

CZU 616.98:578.834.1+612.015.39

MODIFICĂRILE GLICEMIEI ȘI INDICILOR METABOLISMULUI LIPIDIC LA PACIENȚII CU COVID-19 | CHANGES IN GLUCOSE AND IN THE INDICES OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH COVID-19

Silvia Stratulat¹, Gabriela Șalaru¹, Zinaida Alexa²

¹Catedra de biochimie și biochimie clinică,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

²Spitalul Clinic Republica „Timofei Moșneaga”

Autor corespondent: silvia.stratulat@usmf.md

Abstract. The SARS-CoV-2 virus triggers the COVID-19 infection, which produces changes both local, characterized by pneumonia or acute respiratory distress syndrome (ARDS), and general, due to the cytokine storm, characterized by pronounced toxic-infectious syndrome, specific to severe forms. Researchers are continuously studying the respective pathology, thus, any changes in the laboratory indices are important for the development of early diagnosis strategies, the identification of a specific treatment to eradicate this virus and prevent and/or neutralize the immediate and lasting negative effects. The aim of the study was to evaluate the clinical features and changes in blood glucose, lipid metabolism indices in patients with COVID-19 depending on the association of diabetes and the evolution of the disease in order to optimize the behavior of the patient with COVID-19. A transversal observational research was conducted. The study was conducted on a representative sample of 1000 patients with COVID-19, divided into 2 groups depending on the association of diabetes and the evolution of the disease. The following were analyzed: anthropometric data (weight; waist, BMI), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), oxygen saturation. The application of biochemical and immunoenzymatic methods allowed the evaluation in serum of: glucose, glycated hemoglobin and indices of lipid metabolism (triglycerides, total cholesterol, HDL cholesterol and LDL cholesterol). In patients with COVID-19 and Diabetes compared to patients with non-diabetic COVID-19, the following is noted: significant increase in BMI; TAS. Regardless of the association of diabetes, there were significant differences in older age and decreased oxygen saturation in patients who died versus survivors. Blood glucose and HbA1C values are significantly increased in patients with COVID-19 and Diabetes compared to non-diabetic patients. They undergo significant fluctuations in dynamics: they decrease in diabetic and non-diabetic patients with COVID-19 who survived and continue to increase reaching maximum figures (on the 10th day of hospitalization) in patients who died in both groups. In patients with COVID-19 and Diabetes compared to non-diabetic COVID-19 patients who survived, the increase in triglyceride levels and the tendency to decrease total cholesterol, LDL-Col and HDL-Col are revealed in deceased COVID-19 patients compared to survivors. In conclusion: the abnormalities of the anthropometric indicators as well as those of the lipid and carbohydrate profile indicators increase the risk of developing a more serious form of the COVID-19 infection, especially among diabetic patients - the latter being more labile. By closely following the dynamics of these markers, we manage to anticipate the severity of the disease, the evolution and the prognosis of the patients. This aspect suggests the need for early diagnosis and represents an advantage in the therapeutic management of patients

Keywords: lipid metabolism, blood sugar, diabetes.

Rezumat. Virusul SARS-CoV-2 declanșează infecția COVID-19, care produce modificări atât locale, caracterizate prin pneumonii sau sindrom de distresă respiratorie acută (ARDS), cât și generale, datorită furtunii citokinice, caracterizate prin sindrom toxicoinfecțios pronunțat, specific formelor severe. Cercetătorii sunt în continuă studiere a patologiei respective, astfel, orice modificare a indicilor de laborator sunt importante pentru elaborarea strategiilor de diagnostic precoce, identificarea unui tratament specific eradicării acestui virus și prevenirii și/sau neutralizării efectelor negative imediate și de durată. Scopul studiului a fost evaluarea particularităților clinice și modificările glicemiei, indicilor metabolismului lipidic la pacienții cu COVID-19 în dependență de asocierea diabetului zaharat și evoluția bolii pentru optimizarea conduitei pacientului cu COVID-19. A fost realizată o cercetare observațională de tip transversal. Studiul a fost efectuat pe un eșantion reprezentativ 1000 pacienți cu COVID-19, divizați în 2 grupe în dependență de asocierea diabetului zaharat și evoluția bolii. Au fost analizate: datele antropometrice (greutatea; talia, IMC), nivelul tensiunii arteriale sistolice (TAS) și diastolice (TAD), saturația cu oxigen. Aplicarea metodelor biochimice și imunoenzimatice a permis evaluarea în ser a: glucozei, hemoglobinei glicate și indicilor metabolismului lipidic (trigliceridele, coles-

terolul total, HDL colesterolul și LDL colesterolul). La pacienții cu COVID-19 și DZ comparativ cu pacienții cu COVID-19 nediabetici se denotă: creșterea semnificativă a IMC; TAS. Indiferent de asocierea diabetului, la pacienții decedați față de supraviețuitori se atestă diferențe semnificative ale vârstei mai mari și micșorării saturației cu oxigen. Valorile glicemiei și a HbA1C sunt semnificativ majorate la pacienții cu COVID 19 și DZ comparativ cu pacienții nediabetici. Acestea suferă fluctuații semnificative în dinamică: se micșorează la pacienții diabetici și nediabetici cu COVID-19 care au supraviețuit și continuă să crească atingând cifre maxime (la a 10-a zi de internare) la pacienții care au decedat în ambele loturi. La pacienții cu COVID-19 și DZ comparativ cu pacienții cu COVID 19 nediabetici care au supraviețuit se relevă creșterea nivelului de trigliceride și tendința de micșorare a colesterolului total, LDL-Col și HDL- Col la pacienții cu COVID-19 decedați comparativ cu supraviețuitorii. În concluzie: abnormalitățile indicatorilor antropometrici precum și cei a indicatorilor profilului lipidic, glucidic amplifică riscul dezvoltării unei forme mai grave a infecției COVID-19 în special în rândul pacienților diabetici - cei din urma fiind mai labili. Urmărind în de aproape dinamica acestor markeri reușim să anticipăm gradul de severitate a bolii, evoluția și prognosticul pacienților. Acest aspect sugerează necesitatea diagnosticului timpuriu și reprezintă un avantaj în managementul terapeutic al pacienților.

Cuvinte cheie: metabolism lipidic, glicemie, diabet zaharat.

INTRODUCERE

Infecția COVID-19, declanșată de virusul SARS-CoV-2, provenit din China și care la începutul anului 2020 a căpătat o răspândire globală a avut ca urmare destabilizarea atât a domeniului medical, cât și a celui economic. Principala provocare a pandemiei a fost apariția constantă a variantelor noi de SARS-CoV-2 și acumularea acestor mutații. Analizele filogenetice au sugerat că un procent mare de mutații, majoritatea situate în proteina Spike, au evoluat independent și au determinat 5 variante de mutații: varianta Alpha, varianta Beta, varianta Gamma, varianta Delta și varianta Omicron. Acestea au avut un rol important în evoluția adaptativă a SARS-CoV-2. Proprietatea de a dezvolta diverse mutații precum și abilitatea de adaptare a SARS-CoV-2 au necesitat metode suplimentare de cercetare atât de laborator, cât și epidemiologice și clinice [1].

Un alt domeniu de interes a fost impactul infecției asupra pacienților cu diverse co-morbidități. În mai multe studii sau fost raportate rezultate că infecția COVID-19, asociată cu prezența diabetului zaharat, a hipertensiunii arteriale, obezității și a vârstei înaintate amplifică considerabil riscul de spitalizare și/sau deces a acestor pacienți [2]. Hipertensiunea arterială (HTA), diabetul zaharat (DZ) și boala coronariană (BIC) au fost asociate cu rate de mortalitate mult mai mari, ceea ce a determinat cercetătorii să concluzioneze că co-morbiditățile pot fi un factor important în mortalitatea pacienților cu COVID-19. Un eventual factor care amplifică riscul la pacienții diabetici și cu obezitate este răspunsul imun dobândit și înăscut anormal, care este caracterizat de o stare de inflamație cronică care conduce spre o alterare metabolică sistemică acută. Dovezile acumulate au arătat că mulți indici de laborator, atât a analizei generale a sângelui, cât și a celei biochimice, se modifică la pacienții cu COVID-19. Totodată

se menționează interrelațiile modificărilor indicilor metabolici cu severitatea bolii, dar și în unele cazuri acestea sunt asociate și cu prognosticul pacienților. Printre parametrii cu o asociere nefavorabilă a bolii cel mai frecvent sunt citați următorii: neutrofilia absolută, trombocitopenia, hipoalbuminemia, creșterea activității transaminazelor hepatice, creatininei, markerilor inflamatori nespecifici precum proteina C reactivă (CRP), interleukina 6 (IL-6) și dereglările ce țin de coagulare (D-Dimerii) [3].

Cercetătorii sunt în continuu studiu a patologiei respective, astfel, cunoștințele noi privind modificările indicilor de laborator, precum și a corelării lor cu prognosticul nefavorabil sunt extrem de importante pentru înțelegerea patogeniei bolii, elaborarea strategiilor de diagnostic precoce, de stratificare a pacienților conform prognosticului prezumtiv, precum și pentru monitorizarea eficienței tratamentului, prevenirii și/sau neutralizării efectelor negative imediate sau de durată. Ținând cont că diabetul zaharat (DZ), a fost raportat ca una din cele mai importante co-morbidități la pacienții infectați cu SARS-CoV-2, s-a considerat relevant de a determina modificările metabolismului glucidic și lipidic și toate relaționările dintre cele două afecțiuni.

SCOPUL LUCRĂRII

evaluarea particularităților clinice și modificările glicemiei, indicilor metabolismului lipidic la pacienții cu COVID -19 în dependență de asocierea diabetului zaharat și evoluția bolii pentru optimizarea conduitei pacientului cu COVID-19.

MATERIALE ȘI METODE

A fost realizată o cercetare observațională de tip transversal. Studiul a fost efectuat pe un eșanțon reprezentativ 1000 pacienți cu COVID-19, cu diagnosticul confirmat prin detecția ARN viral prin

Real-Time RT-PCR (reverse-transcription polymerase chain reaction). Cercetarea s-a realizat în baza fișelor de observație a pacienților spitalizați în IMSP Spitalul Clinic Republican (SCR) „Timofei Moșneaga” în perioada septembrie 2020 – mai 2021. Din fișele de observație ale pacienților au fost extrase datele antropometrice (greutatea; talia) în baza cărora a fost calculate indicii masei corporale (IMC). Acesta a fost determinat prin împărțirea greutatei corporale exprimată în kilograme la pătratul înălțimii, exprimat în metri. IMC a fost utilizat pentru definirea obezității și gradului de severitate al acesteia. Au fost completate datele despre parametrii vitali: pulsul, nivelul tensiunii arteriale sistolice (TAS) și diastolice (TAD), saturația cu oxigen. Hipertensiunea arterială a fost diagnosticată la cifrele tensiunii arteriale diastolice (TAD) > 90 mmHg și /sau tensiunea arterială sistolică (TAS) > 140 mmHg. Un interes aparte a fost consemnarea prezenței diabetului zaharat tip 2, în baza căruia pacienții au fost divizați în subloturi de studiu. Diagnosticul de DZ (primar depistat) a fost stabilit conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie în colaborare cu Asociația Europeană de Studiere a Diabetului Zaharat, 2019. Astfel, diagnostic de DZ a fost stabilit la pacienții cu hemoglobina glicată (HbA1c) $\geq 6,5\%$ sau glicemia a jeun ≥ 7 mmol/L, sau glicemia prostrandială sau în orice moment al zile $\geq 11,1$ mmol/L.

Analizele de laborator au fost efectuate la toți participanții din studiu în laboratorul biochimic al IMSP SCR „Timofei Moșneaga”. Aplicarea metodelor biochimice și imunoenzimatică a permis evaluarea în ser a unor indici ai metabolismului glucidic (glucoza, hemoglobina glicată) și lipidic (trigliceridele, colesterolul total, HDL colesterolul și LDL colesterolul).

Variabilele continue precum IMC, tensiunea arterială, nivelul constantelor biologice investigate (trigliceride, HDL-colesterol, glicemie, hemoglobina glicozilată,) au fost exprimate sub formă de medie \pm deviație standard, iar în cazul variabilelor discrete, categoricale precum sexul, prezența sau absența diabetului zaharat sau grupele de pacienți în dependență de rezultatul evoluției maladiei: deces sau supraviețuire – le-am expus sub formă de număr sau proporție. Pentru interpretarea statistică a datelor am utilizat programul SPSS versiunea 21 (Statistica Package for Social Science) pentru Windows XP, iar ca funcții statistice am folosit testul Chi-square, Kruskal-Wallis H, testul binomial, pentru datele neparametrice (factori de risc, grupe de pacienți).

Pentru testarea validității statistice a ipotezelor studiului am utilizat o valoare a pragului de semnificație statistică p mai mică de 0,05 (5%), iar intervalele de variație ale parametrilor studiați au respectat intervalele de încredere 95%.

REZULTATELE OBTINUTE ȘI DISCUȚII

Modificările indicilor clinici la pacienții cu COVID-19.

Studiul a inclus 1000 de pacienți cu COVID-19, cu vârsta cuprinsă între 40 până la 70 de ani. Din numărul total de pacienți 540 (54%) au fost femei și 460 de bărbați (46%). În dependență de asocierea diabetului zaharat tip 2 la pacienții cu COVID-19, lotul a fost divizat în 2 grupe:

- lotul I – pacienții cu COVID-19 și DZ tip 2 – 260 (26%);
- lotul II – pacienții cu COVID-19 fără diabet zaharat tip 2 – 740 (74%).

În dependență de rezultatul evoluției maladiei: deces sau supraviețuire, pacienții din lotul I și II au fost divizați în două subgrupe:

- Lotul IA – pacienții cu COVID-19 și DZ tip 2 supraviețuitori – 234 (23,4%)
- Lotul IB – pacienții cu COVID-19 și DZ tip 2 decedați – 26 (2,6%);
- Lotul IIA – pacienții cu COVID-19 fără diabet zaharat care au supraviețuit – 710 (71%);
- Lotul IIB – pacienții cu COVID-19 fără diabet zaharat decedați – 30 (3%).

Lotul pacienților cu COVID-19 și diabet zaharat (lotul I) a fost reprezentat de 118 femei și 142 bărbați. Vârsta medie a fost de $59,46 \pm 7,16$ ani pentru pacienții lotului I A și respectiv de $62,42 \pm 6,94$ ani pentru pacienții lotului I B. Lotul pacienților cu COVID-19 fără diabet zaharat (lotul II) a fost reprezentat de 422 femei și 318 bărbați. Vârsta medie a fost de $56,99 \pm 8,16$ ani pentru pacienții lotului II A și respectiv de $60,93 \pm 6,38$ ani pentru pacienții lotului II B. Menționăm că atât în lotul pacienților cu COVID-19 cu DZ, cât și în lotul pacienților cu COVID-19 fără DZ se constată diferențe semnificative ale vârstei la pacienții decedați față de supraviețuitori ($p < 0,05$; $p < 0,05$), ceea ce atestă că mortalitatea crește odată cu înaintarea în vârstă la pacienții cu COVID-19. Boala severă apare predominant la adulți cu vârstă înaintată sau cu co-morbidități medicale [5]. În lotul studiat observăm o creștere a mortalității odată cu înaintarea în vârstă. O analiză bazată pe date din China relevă că vârsta este un gradient puternic în determinarea riscului de deces. La fel, rata de spitalizare a crescut odată cu vârsta, cu o rată de 1% pentru cei 20-29 ani, de 4% pentru cei 50-59 de ani și 18% pentru > 80 de ani [66]. Vârsta mai înaintată este asociată și cu mortalitatea crescută. Au fost raportate din Italia rate de fatalitate a cazurilor de la 12,8 până la 20,2% în rândul celor cu vârsta cuprinsă între 70 și 79 de ani și, respectiv, ≥ 80 de ani [6].

Analiza indicilor antropometrici la pacienții cu COVID-19 cu DZ (lotul IA și IB) a relatat că 3,8% și respectiv 11,5% dintre aceștia au fost normoponde-

rali ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$); 16,6% și respectiv 15,3% din investigați au fost supraponderali ($24,9 \text{ kg/m}^2 < IMC < 30 \text{ kg/m}^2$); 49,1% și respectiv 50% - cu obezitate. La pacienții lotului IIA și IIB s-a constatat că 12,6% și respectiv 13,3% au fost normoponderali ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$); 22,6% și respectiv 6,6% - supraponderali ($24,9 \text{ kg/m}^2 < IMC < 30 \text{ kg/m}^2$); 31,8% și respectiv 43,3% - cu obezitate. Analiza indicilor antropometrici la pacienții cu COVID-19 a relatat că obezitatea de gradul I ($IMC = 30,0 \text{ kg/m}^2 - 34,9 \text{ kg/m}^2$) s-a estimat respectiv

în 24,1% din totalul de pacienți; obezitatea de gradul II ($IMC = 35,0 \text{ kg/m}^2 - 39,9 \text{ kg/m}^2$) - 10,2% din totalul de pacienți; valorile medii ale IMC, constituind: $30,75 \pm 5,49 \text{ kg/m}^2$. Totodată, remarcăm creșterea IMC la pacienții lotului IA față de lotul IIA, dar fără diferențe între lotul pacienților decedați cu COVID-19 cu DZ față de cei decedați fără DZ. Datele primite ne sugerează rolul obezității ca factor de risc în determinarea nivelului de complexitate a bolii.

Tabelul 1. Valorile IMC, TAS, TAD și saturației oxigenului în sânge la pacienții cu COVID-19 în dependență de prezența diabetului zaharat și de rezultatul evoluției maladiei: deces sau supraviețuire

Indicatori	Pacienții cu COVID-19 și DZ tip 2, n=260		Pacienții cu COVID-19 fără diabet zaharat, n=740	
	Lotul IA - pacienții cu COVID-19 și DZ tip 2 supraviețuitori, n= 234	Lotul IB - pacienții cu COVID-19 și DZ tip 2 decedați, n=26	Lotul IIA - pacienții cu COVID-19 fără diabet zaharat care au supraviețuit, n= 710	Lotul IIB - pacienții cu COVID-19 fără diabet zaharat, n= 30
Vârsta, ani	59,46 ± 7,16 (40-70)	62,42 ± 6,94 (43-70) #	56,99 ± 8,16 (40-70)	60,93 ± 6,38 (44-70) #
IMC kg/m ²	32,45 ± 5,18 (16,50-52,0)	32,35 ± 6,18 (23,67-48,30)	30,06 ± 5,37* (16,10-51,37)	32,74 ± 6,96 (21,20-44,0)
TAS mmHg	138 ± 19 (90-220)	138 ± 13 (105-180)	133 ± 17* (80-200)	130 ± 18* (95-172)
TAD mmHg	84 ± 10 (50-113)	83 ± 10 (60-110)	82 ± 11 (47-131)	82 ± 13 (60-110)
SpO ₂ %	93,46 ± 4,39 (72,97-99)	88,77 ± 8,95 ## (61-99)	93,89 ± 4,34 (63-99)	92,07 ± 5,38 # (70-99)

Notă: IMC-indicele de masă corporală, TAS-tensiunea arterială sistolică, TAD-tensiunea arterială diastolică, *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$, unde p-coeficientul semnificației diferenței indicilor pacienților cu COVID și DZ comparativ cu cei fără DZ IAvs IIA; IB vs IIB #- $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$, unde p-coeficientul semnificației diferenței indicilor pacienților cu COVID -19 în dependență de rezultatul evoluției maladiei: deces sau supraviețuire (IA vs IB; IIA vs IIB).

Valorile TAS au fost înregistrate în limitele 90-220 mmHg, cu media $138 \pm 19 \text{ mmHg}$ în lotul IA și în limitele 105-180 mmHg cu media de $138 \pm 13 \text{ mmHg}$ pentru lotul I B. Valorile TAD în lotul IA au fost înregistrate în limitele 50-113 mm Hg cu media de $84 \pm 10 \text{ mmHg}$; în lotul IB - în limitele 60-110 mmHg cu media $83 \pm 10 \text{ mmHg}$. La pacienții cu COVID-19 nediabetici, care au supraviețuit, valorile TAS și TAD au fost în limitele 80-200 mmHg cu mediile $133 \pm 17 \text{ mmHg}$ pentru TAS și între intervalele 47-131 mmHg cu media de $82 \pm 11 \text{ mmHg}$ pentru TAD. La pacienții cu COVID-19 nediabetici care au decedat valorile TAS și TAD (lotul II B), au fost în limitele 95-172 mmHg cu mediile $130 \pm 18 \text{ mmHg}$ pentru TAS și de intervalul 60-110 mmHg cu media $82 \pm 13 \text{ mmHg}$ pentru TAD.

Menționăm valorile TAS mai mari la pacienții cu COVID-19 diabetici comparativ cu cei nediabetici; atât la pacienții care au supraviețuit, cât și la cei decedați.

Analiza comparativă a saturației oxigenului în sânge a constatat că în lotul IA - SpO₂ a fost cuprins între limitele 72,97-99%, având o medie de $93,46 \pm 4,39\%$. La pacienții cu COVID-19 diabetici care au decedat se denotă scăderea semnificativă a saturației cu oxigen, atingând media de $88,77 \pm 8,95\%$ ($p < 0,01$). În lotul IIA valorile au fost între 63-99% cu media de $93,89 \pm 4,34\%$; în lotul IIB valorile au fost în intervalul 76-99% cu media $92,07 \pm 5,38\%$. Micșorarea saturației a fost semnificativă la pacienții cu COVID-19 și DZ supraviețuitori față de cei care au decedat, ce

ne atestă incapacitatea pulmonară de a realiza în mod eficient schimburile de gaze respiratorii la nivelul membranei alveolare. E cunoscut faptul că scăderea aportului de oxigen către țesuturi, hipoxemia, poate fi determinată și de o serie de patologii cum ar fi cele cardiovasculare, pulmonare sau hematologice

Modificările indicilor metabolismului glucidic și lipidic la pacienții cu COVID-19

Mai multe cercetări au identificat asocierea diabetului zaharat (DZ) la pacienții cu COVID-19 drept un factor de risc independent, asociat cu o durată mai lungă de spitalizare; cu apariția mai multor complicații și cu o rată a mortalității mai mare. Modificările metabolismului glucidic și lipidic la pacienții cu COVID-19 au fost raportate atât la pacienții cu COVID-19 nediabeteți, cât și la cei diabetici.

Evident că valorile glicemiei la internare au fost mai mari la pacienții diabetici, atât cei care au supraviețuit, cât și la cei decedați comparativ cu pacienții nediabeteți cu COVID-19. Astfel, valorile glicemiei în prima zi, în lotul de pacienți IA, au variat în intervalul 3,5-30,10 mmol/L cu media 11,26 ± 5,29 mmol/L; în lotul IB acestea au fost cuprinse între 3,10-23,30 mmol/L cu media 11,82 ± 5,18 mmol/L. La pacienții care nu au supraviețuit glicemia a fost între 3,0-21,90 mmol/L cu media 6,66 ± 2,07 mmol/L - pentru lotul IIA și respectiv de la 1,95-13,60 mmol/L cu me-

dia 7,74 ± 2,89 mmol/L pentru cei din lotul II B. Astfel, la internare glicemia a fost semnificativ majorată la pacienții din II A vs II B (p<0,05); IA vs IIA- p<0,001; I B vs II A- p<0,001; IA vs II B- p<0,01; II B vs I B p<0,05.

Menționăm că valoarea glicemiei în a 10-a zi de internare scade semnificativ la pacienții care au supraviețuit, atât la cei cu COVID-19 și DZ, cât și la pacienții cu COVID-19 nediabeteți. Astfel, valorile glicemiei la a 10-a zi în aceste loturi au variat între 2,20-29,82 mmol/L cu media 9,08 ± 4,62 mmol/L - la pacienții lotului IA și au fost între 2,80-23,20 mmol/L cu media de 5,59 ± 2,43 mmol/L - la pacienții lotului IIA. În ce privește evoluția acestor valori la a 10-a zi la pacienții decedați (loturile IB și IIB), observăm că glicemia crește exponențial în ambele loturi, fiind semnificativă mai mare comparativ cu glicemia înregistrată la internare.

Constatăm că în lotul IA valorile HbA1c au variat între intervalul 4,5-11,9%, având media de 7,7 ± 1,6 %; iar în lotul IIA valorile au fost cuprinse între 0,2 - 8,9% cu media 5,7 ± 1,0%, semnificativ majorată fiind la pacienții cu diabet. La pacienții decedați valorile HbA1c au variat între 5,1- 8,9% cu media 6,5 ± 1,0 % în lotul IB și s-au înregistrat în intervalul 5,3- 6,2% cu media de 5,7 ± 0,5% în lotul IIB, fără diferențe semnificative între ele.

Tabelul 2. Valorile glicemiei la internare și în a 10-a zi de spitalizare la pacienții cu COVID -19 în dependență de prezența diabetului zaharat și de rezultatul evoluției maladii: deces sau supraviețuire

Indicator	Pacienții cu COVID-19 și DZ tip 2, n=260				Pacienții cu COVID-19 fără diabet zaharat, n=740			
	Lotul IA – pacienții cu COVID-19 și DZ tip2 supraviețuitori, n= 234		Lotul IB – pacienții cu COVID-19 și DZ tip 2 decedați, n=26		Lotul II A – pacienții cu COVID-19 fără diabet zaharat care au supraviețuit, n= 710		Lotul II B – pacienții cu COVID-19 fără diabet zaharat decedați, n= 30	
	ziua1	ziua10	ziua1	ziua10	ziua1	ziua10	ziua1	ziua10
Glucoza	11,26 ± 5,29	9,08 ± 4,62	11,82 ± 5,18	15,78 ± 8,7####	6,66 ± 2,07***	5,59 ± 2,43***	7,74 ± 2,89***	12,98 ± 6,62####
mmol\L	(3,50-30,10)	(2,20-29,82)	(3,10-23,30)	(4,10-31,50)	(3,0-21,90)	(2,80-23,20)	(1,95-13,60)	(4,20-29,20)

Notă: *- p< 0,05; **- p< 0,01; ***- p< 0,001, unde p-coeficientul semnificației diferenței indicilor pacienților *- p< 0,05; **- p< 0,01; ***- p< 0,001, unde p-coeficientul semnificației diferenței indicilor pacienților cu COVID-19 și DZ comparativ cu cei fără DZ (IA vs IIA; IB vs IIB) #- p< 0,05; ##- p< 0,01; ###- p< 0,001, unde p-coeficientul semnificației diferenței indicilor pacienților cu COVID-19 în dependență de rezultatul evoluției maladii: deces sau supraviețuire (IA vs IB; IIA vs IIB). cu COVID și DZ comparativ cu cei fără DZ

Analiza comparativă a indicilor metabolismului lipidic în lotul I A a determinat înregistrarea valorilor TG cuprinse în intervalul 0,5-13,10 mmol/L cu media

de 2,38 ± 1,87 mmol/L; în lotul I B valorile au variat în intervalul 0,4-3,60 mmol/L cu o medie de 1,5 ± 0,76 mmol/L; în intervalul IIA valorile au fost cuprinse în

intervalul 0,3-6,50mmol\L cu media de $1,66 \pm 0,93$ mmol\L, iar în lotul IIB valorile au fost cuprinse între 0,63-2,60 mmol\L cu media de $1,46 \pm 0,58$ mmol\L. Date semnificative au fost înregistrate în lotul IA -IIB cu $p < 0,05$; lotul IA -IIA cu $p < 0,001$.

Colesterolul în lotul IA a variat între 2,10- 9,5 mmol\L cu media de $4,89 \pm 1,39$ mmol\L; în lotul IB valorile au fost cuprinse în intervalul 1,95-6,10 mmol\L cu media de $4,08 \pm 1,25$ mmol\L. În lotul IIA au fost înregistrate valori între 2,44- 12,10 mmol\L media fiind $4,99 \pm 1,26$ mmol\L; în lotul IIB valorile colesterolului au variat între 2 -10,90 mmol\L cu media de $4,82 \pm 2,2$ mmol\L. Date semnificative au fost înregistrate în lotul IIA vs IB $p < 0,05$.

Valorile indicatorului LDL-colesterol în lotul de pacienți IA au variat între 1,0-5,99 mmol\L cu media

de $3,50 \pm 1,07$ mmol\L; lotul IB a variat între 0,90-4,51mmol\L cu media de $3,02 \pm 1,06$ mmol\L; lotul IIA a avut valori cuprinse între 1,21-10,99 mmol\L cu media de $3,58 \pm 1,19$ mmol\L; lotul IIB cu valori cuprinse între 2,51- 3,80 mmol\L cu media de $2,92 \pm 0,60$ mmol\L; Date semnificative nu au fost înregistrate.

Valorile HDL-colesterol în lotul IA a variat între 0,26 - 1,99 mmol\L cu media de $0,92 \pm 0,28$ mmol\L; valorile lotului IB a variat între 0,47-1,25 mmol\L cu media de $0,84 \pm 0,27$ mmol\L ; lotul IIA a avut valori între 0,61- 2,99 mmol\L cu media de $1,10 \pm 0,34$ mmol\L; lotul IIB a variat între 0,87-1,30 mmol\L cu media de $1,09 \pm 0,18$ mmol\L ; Date semnificative au fost înregistrate în lotul IIA-IB cu $p < 0,05$; lotul IA-IIA cu $p < 0,001$.

Tabelul 3. Valorile hemoglobinei glicate și indicilor metabolismului lipidic la pacienții cu COVID-19 în dependență de prezența diabetului zaharat și de rezultatul evoluției maladiei: deces sau supraviețuire

Indicatori	Pacienții cu COVID-19 și DZ tip 2, n=260		Pacienții cu COVID-19 fără diabet zaharat, n=740	
	Lotul IA - pacienții cu COVID-19 și DZ tip 2 supraviețuitori, n= 234	Lotul IB - pacienții cu COVID-19 și DZ tip 2 decedați, n=26	Lotul IIA - pacienții cu COVID-19 fără diabet zaharat care au supraviețuit, n= 710	Lotul IIB - pacienții cu COVID-19 fără diabet zaharat, n= 30
HbA1c	$7,7 \pm 1,6$ (4,5-11,9)	$6,5 \pm 1,0$ (5,1-8,9)	$5,7 \pm 1,0$ (0,2-8,9) ***	$5,7 \pm 0,5$ (5,3-6,2) *
TG mmol\L	$2,38 \pm 1,87$ (0,5-13,10)	$1,51 \pm 0,76$ (0,4-3,60)	$1,66 \pm 0,93$ *** (0,3-6,50)	$1,46 \pm 0,58$ (0,63-2,60)
Colesterol mmol\L	$4,89 \pm 1,39$ (2,10-9,50)	$4,08 \pm 1,25$ (1,95-6,10)	$4,99 \pm 1,26$ (2,44-12,10)	$4,82 \pm 2,20$ (2,0-10,90)
LDL-colesterol mmol\L	$3,50 \pm 1,07$ (1,0-5,99)	$3,02 \pm 1,06$ (0,90-4,51)	$3,58 \pm 1,19$ (1,21-10,99)	$2,92 \pm 0,60$ (2,51-3,80)
HDL-colesterol mmol\L	$1,99 \pm 0,92$ (0,26-1,99)	$0,84 \pm 0,27$ (0,47-1,25)	$1,1 \pm 0,34$ (0,61-2,99) ***	$1,09 \pm 0,18$ (0,87-1,3)

Notă: HbA1c- Hemoglobina glicată ; TG-trigliceride.

*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$, unde p-coeficientul semnificației diferenței indicilor pacienților

*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$, unde p-coeficientul semnificației diferenței indicilor pacienților cu COVID și DZ comparativ cu cei fără DZ (IA vs IIA; IB vs IIB)

#- $p < 0,05$; ##- $p < 0,01$; ###- $p < 0,001$, unde p-coeficientul semnificației diferenței indicilor pacienților cu COVID -19 în dependență de rezultatul evoluției maladiei: deces sau supraviețuire (IA vs IB; IIA vs IIB).

Boala severă apare predominant la adulți cu vârstă înaintată sau cu co-morbidități medicale. În lotul studiat observăm o creștere a mortalității odată cu înaintarea în vârstă. O analiză bazată pe date din China relevă că vârsta este un gradient puternic în determinarea riscului de deces. La fel, rata de spitalizare a crescut odată cu vârsta, cu o rată de 1% pen-

tru cei 20-29 ani, de 4% pentru cei 50-59 de ani și 18% pentru > 80 de ani [5]. Vârsta mai înaintată este asociată și cu mortalitatea crescută. Au fost raportate din Italia rate de fatalitate a cazurilor de la 12,8 până la 20,2% în rândul celor cu vârsta cuprinsă între 70 și 79 de ani și, respectiv, ≥ 80 de ani [6].

Monitorizarea indicatorilor antropometrici și bi-

ochimici sunt o verigă necesară în managementul pacienților infectați cu SARS-CoV-2, precum și pentru stabilirea gradului de gravitate. Creșterea valorilor tensionale peste nivelul normal asociat cu obezitatea sunt un factor de risc în determinarea nivelului de complexitate a bolii. Studiul de cohortă, realizat în RM a demonstrat că greutatea excesivă este asociată cu riscuri substanțial crescute de a face forme severe ale bolii COVID-19 și că obezitatea reprezintă unul din cei mai importanți factori modificabili identificați până în prezent [7]. Creșterea IMC la pacienții lotului IA față de lotul IIA, dar fără diferențe între lotul pacienților decedați cu COVID-19 cu DZ față de cei decedați fără DZ ne sugerează necesitatea atingerii unui nivel de greutate normoponderal, iar eforturile de atingere a acestor valori vor diminua și riscul de DZ tip 2, dar și de boli cardiovasculare. Aceste afecțiuni s-au răspândit în continuu în timpul pandemiei, iar scăderea incidenței acestora ar ușura povara impusă de boala COVID-19 asupra sistemelor de îngrijire medicală. Și alte studii au demonstrat că creșterea IMC este asociată cu sporirea riscului de mortalitate spitalicească [8].

Într-un studiu retrospectiv efectuat în Italia, s-a identificat faptul că hipertensiunea a fost cea mai frecventă co-morbiditate care a determinat și o șansă mai mică de supraviețuire [9]. În cadrul cercetării noastre a fost demonstrată o corelație slab pozitivă ($r=0,170$) a IMC și TAS la pacienții cu diabet zaharat tip 2 supraviețuitori precum și la pacienții fără diabet zaharat tip 2 care au avut o dinamică pozitivă ($r=0,152$). Această corelație a fost absentă în loturile pacienților decedați. Menționăm și valorile TAS mai mari la pacienții cu COVID-19 diabetici comparativ cu cei nedietici; atât la pacienții care au supraviețuit cât și la cei decedați.

Prezența DZ duce la un status inflamator cronic, ceea ce va avea ca urmare apariția unui răspuns inflamator mai puternic la pacienții cu boala COVID-19 și care poate culmina cu o furtună citokinică fatală. O serie de date publicate până în prezent arată că suprareacția imună poate fi considerată mai nocivă decât infecția virală. Indiferent de prezența sau absența DZ anterior infectării cu SARS-CoV-2, glicemia à jeun la internare s-a dovedit a fi un factor predictiv pentru deces. Comparativ cu o glicemie mai mică de 140 mg/dl, riscul de evoluție nefavorabilă a COVID-19 și de deces este mai mare la valori crescute ale glicemiei, astfel la glicemii de 140-180 mg/dl, riscul este cu 48% mai crescut, iar la glicemii de peste 180 mg/dl, riscul este cu 50% mai crescut [10]. Majoritatea, dar nu toate studiile, sugerează că riscul de infecție în DZ este asociat cu hiperglicemie sau lipsa controlului diabetului zaharat. De exemplu, Makris și colab., demonstrează asocierea puternică acestor variabile,

însă raportul din Olanda, concluzionează că hiperglicemia este mai probabil un rezultat decât o cauză a infecțiilor comune [11].

Standardul de aur pentru monitorizarea glicemiei la pacienții diabetici este măsurarea HbA1c. Aceasta este puternic asociată cu termenul de apariție a complicațiilor [12]. Cercetarea a confirmat acest fapt printr-o corelație puternic pozitivă ($r=0,520$) între valorile glucozei și HbA1c în prima zi la persoanele care au suferit de diabet zaharat tip 2 și au supraviețuit precum și la persoanele care au suferit de diabet zaharat tip 2, dar au decedat ($r=0,852$); la fel s-a determinat o corelație moderat pozitivă ($r=0,470$) în lotul pacienților fără diabet zaharat tip 2 supraviețuitori. Glucoza în cea de a zecea zi și HbA1c a înregistrat o corelație moderat pozitivă în lotul IA și IIA ($r=0,440$, respectiv $r=0,420$), dar perfect negativă ($r=-0,82$) în lotul II B. Gummesson A. și coautorii în trialul efectuat au dovedit că reducerea IMC la pacienții cu diabet zaharat tip 2 a condus spre scăderea concentrației HbA1c într-un mod constant. Pentru fiecare kg pierdut are loc o descreștere a HbA1c de 0,1 puncte procentuale [30]. Și în cercetarea noastră a fost confirmată o corelație între HbA1c și IMC perfect pozitivă ($r=0,84$) pentru pacienții din lotul IIB. Mai mult, observăm că atât la pacienții supraviețuitori cu COVID-19 și DZ, cât și la cei fără DZ glicemia scade la a 10-a zi de boală; pe când la pacienții care au decedat aceasta continua să crească.

Mai mulți autori au arătat că valorile crescute ale HbA1c din sânge ar condiționa o descreștere semnificativă a vitezei de disociere a oxigenului ceea ce ar impulsiona spre reducerea SpO₂, mecanismul prin care acesta se întâmplă este încă neclar, presupunându-se o glicare a mai multor situsuri ale lanțului beta corespunzătoare moleculei de hemoglobina A, împreună cu intensificarea procesului de glicare a lanțului și concertații mari de hemoglobină glicată [13]. Aceste date sunt susținute și în studiul nostru unde se atestă o corelație perfect negativă ($r=-1,000$) între HbA1c și SpO₂ în lotul pacienților IIB.

La pacienții care suferă de diabet zaharat tip 2 și au supraviețuit s-a confirmat o corelație moderat negativă ($r=-0,370$), între TG și HDL, la fel cele din urmă au fost corelate slab negativ ($r=-0,235$) la pacienții care nu suferă de diabet zaharat tip 2 și au supraviețuit. Între TG și LDL -col a fost dovedită o corelație pozitivă în ambele loturi ($r=0,440$; $r=0,480$).

Asociația Americană de Diabet recomandă analiza concentrației de HbA1c cel puțin semestrial sau trimestrial, iar nivelul profilului lipidic anual la pacienții cu diabet zaharat tip 2. Cercetătorii au arătat existența unei corelații semnificativ pozitivă a HbA1c cu colesterolul total, LDL-colesterol, TG și o corelație semnificativ negativă cu HDL -colesterol și raportul

HDL\LDL. Corelația dintre HbA1c și LDL-colesterol și HDL-colesterol s-a demonstrat a fi puternică [37]. Acest aspect a fost dovedit și de cercetarea noastră în care s-a înregistrat o corelație între HbA1c și LDL puternic negativă ($r=-0,975$) în lotul pacienților care au suferit de diabet zaharat tip 2 și au decedat.

Recent, s-a observat că rezistența la insulina, creșterea valorilor glicemiei, dar și reducerea HDL-colesterol la pacienții cu COVID-19 s-a menținut inclusiv și după eliminarea virusului. A fost descoperit că infecția SARS-CoV-2 a indus expresia REST care a modulat transcripțional expresia genică a mieloperoxidazei, apelinei dar și a miostatinei, ducând la dereglările metabolice a glucozei și ale lipidelor [31]. Corelația perfect pozitivă ($r= 0,88$) între TG și glucoză în a zecea zi a fost demonstrată în lotul IB; corelația perfect negativă ($r= -0,89$) între glucoză în a 10-a zi și HDL-colesterol a fost confirmată în cercetarea noastră la pacienții care suferă de diabet zaharat tip 2 și care au decedat.

Evaluarea metabolismului lipidic au pus în evidență creșterea nivelului de trigliceride la pacienții cu COVID-19 și DZ față de cei fără DZ, micșorarea HDL-Col la pacienții cu DZ care au decedat față de supraviețuitori. Un studiu recent a definit o relație pozitivă între nivelul de HDL-colesterol plasmatic și indicele SpO_2 / FiO_2 , ceea ce vine în susținerea ideii că diminuarea valorilor indicatorului HDL ar determina o înaltă prevalență a severității infecției [3]. Respectiv, a fost adevărată o corelație între LDL-colesterol și SpO_2 perfect negativă ($r=-0,87$) la pacienții care au decedat, neavând diabet zaharat de tip 2.

În majoritatea studiilor atenuarea nivelului LDL-colesterol și HDL-colesterol a fost mai accentuată cu cât gravitatea bolii a fost mai mare. Concentrațiile de LDL-colesterol și HDL-colesterol au fost invers corelate cu concentrațiile de proteina C reactivă. Pacienții care nu au supraviețuit au avut nivelele indicatorilor colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol mai scăzute la internare și au continuat să se micșoreze pe parcursul spitalizării, în timp ce trigliceridele au variat [22]. De asemenea, a fost expusă ipoteza conform căreia hipertrigliceridemia este asociată cu diminuarea concentrației de HDL-colesterol și creșterea celei de LDL-colesterol [23].

În urma analizei celor de mai sus relatate putem concluziona că abnormalitățile indicatorilor antropometrici precum și cei a indicatorilor profilului lipidic, glucidic amplifică riscul dezvoltării unei forme mai grave a infecției COVID-19 în special în rândul pacienților diabetici - cei din urma fiind mai labili. Urmărind în de aproape dinamica acestor markeri reușim să anticipăm gradul de severitate a bolii, evoluția și prognosticul pacienților. Acest aspect sugerează necesitatea diagnosticului timpuriu și reprezintă un

avantaj în managementul terapeutic al pacienților

CONCLUZII

1. Analiza comparativă a indicilor clinici denotă: creșterea semnificativă a IMC; TAS la pacienții cu COVID-19 și DZ comparativ cu pacienții cu COVID-19 nediabetici; diferențe semnificative ale vârstei mai mari și micșorării saturației la pacienții decedați față de supraviețuitori, indiferent de asocierea diabetului.

2. Valorile glicemiei și a HbA1C, net superioare la pacienții cu COVID 19 și DZ comparativ cu pacienții nediabetici, suferă fluctuații semnificative în dinamică (la a 10-a zi de internare): se micșorează la pacienții diabetici și nediabetici cu COVID-19 care au supraviețuit și ating cifre maxime la pacienții care au decedat în ambele loturi.

3. Analiza indicilor metabolismului lipidic relevă creșterea nivelului de trigliceride la pacienții cu COVID-19 și DZ comparativ cu pacienții cu COVID 19 nediabetici care au supraviețuit și tendința de micșorare a colesterolului total, LDL-Col și HDL-Col la pacienții cu COVID-19 decedați comparativ cu supraviețuitorii.

BIBLIOGRAFIE

1. Ghafari M, Liu Q, Dhillon A, Katzourakis A and Weissman DB (2022) Investigating the evolutionary origins of the first three SARS-CoV-2 variants of concern. *Front.Virol.* 2:942555. doi: 10.3389/fviro.2022.942555.(Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses.* 2021 Jan 29;13(2):202. doi: 10.3390/v13020202. PMID: 33572857; PMCID: PMC7911532.)
2. Rauf A, Abu-Izneid T, Olatunde A, Ahmed Khalil A, Alhumaydhi FA, Tufail T, Shariati MA, Rebezov M, Almarhoon ZM, Mabkhot YN, Alsayari A, Rengasamy KRR. COVID-19 Pandemic: Epidemiology, Etiology, Conventional and Non-Conventional Therapies. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Nov 4;17(21):8155. doi: 10.3390/ijerph17218155. PMID: 33158234; PMCID: PMC7662254.)
3. Ramírez-Truque M, Herrera-Morice M (2020) Rol del laboratorio clínico ante la epidemiad del COVID-19: revisión de los métodos diagnósticos disponibles y sus limitaciones. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 86
4. Chilamakuri, R, Agarwal, S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells.* 2021. DOI 10.3390/cells10020206
5. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality

- Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020
6. Studiu de cohortă: Asocierea indicelui de masă corporală (IMC) cu severitatea bolii COVID-19. Proiectul "Asigurarea informării corecte și combaterea dezinformării în pandemia COVID-19", implementat de Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate (Centrul PAS) cu suportul financiar al Fundației Soros-Moldova/Departamentul Sănătate Publică, 2021.
 7. Perez A, Najlayan M, Shuja I, Florea A, Reisin E. Hypertension, Obesity, and COVID-19: a Collision of Pandemics. *Curr Hypertens Rep*. 2021 Jun 29;23(6):36. doi: 10.1007/s11906-021-01153-6. PMID: 34189678; PMCID: PMC8241408.
 8. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, Bonanomi E, Cabrini L, Carlesso E, Castelli G, Cattaneo S, Cereda D, Colombo S, Coluccello A, Crescini G, Forastieri Molinari A, Foti G, Fumagalli R, Iotti GA, Langer T, Latronico N, Lorini FL, Mojoli F, Natalini G, Pessina CM, Ranieri VM, Rech R, Scudeller L, Rosano A, Storti E, Thompson BT, Tirani M, Villani PG, Pesenti A, Cecconi M; COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 1;180(10):1345-1355. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2021 Jul 1;181(7):1021. PMID: 32667669; PMCID: PMC7364371
 9. Tucker ME. Blood Glucose on Admission Predicts COVID-19 Severity in All. *Ann Med*, 2021; 53
 10. Réka Toth , Mihaela Chinceșan , Ovidiu Grama , Alina Grama Pacienții cu diabet zaharat la risc în pandemia COVID-19: Ro *J Infect Dis*. 2020;23(2); p.63-68. Team CC-R. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 – United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:382–386
 11. Makris, K., & Spanou, L. (2011). Is there a relationship between mean blood glucose and glycosylated hemoglobin?. *Journal of diabetes science and technology*, 5(6), 1572–1583. <https://doi.org/10.1177/193229681100500634>
 12. Gummesson A, Nyman E, Knutsson M, Karpefors M. Effect of weight reduction on glycosylated haemoglobin in weight loss trials in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Sep;19(9):1295–1305. doi: 10.1111/dom.12971. Epub 2017 May 22. PMID: 28417575.
 13. Pu LJ, Shen Y, Lu L, Zhang RY, Zhang Q, Shen WF. Increased blood glycohemoglobin A1c levels lead to overestimation of arterial oxygen saturation by pulse oximetry in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Sep 17;11:110. doi: 10.1186/1475-2840-11-110. PMID: 22985301; PMCID: PMC3489581
 14. JK Baranwal¹, R Maskey², S Majhi³, M Lamsal¹, N Baral¹ Department of Biochemistry¹, Department of Internal Medicine², Department of Biochemistry B.P. Koirala Institute of Health Sciences, Xavier University³ Association between level of HbA1c and lipid profile in T2DM patients attending diabetic OPD at BPKIHS Association between level of HbA1c and lipid profile *Health Renaissance* 2015;13(3): 16-23
 15. Alcántara-Alonso E, Molinar-Ramos F, González-López JA, Alcántara-Alonso V, Muñoz-Pérez MA, Lozano-Nuevo JJ, Benítez-Maldonado DR, Mendoza-Portillo E. High triglyceride to HDL-cholesterol ratio as a biochemical marker of severe outcomes in COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Aug;44:437-444. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.04.020. Epub 2021 May 7. PMID: 34330502; PMCID: PMC8103772
 16. Kondo A, Muranaka Y, Ohta I, Notsu K, Manabe M, Kotani K, Saito K, Maekawa M, Kanno T. Relationship between triglyceride concentrations and LDL size evaluated by malondialdehyde-modified LDL. *Clin Chem*. 2001 May;47(5):893-900. PMID: 11325894.

ID-UL ORCID AL AUTORULUI

Silvia Stratulat

<https://orcid.org/0000-0003-0985-307X>