


e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Comorbid diseases impact on Covid-19 infection

Agnė Matulevičiūtė¹, Simona Nikolaičiukaitė¹, Gerda Želvytė¹

¹*Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

Abstract

The first coronavirus outbreak began in Wuhan, China and has become so far the one of the biggest health systems problems. Patients with cardiovascular or respiratory diseases and other chronic conditions have increased risk of becoming infected with coronavirus. In addition, these people are more likely to develop life threatening complications such as systemic inflammatory response syndrome or multiple organ failure. It has been observed that chronic diseases may cause immune system dysfunction and abnormal cytokine production or altered expression of ACEII receptors in various organs. However, more detailed studies is needed to find out precise mechanisms leading to higher mortality of patients with underlying diseases. In order to manage coronavirus outbreak successfully it is essential to control the spread of coronavirus and follow all safety recommendations. Patients with comorbid conditions should be vaccinated first against the SARS-Cov-2 virus in order protect the most susceptible people.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, underlying diseases, comorbidity, comorbidities, asthma, COPD, cardiovascular diseases, HIV, AIDS.

Gretutinių ligų įtaka Covid- 19 infekcijai

Agnė Matulevičiūtė¹, Simona Nikolaičiukaitė¹, Gerda Želvytė¹

¹ Medicinos akademija, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Santrauka

Pirmasis koronaviruso infekcijos protrūkis prasidėjo Wuhane, Kinijoje ir iki šiol yra viena didžiausių sveikatos sistemos problemų. Pastebėta, jog pacientams, turintiems širdies ir kraujagyslių ar kvėpavimo sistemos ligų bei kitų lėtinių susirgimų yra didesnė rizika užsikrėsti koronavirusu. Be to, šiems žmonėms susirgus COVID-19 liga dažniau pasireiškia grėsmingos komplikacijos, tokios kaip sisteminis uždegiminis atsakas ar organų dauginis nepakankamumas. Nustatyta, jog lėtinių ligų turintiems pacientams gali sutrikti imuninis atsakas, normali citokinų produkcija bei pakisti AKFII receptorių ekspresija įvairiuose organuose. Vis dėl to reikia detalesnių tyrimų norint išsiaiškinti tikslesnius mechanizmus lemiančius didesnę šių ligonių mirtingumą. Siekiant geriausių rezultatų labai svarbu taikyti tinkamą koronaviruso plitimo kontrolę ir laikytis visų saugumo rekomendacijų, o norint apsaugoti labiausiai pažeidžiamas žmones nuo SARS-Cov-2 pirmiausiai reiktų skiepyti gretutinių ligų turinčiu pacientus.

Raktažodžiai: Koronavirusas, kovidinė liga, gretutinės ligos, astma, LOPL, kardiovaskulinės ligos, AIDS, ŽIV, cukrinis diabetas.

Greturinių ligų įtaka Covid- 19 infekcijai

Įvadas

Koronaviruso liga (COVID-19) - tai infekcinis susirgimas, kurį sukelia sunkus ūminis respiracinio sindromo koronavirusas 2 (SARS-CoV-2). Pirmą kartą šis virusas buvo identifikuotas 2019 metais Wuhan Kinijoje ir greitai išplito po daugelį pasaulio šalių [1]. Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, šiuo metu yra užregistruoti 102 milijonai atvejų daugiau negu du šimtai dvidešimt dvejose pasaulio šalyse. Manoma, kad COVID-19 liga jau nusinešė virš 2 milijonų žmonių gyvybių.[2].

COVID- 19 ligos atveju labiausiai pažeidžiami plaučiai, nes virusas į šeiminių ląsteles patenka per angiotenziną konvertuojančio fermento II (AKF2) receptorių, kurių daugiausiai turi II tipo alveoliocitai. Virusas gali paveikti visus organus, kurių ląstelės ekspresuoja šiuos receptorių – taip išsivysto dauginis organų pažeidimas [3]. Kinijoje atliktame tyrime pastebėta, kad pacientams, sergantiems koronaviruso liga, dažniausiai pasireiškia respiracinės sistemos simptomai: kosulys, skrepliavimasis, dusulys, skaudanti gerklė, dusulys. Taip pat ši liga gali sukelti karščiavimą, mialgiją ir galvos skausmus.[4] Hao Chu ir kitų mokslininkų tyrimas *in vitro* parodė, kad AKF2 receptorių yra plačiai ekspresuojamas burnos gleivinės epitelio ląstelių. Tai galėtų paaiškinti, kodėl COVID- 19 infekcija dažnai sukelia uoslės ir skonio sutrikimus [5; 6]

Vyresni negu 65 metų pacientai ypač vyriškos lyties bei turintys gretutinių ligų, tokių kaip hipertenzija, diabetas, jau esanti kvėpavimo takų infekcija, širdies ir kraujagyslių ligos bei vėžys

dažniau serga sunkiomis COVID-19 formoms, taip pat jiems yra didesnė komplikacijų rizika [7;8].

Širdies ir kraujagyslių ligos

Neseniai atliktame dideliame stebėjimo tyrime, kuriame buvo analizuojami duomenys, gauti iš 169 ligoninių, esančių trijuose žemynuose, pastebėta, kad pacientai, sergantys staziniu širdies nepakankamu, aritmija arba išemine širdies liga (IŠL) turi nuo dvejų iki trijų kartų didesnę mirties riziką hospitaliniu laikotarpiu palyginus su ligoniais, neturinčiais šių gretutinių patologijų [9]. Kinijos ligų kontrolės ir prevencijos centro pateiktoje ataskaitoje, kurioje išanalizuoti 72 314 atvejų, teigiama, kad bendras mirtingumas nuo COVID-19 siekia 2,3% , tačiau hipertenziją turintiems pacientams jis yra 6,0%, o kitomis širdies ir kraujagyslių ligomis sergantiems žmonėms išauga iki 10,5 %[10]. Anksčiau atliktuose epidemiologiniuose ir klinikiniuose tyrimuose įrodyta, kad pacientams, turintiems IŠL arba kitokią kardiovaskulinę patologiją, gripo bei kitų kvėpavimo sistemos virusų sukeltų infekcijų metu padidėja miokardo infarkto rizika. [11;12]. Ūminis koronarinis sindromas šių infekcijų metu gali išsivystyti dėl hipoksijos ir padidėjusios miokardo apkrovos. Be to, sisteminio uždegiminio atsako metu išsiskiria citokinai, galintys sukelti aterosklerozinių plokštelių nestabilumą arba plyšimą [13]. 2009 metais Kanadoje buvo atliktas tyrimas su pacientais, mirusiais nuo sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronaviruso (SARS-CoV). Mokslininkai pastebėjo, jog 35% tiriamųjų šio sukėlėjo genomo buvo rasta širdyje. Manoma, kad SARS - CoV virusas, ypač širdies ir kraujagyslių ligomis sergantiems pacientams, gali prisidėti prie tiesioginio miokardo pažeidimo ir taip sąlygoti kardiovaskulines komplikacijas bei miokardo disfunkciją [14]. Kadangi SARS-COV ir

SARS-CoV-2 virusų genomai sutampa 85% daroma prielaida, kad dabartinę pandemiją sukėlęs virusas veikia tuo pačiu mechanizmu [15]

Astma ir LOPL

Lėtinės obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai progresuojantis susirgimas, kuriam būdingas centrinių kvėpavimo takų ir periferinių bronchiolių uždegimas, sąlygojantis sutrikusį kvėpavimo takų praeinamumą ir dujų apykaitą [16] 2020 metais publikuotoje sisteminėje literatūros apžvalgoje ir meta analizėje buvo apžvelgta 10 mokslinių straipsnių, kuriuose nagrinėjama sąsaja tarp LOPL (lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) ir COVID-19 infekcijos. Pastebėta, jog LOPL yra susijęs su beveik keturis kartus didesne sunkios Kovido ligos išsivystymo rizika. Dviejuose moksliniuose darbuose nustatytas ryšys tarp didesnio mirtingumo ir LOPL. Publikacijose nurodoma, jog viename tyrime mirė 6 iš 10 (60%) pacientų, sergančių LOPL, o kitame 80 iš 233 (34,3%) ligonių, turėjusių šią gretutinę patologiją. Apskaičiuota, jog galimybių santykis tarp lėtinės uždegiminės plaučių ligos ir mirties siekė 1,93 (95% PI: 0.59-7.43). Taip pat meta analizėje pastebėta, kad egzistuojantis LOPL yra reikšmingai susijęs su didesniu mechaninės ventilacijos ir gydymo intensyvios terapijos skyriuje (ITS) poreikiu. Be to pacientai, sergantys šia gretutine liga, gali gauti netinkamą arba uždelstą medicininę pagalbą, nes ne visada yra lengva atskirti klinišnius COVID - 19 infekcijos simptomus ir ūminį lėtinės ligos paūmėjimą [17]. Kituose panašaus pobūdžio tyrimuose taip pat nustatytas ryšys tarp LOPL ir sunkesnės Koronaviruso ligos bei didesnio gydymo poreikio ITS. Vis dėl to iki šiol nėra žinomi konkretūs mechanizmai, galintys tai paaiškinti ir reiktų detalesnių tyrimų [18;19;20].

Astma yra gana dažna plaučių liga, kuria Amerikoje serga apie 8-9% gyventojų [21]. Jau daugelį metų yra žinoma, jog pacientai su šia patologija turi didesnę polinkį sirgti virusinėmis infekcijomis. Pastebėta, kad jiems sulėtėja įgimtas imuninis atsakas į virusinę infekciją ir sutrinka Interferono Lambda (IFN-λ) sekrecija, todėl šia liga sergantiems žmonėms dažniau vystytūsi komplikacijos [22]. Virusinės infekcijos yra viena iš dažniausių astmos paūmėjimo priežasčių, tačiau ne visi virusai pacientus veikia vienodai. Visgi nustatyta, jog COVID – 19 liga neturi ryšio nei su Astma, nei su kitomis alerginėmis ligomis kaip maisto alergija, atopinis dermatitas ar alerginis rinitas. Vango ir kitų mokslininkų atliktoje meta analizėje nepastebėta, jos pacientams, turintiems šį gretutinį susirgimą, Koronaviruso infekcijos metu prailgėtų stacionarizacijos trukmė, pasireikštų sunkesnės ligos formos ar išaugtų mirtingumas. [23]. Vis dėl to, esant Astmos paūmėjimui pacientams gali prireikti dažniau apsilankyti sveikatos priežiūros centruose, o šiuose įstaigose yra didesnė rizika užsikrėsti SARS-CoV-2 virusu, todėl labai svarbu laikytis visų rekomendacijų: dėvėti respiratorius ar kaukes, dažnai dezinfekuoti ir plauti rankas, laikytis saugaus atstumo ir taip sumažinti hospitalizacijos riziką. [24]

Cukrinis diabetas

Cukrinio diabeto (CD) paplitimas tarp Kovido liga sergančių pacientų Amerikoje yra 10% , o Kinijoje siekia iki 8,2%. Ejasas su kitais mokslininkais atliktoje meta analizėje pastebėjo, kad CD padidina riziką susirgti sunkesne Covid 19 ligos forma. Taip pat šiems pacientams dažniau išsivysto ūmus respiracinis distreso sindromas (ŪRDS) ir prireikia dirbtinės invazinės mechaninės ventilacijos bei gydymo ITS [25].

Panašūs rezultatai pastebėti ir kitose mokslinėse publikacijose [26;27]. Manoma, kad yra keli patofiziologiniai mechanizmai, galintys paaiškinti ryšį tarp šios gretutinės patologijos ir Covid 19 ligos. Visų pirma pacientams su nekontroliuojamu CD sutrinka įgimtas imunitetas. Hiperglikemija aktyvuoja kinazę C, kuri inhibuoja neutrofilų migraciją, fagocitozę ir taip sumažėja mikrobu šalinimas iš organizmo [28] Kitame tyrime pastebėta, jog žmonėms, užsikrėtusiems SARS-CoV-2 virusu ir sergantiems CD yra būdingas perdėtas uždegiminis imuninis atsakas į infekciją. Ištyrus kraują nustatyta, jog šiems ligoniams buvo žymiai didesnė interleukino-6 (IL-6), C-reaktyvaus baltymo ir feritino koncentracija serume palyginus su pacientais, kurie taip pat serga COVID-19 liga, tačiau neturi diabeto. Tai rodo, kad CD sergantys žmonės yra labiau linkę į citokinų hiperprodukciją, kuri vėliau gali sukelti šoką, ŪRDS ir ūmų būklės pablogėjimą [29]. Tyrime su pelėmis pastebėta, jog graužikams, sergantiems CD padidėja AKF2 receptorių ekspresija plaučiuose, inkstuose, širdyje ir kasoje. Teigiama, jog insulinas mažina, o kiti hipoglikeminiai vaistai, tokie kaip GLP-1 agonistai (Liraglutidas) ir Tiazolidinedionai (Pioglitazonas) didina šių receptorių išraišką [30]. Rao su kitais mokslininkais taip pat nustatė ryšį tarp CD intensyvesnės AKF2 receptorių ekspresijos plaučiuose [31]. Tai galbūt galėtų paaiškinti, kodėl mirtingumas pacientų, turinčių šią endokrininę ligą, išauga iki 7,3 % [10].

Vėžiniai susirgimai

Liang su kitais mokslininkais atliktame epidemiologiniame tyrime pastebėjo, jog pacientai, sergantys vėžiu, užsikrėtę SARS-CoV-2 virusu turi didesnę riziką numirti, jiems dažniau

prireikia gydymo ITS ir invazinės dirbtinės plaučių ventiliacijos [32]. Piktybinių ligų turintiems pacientams dėl gydymo antineoplastiniais vaistais, palaikomajam gydymui vartojamų steroidų ar natūralios ligos eigos gali susilpnėti imuninė sistema. Šiems ligoniams dažnai stebima limfopenija, sutrinka specifinis imuninis atsakas ir dėl šios priežasties gali susidaryti palanki aplinka SARS-CoV-2 virusui replikuotis ir sukelti infekciją [33]. Siekiant išsiaiškinti, kokią įtaką pacientams gydomiems chemoterapija daro koronavirusas, 2020 metais Jungtinėje Karalystėje (JK) buvo atliktas platus stebėjimo tyrimas nacionaliniu mastu. Tyrimui surinkti duomenys iš 55 vėžio centrų, atrinkti 800 piktybine liga sergančių pacientų, kuriems buvo teigiamas Kovido viruso PGR pasėlis iš nosies arba gerklės. Nustatyta, kad šių ligonių mirtingumas nuo COVID-19 infekcijos daugiausia priklausė nuo amžiaus, lyties ir gretutinių ligų. Vis dėl to nerasta įrodymų, jog vėžiu sergantiems pacientams, gydomiems citotoksine chemoterapija arba radioterapija, imunoterapija, hormonų terapija ir taikinių terapija, yra didesnė mirtingumo nuo COVID-19 ligos rizika, palyginti su tais, kuriems šios gydymo priemonės netaikomos [34]. Vangas su kitais mokslininkais teigia, jog labai svarbu užtikrinti, kad piktybinių ligų turintys pacientai gautų tinkamą sveikatos priežiūrą ir pagalbą pandemijos metu net ir stipriai infekcijos paveiktose vietose, kur yra didelis medicinos personalo ir kitų išteklių trūkumas. Kitu atveju dėl pavėluotų, neprieinamų tyrimų ar gydymo nutraukimo iškyla didelis komplikacijų pavojus sergantiems pažengusia vėžio liga. [35]

ŽIV ir AIDS

Dėl sutrikusio humoralinio ir ląstelinio imuninio atsako ŽIV užsikrėtusiems žmonėms, nevartojantiems antiretrovirusinių vaistų ar turintiems mažą CD4 ląstelių skaičių, vėlesnėse ligos stadijose padidėja oportunistinių infekcijų ir su AIDS susijusių komplikacijų rizika [36]. Nustatyta, jog antiretrovirusinė terapija (ART) prailgina šių pacientų gyvenimo trukmę. Amerikoje, iš 1,2 mln. ŽIV užsikrėtusių žmonių virš 50% yra vyresni negu 50 metų. Pastebėta, kad šiuo virusu infekuoti asmenys turi didesnę lėtinių ligų išsivystymo riziką (tokių kaip diabetas, LOPL, hipertenzija bei kitos širdies ir kraujagyslių ligos). Manoma, jog tai sąlygoja senėjimo procesas ir imunodeficito viruso arba antiretrovirusinės terapijos sukeltas lėtinis uždegimas. Dauguma tyrimų rodo, kad ŽIV užsikrėtę asmenys gali būti labiau pažeidžiami COVID -19 infekcijos ne dėl pačio viruso, tačiau turimų gretutinių ligų arba vyresnio amžiaus[37]. Deja, dar trūksta didelių stebėjimo tyrimų, kuriuose būtų tiksliai išanalizuotas ŽIV poveikis dabar siaučiančiai koronaviruso infekcijai. Sentongo ir kitų mokslinių išankstinės sisteminės literatūros apžvalgos ir metaanalizės išvadose teigiama, jog ŽIV paplitimas tarp COVID-19 pacientų pasirodė didesnis nei bendroje populiacijoje. Šių pacientų mirtingumas siekė 14,1% (95% PI: 5,78% - 30,50%), tačiau rodikliai įvairiose šalyse labai skyrėsi. Iš to galime daryti prielaidą, jog ŽIV užsikrėtę pacientai yra labiau imlūs koronaviruso infekcijai [38]. Vis dėl to yra tyrimų rodančių priešingai. Karmen – Tuohy su kitais mokslininkais palygino dvi pacientų grupes, kurioms PGR metodu buvo nustatytas teigiamas SARS-CoV-2 virusas. Vieną grupę sudarė žmonės užsikrėtę ŽIV, o kitoje buvo atrinkti ligoniai,

neturintys šio gretutinio susirgimo, tačiau nesiskiriantys pagal amžių, lytį, rasę, tabako vartojimą ar ligos KITUS istorijos duomenis. Tyrime pastebėta, kad ŽIV koinfekcija neturėjo reikšmingos įtakos Kovido ligos eigai ir išėjimams [39]. 2003 ir 2015 metais atlikti moksliniai darbai su SARS- CoV ir artimųjų rytų respiracinio sindromo koronavirusu (ARRS- CoV) parodė, JOG šiuo imunodeficito virusu užsikrėtusiems pacientams gali būti mažesnė infekcijos rizika dėl koronaviruso replikacijos slopinimo antiretrovirusinės terapijos(ART) taikymo [40]. Vis dėl to Vizcara su kitais tyrėjais pastebėjo, kad pacientai, užsikėtę ŽIV ir vartojantys proteazių inhibitorius, nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius(NNRTI) ir nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NRTI) neturėtų būti laikomais mažesnės rizikos ar apsaugoti nuo SARS-CoV-2 infekcijos[41]. Nors dar kyla ginčų dėl antiretrovirusinės terapijos vaistų vaidmens kovojant su Covid- 19 infekcija, pirmieji klinikinių atsitiktinių imčių tyrimai su Ritonaviru ir Lopinaviru neparodė efektyvumo gydant ligonius, sergančius koronaviruso liga [42]

Išvados

SARS-CoV-2 infekcija yra pavojinga pacientams, turintiems gretutinių ligų. Norint apsaugoti šiuos ligonius būtina taikyti griežtą koronaviruso plitimo kontrolę ir kartu gerinti medicininių paslaugų prieinamumą. Siekiant geriausių rezultatų verta išnaudoti nuotolinės medicinos(telemedicinos) galimybes [43]. Vakcinavimas nuo gripo padeda ne tik apsaugoti nuo šios infekcijos, tačiau kartu palengvina diferencijavimą tarp gripo ir COVID-19 ligos. Kadangi jau yra sukurta vakcina nuo SARS-CoV-2 viruso labai svarbu pirmaisiai skiepyti gretutinių ligų turinčius pacientus [44]

Literatūra

1. Lu H, Stratton C, Tang Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(4):401-402.
2. Weekly epidemiological update - 2 February 2021 [Internet]. Who.int. 2021 [cited 7 February 2021]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---2-february-2021>
3. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical Care*. 2020;24(1).
4. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, Ko WC, Hsueh PR. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Jun;53(3):404-412. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32173241; PMCID: PMC7128959.
5. Xu H, Zhong L, Deng J et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020 Feb 24;12(1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x. PMID: 32094336; PMCID: PMC7039956.
6. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Aug;277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32253535; PMCID: PMC7134551.
7. Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H et al. An overview of COVID-19. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*. 2020;21(5):343-360
8. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):110-118.
9. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):e102. doi: 10.1056/NEJMoa2007621
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
11. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol*. 2016 Jun 1;1(3):274-81. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0433. PMID: 27438105; PMCID: PMC5158013.
12. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J*. 2007 May;28(10):1205-10. doi: 10.1093/eurheartj/ehm035. Epub 2007 Apr 17. PMID: 17440221; PMCID: PMC7108465.
13. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811.
14. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, Butany J. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2

- expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009 Jul;39(7):618-25. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x. Epub 2009 May 6. PMID: 19453650; PMCID: PMC7163766.
15. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31978945; PMCID: PMC7092803.
 16. Sietta M, Turarto G, Masestrelli P et al. Cellular and Structural Bases of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2001;163(6):1304-1309.
 17. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology.* 2020;92(10):1915-1921.
 18. Alqahtani J, Oyelade T, Aldhahir A et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2020;15(5):e0233147.
 19. Sanchez-Ramirez D, Mackey D. Underlying respiratory diseases, specifically COPD, and smoking are associated with severe COVID-19 outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine.* 2020;171:106096.
 20. Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, Carnevale R, Menichelli D, Vicario T, Pignatelli P, Pastori D. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020 Oct;50(10):e13378. doi: 10.1111/eci.13378. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32860457; PMCID: PMC7435565
 21. Hou Y, Liu Y. Recent trends in current asthma prevalence among US adults, 2009-2018. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2020;8(8):2814-2816.
 22. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med.* 2006 Sep;12(9):1023-6. doi: 10.1038/nm1462. Epub 2006 Aug 13. PMID: 16906156.
 23. Wang Y, Chen J, Chen W, Liu L, Dong M, Ji J et al. Does Asthma Increase the Mortality of Patients with COVID-19?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Archives of Allergy and Immunology.* 2020;182(1):76-82.
 24. Shaker M, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh E et al. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2020;8(5):1477-1488.e5. doi: 10.1128/AAC.00819-20. PMID: 32366720; PMCID: PMC7318052.
 25. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi S, Bansal N, Singla V et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2020;14(4):535-545.
 26. Fadini G, Morieri M, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2020;43(6):867-869.
 27. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging.* 2020;12(7):6049-6057.

28. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci*. 2016 Feb;351(2):201-11. doi: 10.1016/j.amjms.2015.11.011. PMID: 26897277.
29. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, Qin R, Wang H, Shen Y, Du K, Zhao L, Fan H, Luo S, Hu D. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar 31:e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319. Epub ahead of print. PMID: 32233013; PMCID: PMC7228407.
30. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020 May 1;318(5):E736-E741. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228322; PMCID: PMC7191633.
31. Rao S, Lau A, So H. Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1416-1426.
32. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*. 2020;21(3):335-337.
33. Kuderer N, Choueiri T, Shah D et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10241):1907-1918.
34. Lee L, Cazier J, Angelis V, Arnold R, Bisht V, Campton N et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10241):1919-1926.
35. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *The Lancet Oncology*. 2020;21(4):e181.
36. Chang CC, Crane M, Zhou J et al. HIV and co-infections. *Immunol Rev*. 2013 Jul;254(1):114-42. doi: 10.1111/imr.12063. PMID: 23772618; PMCID: PMC3697435.
37. Shiao S, Krause KD, Valera P et al. The Burden of COVID-19 in People Living with HIV: A Syndemic Perspective. *AIDS Behav*. 2020 Aug;24(8):2244-2249. doi: 10.1007/s10461-020-02871-9. PMID: 32303925; PMCID: PMC7165075.
38. Sentongo SP, Heilbrunn E, Sentongo SA, Advani S, Chinchilli V, Nunez J et al. Prevalence of HIV in patients hospitalized for COVID-19 and associated outcomes: a systematic review and meta-analysis. 2020;
39. Karmen-Tuohy S, Carlucci P, Zervou F, Zacharioudakis I, Rebeck G, Klein E et al. Outcomes Among HIV-Positive Patients Hospitalized With COVID-19. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2020;85(1):6-10.
40. Xu Z, Zhang C, Wang FS. COVID-19 in people with HIV. *Lancet HIV*. 2020 Aug;7(8):e524-e526. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30163-6. Epub 2020 May 28. PMID: 32473658; PMCID: PMC7255755.
41. Vizcarra P, Pérez-Elías M, Quereda C, Moreno A, Vivancos M, Drona F et al. COVID-19 in HIV-Infected Individuals: Preliminary Results of a Prospective Cohort. *SSRN Electronic Journal*. 2020
42. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787-1799. doi:

10.1056/NEJMoa2001282. Epub 2020 Mar 18.
PMID: 32187464; PMCID: PMC7121492.

43. Al Rajeh A, Aldabayan Y, Aldhahir A et al. Global use, utility, and methods of tele-health in COPD: a health care provider survey. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019;14:1713-1719.

44. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, Abosalif KOA, Ahmed Z, Younas S. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020 Dec;13(12):1833-1839. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.014. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32788073; PMCID: PMC7402107.