

Bibliografie

1. Botnaru V. *Bolile Cardiovasculare*. Ediție revizuită. Chișinău, Ed. „Tipografia Centrală”, 2008, 524 p.
2. Cătălina A., Avram A-G., Axente L. și coaut. *Curs de cardiologie*, an IV. Editura „Carol Davila” București. 2016. 511 p.
3. Protocol clinic național. *Insuficiența cardiacă acută și cronică la adult*. Chișinău, 2017, 72 p.
4. Ralston S., Penman I., Strachan M., Hobson R. *Davidson's Principles and Practice of Medicine, 23rd Edition*, 2016, 1440 p. ISBN-13: 978-0702070280.
5. Stouffer G., Runge M., Patterson C., Rossi J. *Netter's Cardiology 3rd edition*, 2016, 576 p. ISBN: 978-0-323-54726-0.
6. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev*. 2013 May;9(2):123-7. doi: 10.2174/1573403x11309020005. PMID: 23597298; PMCID: PMC3682396.
7. Buja A, Solinas G, Visca M, Federico B, Gini R, Baldo V, Francesconi P, Sartor G, Bellentani M, Damiani G. Prevalence of Heart Failure and Adherence to Process Indicators: Which Socio-Demographic Determinants are Involved? *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Feb 19;13(2):238. doi: 10.3390/ijerph13020238. PMID: 26907316; PMCID: PMC4772258.
8. Ordinul MSMPs nr.12/70 din 27.01.2012 Cu privire la aprobarea criteriilor de determinare a desabilității la persoanele adulte. <https://www.ms.gov.md/sites/default/files/legislatie/fdd.pdf>

CZU: 616.24-002-02:616.98:578.834.1:616.379-008.64

ASPECTE CLINICO-PARACLINICE ALE PNEUMONIEI VIRALE SARS-COV 2 LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP II

Feghiu Maria¹, Bugai Rodica¹, Bezu Ghenadie¹, Djaman Cristina¹, Feghiu Ana Maria³, Panfil Ludmila², Gorobeț Elizaveta², Margine Ludmila², Chișlaru Svetlana², Conareva Lilia², Neamțu Rada², Ceban Dumitru²

¹USMF „Nicolae Testemițanu”

²SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”

³USM „Grigore T. Popa”, Iași

Autor corespondent: Maria Feghiu, e-mail: maria.feghiu@usmf.md

Rezumat

Pneumonia SARS Cov2 la pacienții cu diabet zaharat tip 2 are o evoluție gravă cu complicații severe. Scopul studiului a fost studierea aspectelor clinice și paraclinice ale pneumoniei SARS CoV2 la pacienții cu DZ tip II. A fost realizat un studiu retrospectiv, care a inclus 47 fișe de observație ale pacienților cu pneumonie virală SARS CoV2, tratați în secția de pneumologie a SCM” Sf. Arhanghel Mihail”. Pacienții au fost divizați în două loturi: în lotul 1- 34 pacienți cu pneumonie SARS CoV2 și DZ tip II și lotul 2 - 13 pacienți cu pneumonie virală SARS CoV2 fără DZ. Conform rezultatelor obținute dispneea s-a depistat la toți pacienții incluși în studiu, iar tusea a fost prezentă la un număr mai mare de pacienți din lotul I (85,29% vis-a-vis 76,9%). Concluzii: Pneumonia SARS CoV2 la pacienții cu DZ tip II are o evoluție mai severă (febră de durată, resorbția infiltratului pulmonar mai tardivă și mai puțin evidentă, durata spitalizării mai lungă,) decât la pacienții fără DZ.

Cuvinte-cheie: COVID -19, pneumonia virală, diabet zaharat tip II

Summary**Clinical - paraclinical aspects of viral sars-cov 2 pneumonia in patients with type ii diabetes**

Pneumonia SARS Cov2 in patients with type 2 diabetes has a difficult evolution with serious complications. The purpose of the learning was to study the clinical and paraclinical aspects of SARS CoV2 pneumonia in patients with type II diabetes. A retrospective study was carried out, which included 47 observation sheets of patients with SARS CoV2 viral pneumonia treated in the pneumology department of MCH “Sf. Arhanghel Mihail”. Patients were divided into two groups: in group 1-34 patients with SARS CoV2 pneumonia and type II diabetes and group 2 - 13 patients with SARS CoV2 viral pneumonia without diabetes. According to the obtained results, dyspnea was found in all patients included in the study, and cough was present in a higher number of patients in group I (85,29% vs 76,9%). Conclusions: Pneumonia SARS CoV2 in patients with type II diabetes has a more difficult evolution (long-term fever, later and less obvious resorption of pulmonary infiltrate, longer duration of hospitalization) than in patients without diabetes.

Keywords: COVID-19, viral pneumonia, type II diabetes

Резюме**Клинико-параклинические аспекты вирусной sars-cov 2 пневмонии у больных диабетом 2 типа**

Пневмония SARS Cov2 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа имеет тяжелое течение с серьёзными осложнениями. Целью исследования было изучение клинических и параклинических аспектов пневмонии SARS-CoV2 у пациентов с СД II типа. Было проведено ретроспективное исследование, которое включало 47 историй болезни пациентов с вирусной пневмонией SARS CoV2, находившихся на лечении в отделении пульмонологии ГКБ «Св. Архангел».

Михаил». Пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли 34 пациента с пневмонией, вызванной SARS-CoV2, и СД II типа, во 2-ю группу вошли 13 пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV2, без СД. Согласно полученным результатам, одышка была выявлена у всех больных, включенных в исследование, а кашель присутствовал у большего числа пациентов из группы I (85,29% против 76,9%). Выводы: Пневмония SARS-CoV2 у пациентов с СД II типа имеет более тяжелое течение (длительная лихорадка, более позднее и менее выраженное рассасывание легочного инфильтрата, более длительные сроки госпитализации), чем у пациентов без СД.

Ключевые слова: короновирусная инфекция, вирусная пневмония, сахарный диабет II типа

Întroducere. Persoanele cu diabet zaharat au risc crescut de evoluție gravă, complicații severe și deces cauzate de virusul COVID-19[9].

Studiile epidemiologice au identificat alți factori decât hiperglicemia care sporesc riscul în rândul pacienților cu diabet zaharat care sunt infectați cu COVID-19. Acestea includ vârsta avansată, inflamația sistemică, comorbidități, obezitatea, hipertensiunea, boala arterelor coronariene, boala renală cronică și un istoric de accident vascular cerebral sau insuficiență cardiacă[2,3].

Persoanele cu diabet zaharat sunt mai predispuse la infecția cu SARS-CoV-2, iar severitatea bolii este în creștere. Legăturile patogene dintre DZ și COVID-19 includ homeostazia alterată a glucozei, eliberarea crescută de citokine care duce la furtuna de citokine și stresul oxidativ sporit. Alterarea sistemului imunitar, exprimarea crescută a enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE-2) și alte enzime precum furina sunt, de asemenea, cruciale la diabetici, crescând riscul de infecție. Căile patologice preexistente la indivizii hiperglicemici cresc riscul de infecțiozitate și sunt responsabile pentru leziuni tisulare și mortalitate crescută[9].

Prevalența diabetului zaharat la pacienții infectați cu coronavirus variază în diferite țări între 20% și 50%[10]. Mai mult decât atât, pacienții cu COVID-19 și diabet dezvoltă mai des forme severe și critice, fiind însoțite de o mortalitate sporită comparativ cu persoanele fără diabet[3,10]. La moment se consideră că prezența diabetului zaharat și nivelul seric al glucozei constituie factori predictivi independenți ai morbidității și mortalității pacienților cu SARS-CoV-2[10]. Acest fapt impune necesitatea stringentă a studierii aspectelor particulare ale COVID-19 la persoanele cu diabet zaharat. Diabetul zaharat se caracterizează prin inflamație cronică subclinică, însoțită de multiple dereglări metabolice și vasculare, ce ar putea constitui un factor patogenetic important al susceptibilității sporite către infecția cu SARS-CoV-2[10].

Examinarea clinică cardiopulmonară poate evidenția fibroză pulmonară, revărsat pleural, prezența suflurilor cardiace, frecătură pericardică, zgomote cardiace supraadăugate, jugulare turgescențe, raluri crepitante fine, bazal, bilateral sau prezența edemului periferic[6,11,12].

Datele de laborator arată o serie de diferențe cu semnificație statistică, cele mai importante fiind cele ce relevă un nivel mai mare al inflamației și un status procoagulant crescut al pacienților cu forme severe, informațiile fiind în concordanță cu cele relevate de literatura medicală [4].

Bolnavii critici au un număr mai mare de leucocite, nivel mai mare al proteinei C reactive, lactatului seric, glicemiei, troponinei; raportul dintre numărul de neutrofile și limfocite este mai mare în formele severe[4].

La radiografia pulmonară se determină opacități în „sticlă mată” cu tendința de a se localiza în periferie și bazal, bilateral, care cu timpul pot conflua, rezultând în consolidări mai dense [7].

Pacienții cu forme severe de COVID-19 sunt mult mai în vârstă și prezintă mai multe comorbidități (în special obezitate, suferințe cardiovasculare, diabet zaharat sau malignități)[4]. Expresia ACE-2 indusă de medicamente antidiabetice poate crește rata de intrare virală. Cu toate acestea, multe dintre aceste medicamente pot avea și efecte benefice. Prin urmare, este necesară prudență atunci când prescriem astfel de medicamente. Cu toate acestea, mecanismul de bază exact pentru efectul diferențial la persoanele cu și fără diabet necesită studii suplimentare[9].

Scopul: Studiarea aspectelor clinice și paraclinice ale pneumoniei virale SARS –COV-2 la pacienții cu diabet zaharat tip II.

Materiale și metode. A fost realizat un studiu prospectiv, care a inclus 47 de pacienți, tratați în secția de pneumologie a SCM „Sf. Arh. Mihail” în perioada pandemiei (din iunie 2020 până în aprilie 2022). Pacienții au fost repartizați în două loturi:

În lotul I au fost incluși 34 pacienți (17 bărbați și 17 femei), cu vârsta medie 59,5+ 2,2 ani cu diagnosticul pneumonie virală SARS-COV-2 și DZ (lotul de studiu).

În lotul II au fost incluși 13 pacienți (6 bărbați și 7 femei) cu vârsta medie 58,5+4,17 ani cu pneumonie virală SARS-COV-2 fără DZ (lotul de referință).

Diagnosticul de COVID - 19 a fost confirmat prin investigații clinico-paraclinice, conform protocolului clinic național (PCN). Toți pacienții au fost supuși unui plan unic de examinare în cadrul căruia s-a efectuat: anamneza, examenul fizic al pacientului, probele de laborator (hemoleucograma, nivelul glicemiei, analiza generală a urinei, proteina-c (PCR), ureea, D-dimerii, fibrinogenul, lactatdehidrogenaza), R-grafia pulmonară, ECG. Evoluția clinică a bolii a fost urmărită zilnic prin efectuarea examenului clinic, evaluarea plus- oximetriei, aprecierea repetată a glucozei, prin repetarea examenului radiologic la 7-8 zi și la externare. Metode statistice utilizate: media aritmetică, deviația standard, eroarea mediei aritmetice.

Rezultate și discuții

Debutul pneumoniei SARS CoV2 la pacienții din lotul I a fost mai insidios cu subfebrilitate, care a persistat la 6 (17,7%) pacienți până la 14 zile, comparativ cu debutul acut, cu febră mai ridicată de 38 la pacienții fără diabet. Rezultate asemănătoare au fost menționate și de către alți autori [11] și probabil pot fi explicate prin statutul imunocompromis la pacienții cu DZ II. Dispneea s-a depistat la toți pacienții incluși în studiu.

Pacienții din lotul I și lotul II au prezentat diferite grade de dispnee: ușoară în 26,4% vs 46,1% cazuri, moderată în 23,5% vs 37,7% și pronunțată în 38,2% vs 23% cazuri. Aceste date confirmă faptul, că pneumonia SARS CoV2 la pacienții cu DZII evoluează cu grade mai severe de dispnee indicând o evoluție gravă a bolii. Tusea a fost prezentă la majoritatea pacienților. Un alt simptom prezentat de majoritatea pacienților incluși în studiu a fost fatigabilitatea (94,11% vs 92,30%), care s-a menținut și la externare în 44,1% vs 38,4% cazuri. Am depistat o creștere semnificativă a cefaleei la pacienții cu pneumonie virală

SARS CoV2 și diabet zaharat comparativ cu pacienții din lotul II, care nu au diabet zaharat (82,5% vs 41,5%), polidipsia a fost depistată la majoritatea pacienților din lotul I - 32 (94,11%) și la 8 (61,5%) pacienți din lotul II. Aceste rezultate pot fi explicate prin decompensarea diabetului zaharat la pacienții cu pneumonie virală SARSCoV2, fapt susținut și de dezechilibrul glicemic pronunțat la acești pacienți [Tabelul 1]. Datele examinării obiective nu diferă esențial. În ambele loturi a fost depistată submatitatea și crepitația bilaterală, care s-a menținut și la externare (14,7% vs 7,79%). Nivelurile SaO2 sunt prezentate mai jos.

Nivelul SaO2 la pacienții cu pneumonie SARS CoV2

SaO2	Lotul I	Lotul II
↑ 95%	13 (38,23%)	7 (53,84%)
91 – 94 %	8 (23,53%)	3 (23,07%)
86 – 90 %	7 (20,58%)	2 (15,38%)
85 – 81 %	4 (11,76%)	-
↓ 80 %	2 (5,88%)	1 (7,69%)

Tabelul 1.**Prezentarea clinico-evolutivă a pneumoniei virale COVID-19**

Criteriul clinic	La internare		La a 7 zi de tratament		La a 14 zi de tratament		La externare	
	Lotul I	Lotul II	Lotul I	Lotul II	Lotul I	Lotul II	Lotul I	Lotul II
Dispnee	100%	100%	44,12%	46,15%	38,23%	38,46%	5,88%	-
Tuse	82,35%	76,92%	76,47%	61,53%	29,41%	23,07%	14,70%	15,38%
Febră	73,52%	61,53%	38,2%	30,76%	17,7%	-	-	-
Anosmie, Ageuzie	41,17%	61,53%	35,29%	46,15%	26,47%	38,46%	20,58%	30,76%
Cefalee	82,5%	41,5%	52,94%	46,15%	29,41%	23,07%	14%	-
Xerostomie, polidipsie	85,29%	61,5%	64,70%	23,07%	35,29%	7,69%	23,52%	-
Fatigabilitate	94,11%	92,30%	94,11%	84,61%	73,52%	53,84%	44,11%	38,46%
SaO2 scăzută (<95%)	44,68%	12,70%	50,0%	15,38%	32,92%	7,69%	17,64%	7,69%
Submatitate	82,35%	84,61%	64,70%	53,8%	41,17%	30,76%	-	-
Raluri crepitante bilateral	82,35%	84,61%	64,70%	53,8%	41,17%	30,76%	14,70%	7,69%
Tahipnee	67,64%	69,23%	32,35%	23,07%	14,70%	7,69%	-	-
Tahicardie	76,47%	76,92%	52,94%	61,53%	23,52%	15,38%	-	-
Leucocite	↓/N	↓/N	N/↑	N/↑	↑/N	N	N	N
Limfocite	↑/N	↑/N	N	N	↓/N	↓/N	N	N
Trombocite	N	N	↓	↓	↓	N	↓/N	N
VSH	↑	↑/N	↑	↑	↑	N	↑/N	N
Albuminele serice	N/↓	N/↓	↓	↓	↓	↓/N	N	N
proteina C-reactivă	↑	↑	↑	↑/N	↑/N	↑/N	↑/N	N
D - Dimerii	↑	↑ N	↑/N	↑/N	N/↑	N	N	N
LDH	↑/N	↑/N	↑/N	↑/N	N/↑	N	N	N
Feritina	N/↑	N/↑	↑/N	↑/N	N/↑	N/↑	N	N
Procalcitonina	N/↑	N/↑	↑/N	↑/N	N/↑	N/↑	N	N
Glucosa în sângele periferic	↑	↑/N	↑	N/↑	↑	N/↑	↑	N
Nivelul lactatului	↑/N	↑/N	↑	N/↑	↑/N	N/↑	N/↑	N

↓ – scăzut, ↑ – majorat, N - normal

Analizând aceste date observăm, că la pacienții cu pneumonie virală SARS CoV2 nivelurile SaO2 sunt scăzute la majoritatea pacienților din ambele loturi, însă cu scăderi mai pronunțate la pacienții cu pneumonie virală SARS CoV2 și diabet zaharat, din care cauză toți pacienții evaluați au primit terapie cu O2 pe toată perioada spitalizării, iar 3 pacienți din lotul de bază au primit O2 terapie prin CPAP. În rezultatul terapiei cu O2 se înregistrează o dinamică pozitivă a SAO2. La 4 pacienți (11,76%) din lotul I se atestă creșterea nivelului de SaO2 în timpul primei săptămâni, la 6 pacienți (17,64%) - în a doua săptămână, la 5 pacienți (14,70%) - în a treia săptămână și 6 pacienți (17,64%) au avut necesitate de O2 terapie după externare din spital. În lotul II saturația cu O2 a crescut în prima săptămână la 2 (15,38%) pacienți, la 3 pacienți (23,07%) în a doua săptămână, la 1 pacient (7,69%) - în a treia săptămână și 1 pacient (7,69%) a avut necesitate de oxigenoterapie după externare. Rezultatele clinice și paraclinice sunt prezentate în tabelul 1.

Nivelurile markerilor proinflamatori (lactatdehidrogenaza, PCR, feritina, numărul leucocitelor, limfocitelor, VSH) au fost crescute în ambele loturi (84,8% vs 82,7%), iar niveluri crescute ale D-dimerilor s-au depistat la majoritatea pacienților din lotul de bază (88,5% vs 20,4%), indicând la pacienții cu pneumonie virală SARS-cov2 și DZII instalarea unei stări de hipercoagulare. Rezultate asemănătoare prezintă și alți autori[5], care menționează chiar și cazuri de coagulări diseminate intravasculare.

S-au depistat modificări ale metabolismului glucidic la majoritatea pacienților din lotul I din care cauză 24 pacienți din acest lot au urmat insulinoterapie (70,59%), iar 10 (29,41%) au primit tratament cu antidiabetice per os. Au fost depistate următoarele niveluri ale glicemiei la pacienții din lotul I: la 14 (53,84%) pacienți > 20 mmol/l, la 10 (29,41%) - 15,1 - 20,0 mmol/l, la 7 (20,58%) - 10,1 - 15,0 mmol/l, la 3 (8,82%) pacienți 5,6 - 10,0 mmol/l.

La 5 pacienți (38,46%) din lotul II nivelul de glucoză a fost în limitele normei, la 3 pacienți (23,07%) nivelul de glucoză pe parcursul spitalizării s-a majorat, cu normalizarea ulterioară la 2(15,3%) pacienți, iar la 1 pacient(15,38%) - nivelul glucozei rămâne ridicat la externare [Tabelul 2].

Din datele expuse observăm creșteri semnificative ale glicemiei la majoritatea pacienților din lotul I, însă s-au depistat hiperglicemii și la unii pacienți cu pneumonie SARS -COV 2 fără DZ II - 5(11,3%), care pot fi explicate prin terapia cu glucocorticoizi. Hiperglicemia după datele unor autori[8] ar putea majora riscul replicării virale prin intermediul creșterii directe a concentrației de glucoză în secrețiile pulmonare, precum și ar putea

inhiba răspunsul imun antiviral. În baza rezultatelor obținute putem spune, că virusul Covid-19, poate decompensa evoluția diabetului zaharat și chiar poate predisune pacienții fără diabet în antecedente către această patologie. Date asemănătoare au fost menționate în literatura de specialitate, care confirmă, că sunt indivizi care dezvoltă diabet post Covid, iar explicațiile curente ar putea fi disfuncția sistemului renină - angiotenzină - aldosteron (SRAA), afectarea virală a insulelor Langerhans cu formarea anticorpilor-anti insule Langerhans [8].

Tabelul 2.

Valorile medii ale glicemiei în sângele periferic la pacienții incluși în studiu

Indice / valori de referință	M±ES		Nr. de pac. (%)	
	I	II	I	II
Glucoza <5,5 mmol/l	21,2± 4,36	10,3±1,23	34 (100%)	8(61,5%)

Rezultatele obținute la studierea duratei spitalizării scot în evidență o durată mai lungă de spitalizare a pacienților din lotul I și confirmă o evoluție mai severă a pneumoniei SARSCoV2 la pacienții cu DZ II.

Durata spitalizării pacienților cu pneumonie SARS CoV2

Zile/pat	Lotul I	Lotul II
7 - 10 z/p	7 (20,58%)	5 (38,46%)
11 - 14 z/p	12 (35,29%)	4 (30,77%)
15 - 19 z/p	10 (29,41%)	3 (23,07%)
20 - 21 z/p	5 (14,7%)	1 (7,69%)

Conform rezultatelor radiologice s-a depistat afectare pulmonară bilaterală la toți pacienții din lotul I și la 11 (92,3%) din lotul II. La 2 pacienți din lotul II s-a depistat pneumonie unilaterală bazală pe stânga, care rapid a evaluat spre consolidare pulmonară asociată cu o evoluție clinică severă la a 7- 12 zi după instalarea simptomelor. Unul dintre semnele specifice radiologice ale pneumoniei virale SARS-CoV 2 a fost localizarea multifocală periferică a infiltratelor pulmonare cu implicarea preponderentă a lobilor inferiori depistată la pacienții din studiu și care a fost raportată și de către autorii altor studii[1]. S-a depistat, că pacienții din lotul II cu pneumonie bilaterală au avut mai multe comorbidități. Cea mai frecventă comorbiditate în lotul de bază a fost HTA 21(61,7%), urmată de obezitate 12(35,2%) comparativ cu lotul II - HTA a fost depistată la 6 (46,1%) iar obezitatea la 1 pacienți (0,8%). S-a observat, că primele semne de resorbție ale infiltratelor pulmonare au apărut mai târziu la pacienții din lotul I -la 8-9 zile la 12(35,2%) ,iar la pacienții din lotul II-la a 6 zi - 8(61,5%) pacienți, iar 4(1,1%) pacienți din lotul de studiu s-au externat la a 16- 17 zi de spitalizare cu resorbție parțială [Fig.1; Fig.2].

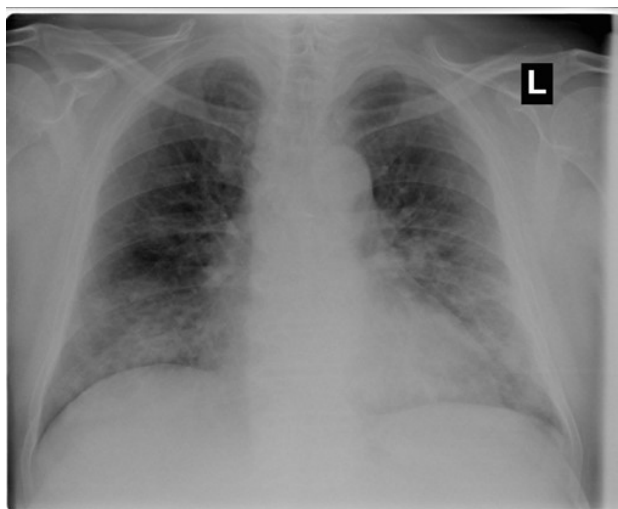


Figura 1. Radiografia cutiei toracice la pacient cu DZ tip II la internare. Descrierea Rg: Condensare neomogenă bilateral, preponderent bazal.

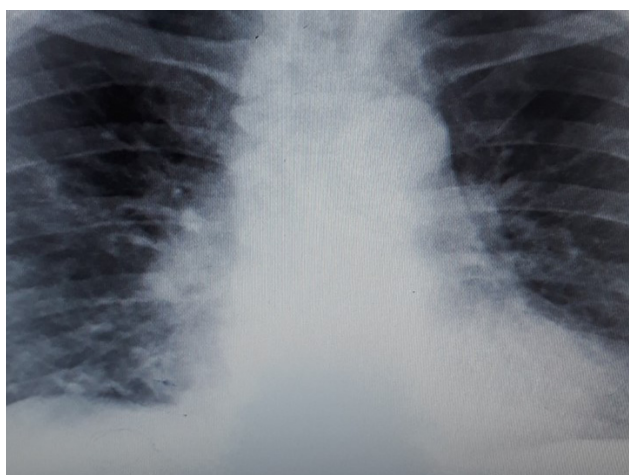


Figura 2. Radiografia cutiei toracice la același pacient la a 17 zi de tratament. Descrierea Rg: Dinamica pozitivă – resorbția incompletă pe stânga, parțială pe dreapta.

În baza acestui studiu remarcăm faptul, că rezultatele obținute denotă modificări elocvente în aspectele clinice - evolutive ale pneumoniei virale SARS CoV2 la pacienții cu DZII, dar care necesită studii ulterioare pe un lot mai mare de pacienți.

Concluzii:

1. Pneumonia SARS CoV2 la pacienții cu DZ II are o evoluție mai severă (febra de durată, resorbția infiltratului pulmonar mai tardivă și mai puțin evidentă, durata spitalizării mai lungă) decât la pacienții fără diabet.
2. Infecția SARSCoV2 poate decompensa DZ II și poate predispuce pacienții fără diabet în antecedente către această patologie.

Bibliografie

1. Churruca M., Martinez-Besteiro El., Counago F. and Landete P. COVID-19 pneumonia: A review of typical radiological characteristics. *Radiol.* 2021 Oct;28: 13(10):327-343. Published online 2021 Oct 28. doi:10.4329/wjr.v.13i10.327 PMID: 34786188.
2. Cromer S. J., Colling C., Schatoff D., Leary M., Stamou M. I., Selen D. J., Putman M. S., Wexler D. J. Deborah J.W. Newly diagnosed diabetes vs. pre-existing diabetes upon admission for COVID-19: Associated factors, short-term outcomes, and long-term glycemic phenotypes // *Journal of Diabetes and its Complications*, Vol. 36, Is 4, April 2022, 108145. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108145>
3. Czupryniak L., Dicker D., Lehmann R. et al. The management of type 2 diabetes before, during and after Covid-19 infection: what is the evidence?. *Cardiovasc Diabetol* 20, 198 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01389-1>
4. Giubelan L., Dragonu L., Stoian A.C., Dumitrescu F. O analiză intermediară a formelor medii și severe de COVID-19 tratate în Clinica de Boli Infecțioase Craiova// *Revista Română de Boli Infecțioase – Volumul XXIII, Nr. 4, An 2020, p. 272 – 276.*
5. Guisado-Clavero M., Herrero-Gil A., Prrez-Alvarez M., Castelo-Jurado M., Marinas A.H., Ruiz V.A., Iarrondo I.G., Menendez-Orenga M., Ares-Blanco S. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 pneumonia diagnosed in a primary care practice in Madrid (Spain). *BMC Family Practice* volume 22, Article number: 83(2021).
6. Iancu M.A., Condur L.M., Eremia I., Ticărașu A., Diaconu C.C., Matei D. Management of the patient with persistent symptoms after COVID-19 in primary care// *Romanian Journal of Medical Practice – Vol. XVI, No. 1 (75), 2021, p. 42 - 45.*
7. Protocol clinic Național «Infecția cu coronavirus de tip nou COVID-19» editia VII aprobat prin ordinul MS nr.32 din 19.01.2022, p. 101.
8. Roberts J., Pritchard A.L., Treweeke A.T., Rossi A.G., Brace N., Cahill P., MacRury S.M., Wei J. and Megson I.L. Why Is COVID-19 More Severe in Patients With Diabetes? The Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2, Endothelial Dysfunction and the Immunoinflammatory System. 2021 Feb 3;7:629933.
9. Sen S, Chakraborty R, Kalita P, Pathak MP. Diabetes mellitus and COVID-19: Understanding the association in light of current evidence. *World J Clin Cases.* 2021 Oct 6;9(28):8327-8339. doi: 10.12998/wjcc.v9.i28.8327. PMID: 34754842; PMCID: PMC8554438.
10. Vudu S., Cazac N., Munteanu D., Vudu L. Impactul COVID-19 la pacienții cu diabet zaharat și alte maladii endocrine// *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2020 Vol. 24(2), p. 49-59.
11. Wong AW, Shah AS, Johnston JC, Carlsten C, Ryerson CJ. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020 Nov 26;56(5):2003276.
12. Xiong Q, Xu M, Li J, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:89.
13. Андреева А. В., Маркова Т. Н., Анциферов М. Б. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19// *Доктор.Ру.* 2021; 20(2): 11 – 20. DOI: 10.31550/1727 – 2378 – 2021-20-2-11-20