CHAI, X., HU, L., ZHANG, Y., HAN, W., LU, Z., KE, A. et al Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. In: bioRxiv 2020, 13. p. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>
21. YKI-JARVINEN, H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. In: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014, nr. 2(11), pp. 901-910.
22. BARKER, G., LEEUWENBURGH, C., BRUSKO, T. et al Lipid and Lipoprotein Dysregulation in Sepsis: Clinical and Mechanistic Insights into Chronic Critical Illness. In: *J. Clin. Med.* 2021, nr. 10(8): 1693.
23. KOČAR, E., REŽEN, T., ROZMAN, D. Cholesterol, Lipoproteins, and Covid-19: Basic Concepts and Clinical Applications. In: *Biochimica et biophysica acta. Molecular and cell biology of lipids.* 2021, nr. 1866(2):158849. doi:10.1016/j.bbailip.2020.158849

Tatiana Ghelimici, cercetător științific,
Laboratorul de Gastroenterologie,
tel.:069323554,
e-mail:glmtt14@gmail.com