

<https://helda.helsinki.fi>

COVID-19 ja endokriiniset sairaudet

Viukari, Marianna

2021

Viukari , M & Schalin-Jääntti , C 2021 , ' COVID-19 ja endokriiniset sairaudet ' , Duodecim ,
Vuosikerta. 137 , Nro 9 , Sivut 911-917 . <
<https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16086.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/344173>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Marianna Viukari ja Camilla Schalin-Jääntti

COVID-19 ja endokriiniset sairaudet

Endokriinisista sairauksista etenkin diabetes, lihavuus ja APECED-oireyhtymä altistavat vaikealle COVID-19:lle. Hyperglykemia on haitallista myös ilman edeltävää diabetesdiagnoosia, ja sen hyvä hoito parantaa ennustetta. Vaikeaa koronaviruskeuhkoinfektiota sairastavilla on todettu pieniä veren D-vitamiinipitoisuuksia, mutta D-vitamiinilisä merkityksestä vaikean COVID-19:n ehkäisyssä odotetaan vielä lisätietoa. Koronavirusinfektioiden yhteydessä on kuvattu myös kilpirauhastulehduksia. Lisämunuaiskuoren vajaatoimintaan liittyy akuuttien sairauksien yhteydessä lisämunuaiskriisin riski. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole näyttöä, että lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa sairastavien COVID-19:n ennuste olisi huonompi kuin muiden. Myöskään neuroendokriiniset kasvaintaudit eivät tiettävästi huononna ennustetta, joskin solunsalpaajahoido voi lisätä COVID-19-potilaiden vaikean taudin riskiä. Diabetesta sairastavien, glukokortikoidihoitoa saavien ja ylipainoisten potilaiden osalta on erityisen tärkeää huolehtia laskimotukosten ehkäisystä.

Endokriininen järjestelmä osallistuu immuunipuolustuksen toimintaan ja tulehdusvasteiden säätelyyn. Monet sen häiriöt voivat altistaa infektioille, myös COVID-19:lle. Sen erityispiirteitä on taudinaiheuttaja SARS-CoV-2:n sitoutuminen solukalvon glykoproteiini ACE2:een, jota esiintyy laajasti eri elimissä, mukaan lukien monissa hormonaalisesti aktiivisissa kudoksissa (KUVA 1) (1,2). Pandemian edetessä on saatu kiinnostavaa tietoa SARS-CoV-2:n mahdollisista vaikutuksista endokriinisen järjestelmän toimintaan (2).

Hyperglykemia ja diabetes

Diabetes tunnistettiin jo COVID-19-pandemian alussa yhdeksi merkittävästä vaikean infektion ja kuoleman riskitekijöistä (3). Suurin osa näytöstä koskee tyyppin 2 diabetesta. Myös tyyppin 1 diabetesta sairastavien COVID-19-kuolleisuuden havaittiin brittiläisessä väestökohorttitutkimuksessa lisääntyneen taustaväestöön verrattuna, mutta vähäisemmin kuin tyyppin 2 diabetesta sairastavien (4).

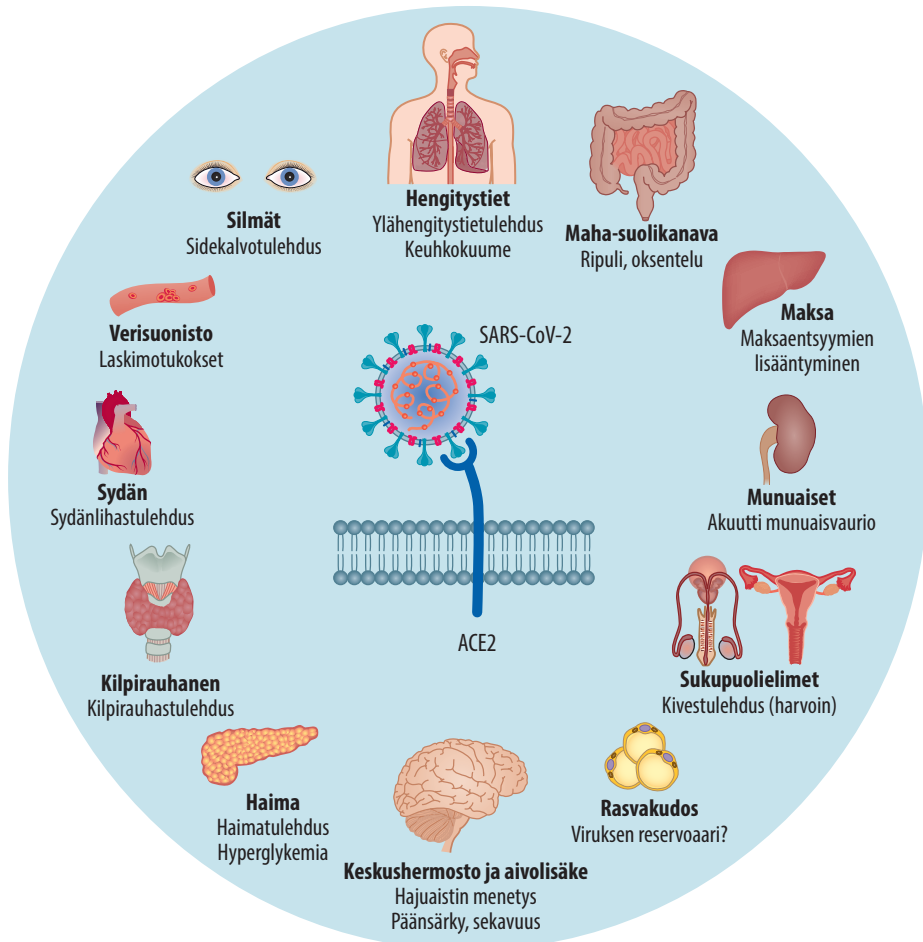
Diabetesta sairastavien huonompaan ennusteeseen vaikuttavat se, että he ovat keskimäärin

muuta väestöä vanhempia sekä yleiset lisäsairaudet, kuten ylipaino ja sydän- ja verisuonitaudit. Diabetekseen ja hyperglykemiaan liittyy myös hyytymisjärjestelmän häiriö, ja laskimotukosten ehkäisemisestä on huolehdittava (3).

Suurentunut veren HbA_{1c}-arvo on monissa tutkimuksissa liittynyt COVID-19-taudin huonompaan ennusteeseen, mutta kiistatonta näyttöä ei ole (3,5). Laajassa ranskalaistutkimuksessa sekä diabeteksen mikro- että makrovaskulaarikomplikaatioiden todettiin olevan yhteydessä kuolleisuuteen seitsemän vuorokauden kuluttua sairaalaan tulosta, mutta HbA_{1c}:n osalta yhteyttä ei havaittu (6).

Huomionarvoista on, että uusi, hallitsematon hyperglykemia koronavirusinfektion aikana näyttää lisäävän kuolleisuutta jopa enemmän kuin entuudestaan tiedossa oleva diabetes (7). Etenkin sairaalaantulovaiheessa mitattu suuri veren glukoosipitoisuus on huonon ennusteen merkki (3).

Suuri veren glukoosipitoisuus tunnetusti heikentää kriittisesti sairaiden potilaiden ennustetta. Akuutti hyperglykemia lisää ACE2:n ilmentymistä, mikä saattaisi helpottaa SARS-CoV-2:n pääsyä solujen sisään (8). Krooninen



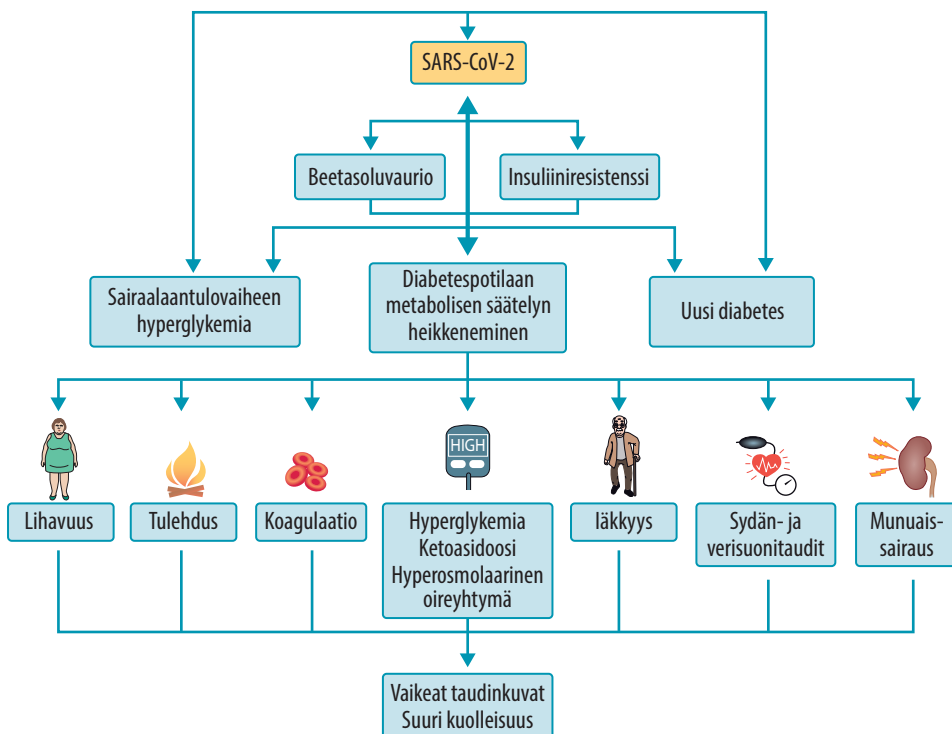
KUVA 1. SARS-CoV-2 sitoutuu piikkiproteiinillaan ACE2-reseptoriin. ACE2:ta esiintyy laajalti eri kudoksissa (1,2). Kuvaan on merkitty pääasiallisia manifestaatioita, joita ACE2:ta ilmentävissä elimissä on todettu COVID-19:n yhteydessä (1,2). Endokriinisistä elimistä ainakin kilpirauhanen, haiman beetasolut ja rasvakudos ovat mahdollisia SARS-CoV-2:n kohteita. Myös aivolisäke ilmentää ACE2:ta. Aiemman SARS-epidemian aikana todettiin infektion laukaisemia hypofysiittejä, mutta SARS-CoV-2:n yhteydessä ei ole toistaiseksi raportoitu vastaavaa (2).

hyperglykemia taas vähentää ACE2:n ilmentymistä ja saattaa näin heikentää ACE2:n tulehdukselta suojaavia vaikutuksia (8).

COVID-19:n ja diabeteksen yhteys on kuitenkin kaksisuuntainen, koska COVID-19 saattaa myös aiheuttaa hyperglykemiaa (KUVA 2). Etenkin vaikean COVID-19:n yhteydessä insuliiniresistenssi voi lisääntyä voimakkaasti (3). Lisäksi vakavan COVID-19:n hoidossa nykyään usein käytettävä deksametasoni altistaa hyperglykemialle, ja samoin insuliiniresistenssiä lisäävät tehohoidon aikana käytettävät vasopressorit. Toisaalta mahdolliseksi hyperglykemiaa aiheuttavaksi mekanismiksi on arvel-

tu SARS-CoV-2:n aiheuttamaa suoraa vauriota ACE2:ta ilmentäviin haiman beetasoluihin. Ajatusta tukee se, että COVID-19:n yhteydessä on ilmennyt ketoasidooseja myös tyyppin 2 diabetesta sairastavilla sekä uuden diabeteksen puhkeamista (3,5). Lisäksi COVID-19:n yhteydessä on kuvattu haimatulehduksia (9).

Kaikkien COVID-19-potilaiden verengluukoosipitoisuutta tulee seurata. Erityishuomiota kannattaa kiinnittää deksametasonihoitoa saaviin. Insuliinihoito tulee aloittaa herkästi: hyvä verengluukoosipitoisuuden hallinta parantaa ennustetta (3). Mikäli potilaalla on todettu insuliinihoitoinen diabetes jo ennen infektiota,



KUVA 2. COVID-19:n ja glukoosiaineenvaihdunnan häiriöiden välillä on kaksisuuntainen yhteys. Diabetekseen ja hyperglykemiaan liittyy useita vaikealle COVID-19:lle altistavia tekijöitä. Toisaalta vaikea COVID-19 saattaa aiheuttaa hyperglykemiaa voimakkaan insuliiniresistenssin ja mahdollisen haiman beetasoluvaurion (3).

varaudutaan suurentamaan kaikkia insuliiniannoksia. Pelkkä infektio voi kaksinkertaistaa insuliinitarpeen, jota deksametasonihoito lisää entisestään.

Veren glukoosipitoisuuden tavoitteena pidetään lukemia 4–10 mmol/l, hypoglykemiaa pyritään kuitenkin välttämään. Tämä saattaa vaatia huomattavan suurten insuliiniannosten antamista erityisesti kriittisesti sairaille koronaviruspotilaille (3). Kun infektio hellittää ja deksametasonihoito loppuu, annoksia on vastaavasti pienennettävä. **TAULUKKOON 1** on koottu suositus eri diabeteslääkkeiden käytöstä koronavirusinfektion aikana.

Lisämunuaiskuoren vajaatoiminta

Lisämunuaiskuoren vajaatoimintaan liittyy alttius vaikeisiin taudinkuviin infektioiden yhteydessä (10). Addisonin taudista kärsivien infektiokuolleisuus on muuhun väestöön verrattuna jopa viisinkertainen (11). Kortisolivajeesta

kärsivän potilaan akuutti sairastuminen saattaa johtaa henkeä uhkaavaan lisämunuaiskriisiin, mikäli glukokortikoidikorvaushoitoannosta ei suurennetta. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole näyttöä siitä, että lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa sairastavilla potilailla olisi enemmän tai vaikeampia koronavirusinfektioita kuin muilla (10).

Suomessa valtaosa potilaista käyttää hydrokortisonikorvaushoitoa. Pieni osa käyttää pitkävaikutteisempaa prednisolonia. Kuume-tautien yhteydessä niin primaarista kuin sekundaaristakin lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa sairastavia potilaita ohjeistetaan kaksinkertaistamaan korvaushoitoannoksensa. Pandemian aikana näin on syytä toimia etupainotteisesti, kun infektio-oireet alkavat. Jos hydrokortisonitablettien ottaminen suun kautta ei onnistu tai ne eivät imeydy, lisämunuaiskriisin oireet alkavat muutamassa tunnissa. Yleisvoimien heikentyessä on herkästi hakeuduttava sairaalahoitoon.

TAULUKKO 1. Diabeteslääkkeiden käyttö COVID-19:n yhteydessä (3).

Lääke	Edut ja haitat	Käyttö infektion aikana
Metformiini	Saattaa vaikuttaa edullisesti ennusteeseen Maitohappoasidoosin riski sydämen ja munuaisten vajaatoiminnan sekä happeutumishäiriön yhteydessä	Lieväoireisen taudin yhteydessä käyttöä voidaan jatkaa Sairaalahoitoa vaativan taudin yhteydessä lääkitys syytä tauottaa
DPP-4:n estäjät	Mahdollisia tulehdusta hillitseviä vaikutuksia Ei haittoja	Käyttöä voidaan jatkaa
SGLT2:n estäjät	Euglykemisen ketoasidoosin riski infektioiden ja kuivumisen yhteydessä	Tyyppin 2 diabetesta sairastava voi jatkaa käyttöä, kun tauti on lievä ja kuumeeton Hyvästä nesteytyksestä huolehdittava Syytä tauottaa, jos tauti kuumeinen tai sairaalahoitoa vaativa tai potilaalla tyyppin 1 diabetes
Insuliiniherkisteet (glitasonit)	Mahdollisia tulehdusta hillitseviä vaikutuksia Nesteen kertymisen elimistöön ja sydämen vajaatoiminnan riski	Lieväoireisen taudin yhteydessä käyttöä voidaan jatkaa Sairaalahoitoa vaativan taudin yhteydessä lääkitys syytä tauottaa
Sulfonyyliureat	Hypoglykemiariski	Lieväoireisen taudin yhteydessä käyttöä voidaan jatkaa Sairaalahoitoa vaativan taudin yhteydessä lääkitys syytä tauottaa
GLP-1-analogit	Mahdollisia tulehdusta hillitseviä vaikutuksia Aiheuttaa ruokahaluttomuutta Aspiraatiokeuhkotulehduksen riski	Lieväoireisen taudin yhteydessä käyttöä voidaan jatkaa Sairaalahoitoa vaativan taudin yhteydessä lääkitys syytä tauottaa
Insuliini	Tehokkain ja parhaiten säädeltävissä oleva hoito Hypoglykemiariski	Insuliinihoitoa ei saa keskeyttää Insuliinihoito aloitetaan taotettujen oraalisten diabeteslääkitysten tilalle ja suurentuneen glukoosipitoisuuden hallintaan tarvittaessa

DPP-4 = dipeptidyylipeptidaasi 4; GLP-1 = glukagoninkaltainen peptidi 1; SGLT2 = natrium- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2

Vaikeasti sairaille potilaille annetaan 50–100 mg:n hydrokortisonikerta-annos suoneen tai lihakseen. Kriittisesti sairaat hyötyvät jatkuvasta hydrokortisoni-infuusiosta (200 mg/vrk) (8). Usein riittävät kuitenkin bolukset 50 + 25 + 25 + 25 mg/vrk suoneen tai lihakseen. Jos aloitetaan deksametasonihoito, ei hydrokortisoniannosta tarvitse suurentaa samanaikaisesti. Laskimotukosten ehkäisemisestä on huolehdittava suurten glukokortikoidiannoston yhteydessä.

Lihavuus

Lihavuus on vaikean COVID-19:n riskitekijä (12). Lihavien riski joutua koronavirusinfektioiden vuoksi sairaalahoitoon sekä teho- ja hengityskonehoitoon on suurempi kuin normaalipainoisten, ja tauti vaikeutuu, kun painoindeksi suurenee (12,13). Kuolleisuus lisääntyy selvimmin, kun painoindeksi on yli 40 kg/m² (13). Ranskalaistutkimuksessa teho-

hoitoon päätyneistä koronaviruspotilaista merkittävästi suuremman osan painoindeksi ylitti 30 kg/m² verrattuna niihin, joita hoidettiin teho-osastolla muiden akuuttien keuhkosairauksien vuoksi (14).

Huonoon ennusteeseen vaikuttavat lihavuuden tavanomaiset liitännäissairaudet kuten diabetes, sydän- ja verisuonitaudit sekä krooniset keuhkosairaudet (12). Lisäksi lihavilla yleiset uniapnea ja rasvamaksa näyttävät liittyvän COVID-19:n huonompaan ennusteeseen (15,16). Lihavuuden on kuitenkin todettu altistavan aiemmin muuten terveetkin vaikealle koronavirusinfektioille (17). Riski näyttää korostuvan nuorempien, alle 60-vuotiaiden potilaiden osalta (18).

Lihavuus heikentää keuhkojen toimintaa ja altistaa laskimotukoksille (12). Muita mekanismeja ärhäkän taudinkuvan taustalla saattavat olla muun muassa lihavuuden aiheuttama lievä tulehdus, endoteelin toimintahäiriö ja immuunijärjestelmän heikkeneminen (12). Lisäksi

TAULUKKO 2. HUSin suositus D-vitamiinilisästä COVID-19-pandemian aikana

Ryhmä	Annos	
	Painoindeksi alle 30 kg/m ²	Painoindeksi yli 30 kg/m ²
Yli 70-vuotiaat	20 µg/vrk vuoden ympäri	50 µg/vrk vuoden ympäri
Ympäri vuorokautisessa laitoshoidossa olevat aikuiset		
Tummaihoiset aikuiset ¹		
Alle 70-vuotiaat aikuiset	10 µg/vrk loka- ja maaliskuun välisenä aikana, mikäli ruokavalio ei sisällä riittävästi D-vitamiinia ¹	

¹Suositus ei koske raskaana olevia.

rasvakudos ilmentää runsaasti ACE2:ta, minkä on arveltu voivan tehdä siitä SARS-CoV-2:n reservoaarin (12). On havaittu viitteitä siitä, että lihavat erittäisivät virusta pidempään kuin normaalipainoiset (19).

D-vitamiini

D-vitamiini osallistuu immuunipuolustuksen toimintaan, ja D-vitamiinilisä on todettu jossain määrin vähentävän ainakin vaikeasta D-vitamiinin puutteesta kärsivien hengitystieinfektioita (20). D-vitamiininpuutteisten henkilöiden kuolleisuus hengitystieinfektioihin oli saksalaisessa väestökohorttitutkimuksessa suurempi kuin niiden, joiden seerumin D(25)OH-pitoisuus oli yli 50 nmol/l (21).

Vaikeaa COVID-19-keuhkoinfektiota sairastavilta on mitattu pienempiä seerumin D(25)OH-pitoisuuksia kuin lieväoireisemmilta (22,23). Näyttö perustuu kuitenkin havainnointiin tutkimuksiin ja on osin ristiriitaista. Satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten tuloksia D-vitamiinilisän vaikutuksesta COVID-19:n ilmaantuvuuteen ja taudinkuvaan odotetaan vielä (22,23). D-vitamiinin puutteen korjaamisesta ja ehkäisemisestä saattaa luustohyötyjen lisäksi kuitenkin olla etua myös epidemian torjunnassa (22,23).

Auringonvalo ei Suomessa riitä saamaan aikaan ihon D-vitamiinisyntheseä loka- ja maaliskuun välisenä aikana (24). D-vitamiinia lisätään maassamme kuitenkin maitoon ja rasvaviljeläisiin, ja moni suomalainen käyttää D-vitamiinilisää (24). Keskimääräiset veren D-vitamiinipitoisuudet ovatkin Suomessa nykyään kohtalaisen hyvät (24). Erityinen D-vitamiinin puutteen riski on tummaihoisilla, vanhuksilla ja ympärivuorokautisessa hoidossa olevilla

(23). Pandemian aikana on lisäksi kehoitettu yli 70-vuotiaita rajoittamaan kodin ulkopuolella liikkumista. HUS on tehnyt suosituksen D-vitamiinilisästä näille ryhmille (TAULUKKO 2) (25).

Vaikutuksia muihin endokriinisiin sairauksiin

APECED-oireyhtymää sairastavien infektiokuolleisuus on muuta väestöä suurempaa, ja heillä esiintyy yleisesti diabetesta ja lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa (26). Lisäksi APECED-potilailla esiintyy tyypin 1 interferonia kohtaan IgG-luokan vasta-aineita, joita laajassa monikeskustyössä todettiin kymmenesosalla vaikean COVID-19-keuhkokuumeen sairastaneista eli 101 potilaalla (27). Kolmella heistä oli APECED-oireyhtymä (27). Lievää koronavirusinfektiota sairastaneilla interferonivasta-aineita ei todettu (27).

SARS-CoV-2 stimuloi interferonivastetta varsin heikosti, mikä on merkittävä syy sen taipumukseen aiheuttaa ärhäköitä infektioita. On pohdittu, voisiko plasmafereesi- tai beetainterferonihoidosta olla apua niille COVID-19-potilaille, joilla interferonivasta-aineita on todettu jo ennen sairastumista (27).

Kilpirauhanen ilmentää ACE2:ta, mikä voisi tehdä siitä SARS-CoV-2:n kohteen. Koronaviruspotilailla on kuvattu tyypillisiä kivuliaita eli subakuutteja kilpirauhastulehduksia, jotka useimmissa tapauksissa ilmenivät joitakin viikkoja akuutin infektion jälkeen. Vaikeaa COVID-19:ää sairastaneilla puolestaan on sairaalahoitoaikana todettu epätyypillisiä kivuttomia kilpirauhastulehduksia: kivuttomuuden syyksi on arveltu lymfosytopeniaa. Kilpirauhastulehdukseen liittyvän ohimenevän tyreotoxikoosivaiheen yhteydessä on ilmennyt

Ydinasiat

- ▶ Hyperglykemia huonontaa COVID-19:n ennustetta.
- ▶ Lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa sairastavien on tärkeää suurentaa glukokortikoidiannoksiaan sairauspäivinä.
- ▶ Lihavuus lisää etenkin teho- ja hengityskonehoitoon joutumisen todennäköisyyttä koronavirusinfektion yhteydessä.
- ▶ D-vitamiinin puutos saattaa altistaa vaikealle koronavirusinfektioille.

eteisvärinä ja laskimotukoksia, ja tyreotoksoosi on yhdistetty COVID-19:n huonompaan ennusteeseen (28).

Muutamilla potilailla on kuvattu primaarisen kilpirauhasen vajaatoiminnan kehittymisen COVID-19:n aikana tai jälkeen. Vaikeiden COVID-19-taudinkuvien yhteydessä on lisäksi todettu pienentyneitä veren tyreotropiini (TSH)- ja T_3 -pitoisuuksia, jotka sopivat pienen T_3 -arvon oireyhtymään. Ennen sairastumista todetut kilpirauhasen autoimmuunisairaudet eivät tietävästi altista vakavalle COVID-19-taudille (28).

Cushingin oireyhtymä lisää infektioherkyyttä sekä altistaa hyperglykemialle ja lihavuudelle. Sama pätee suprafysiologisten glukokortikoidiannosten pitkäaikaiseen käyttöön. Vielä ei ole kertynyt tietoa siitä, altistaako krooninen endo- tai eksogeeninen kortisolin ylimäärä erityisesti vaikealle COVID-19-taudille, mutta näiden potilaiden on silti viisasta pyrkiä suojautumaan infektiolta.

COVID-19:n yhteydessä on huolehdittava sekä mahdollisen hyperglykemian tehokkaasta hoidosta että tromboosiprofylaksista. Lisäksi pitää varmistaa, että muun sairauden vuoksi pitkäaikaisesti käytettävän glukokortikoidin annos on riittävä, jos tauti on vaikea ja korkeakuumeinen.

Neuroendokriinisiin kasvaintauteihin tai niiden somatostatiinianalogihoitoon ei tietävästi liity alttiutta vaikeaan koronavirusinfektioon. Solunsalpaajahoidoa saavien potilaiden vastustuskyky on heikentynyt, ja he kuuluvat

COVID-19:n riskiryhmään. Neuroendokriinistä kasvaintautia sairastavien potilaiden hoidon järjestämisestä pandemian aikana on laadittu eurooppalainen suositus (29).

Lopuksi

Koronaviruspandemian edetessä tutkimusnäyttöä taudin ennusteeseen vaikuttavista tekijöistä sekä taudin aiheuttamista ilmentymistä karttuu kiivaaseen tahtiin. Endokrinologiselta kannalta vaikean taudin ehkäisyssä avainasemassa ovat suurentuneen verengluukoosipitoisuuden korjaaminen ja painonhallinta. Nähtäväksi jää, vaikuttavatko pandemia ja toisaalta sen vuoksi tehdyt rajoitustoimenpiteet jatkossa endokriinisten sairauksien kuten diabeteksen ilmaantuvuuteen.

Rokottaminen COVID-19:ää vastaan on onneksi käynnistynyt, ja tätä artikkelia kirjoitettaessa uusien tautitapausten määrä maailmalla on alkanut pienentyä. Pandemian loppuun on kuitenkin vielä aikaa, ja uusia SARS-CoV-2-muunnoksia leviää Britanniasta, Etelä-Afrikasta ja Brasiliasta. On mahdollista, että SARS-CoV-2 jää pysyvästi ihmiskunnan seuralaiseksi kausiinfluenssan tapaan. Kaivataankin lisää tietoa koronavirusinfektion ja endokriinisten sairauksien yhteydestä. Uusien tutkimustulosten avulla pystymme entistä paremmin räätälöimään endokriinisten potilaiden hoitoja ja vaikuttamaan COVID-19:n ennusteeseen. ■

* * *

Kiitämme dosentti Tiinamajja Tuomeja kommenteista diabetesosuuteen.

MARIANNA VIUKARI, LL, sisätautien erikoislääkäri, endokrinologiaan erikoistuva lääkäri

CAMILLA SCHALIN-JÄNTTI, dosentti, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri, ylilääkäri

HUS, Meilahden sairaala, Vatsakeskus, endokrinologian klinikka

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET

Marianna Viukari: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Medtronic), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Medtronic)

Camilla Schalin-Jäntti: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Ipsen Nordic, Pfizer, Takeda), luottamustoimet (HUS Harvinaissairauksien (HAKE) johtoryhmän jäsen, European Society of Endocrinology (Executive Committee jäsen, Education Committee puheenjohtaja), Nordic NET Tumour Group Steering Committee jäsen, Endo ERN Steering Committee jäsen)

KIRJALLISUUTTA

1. Gupta A, Madhavan M, Sehgal K, ym. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:1017–32.
2. Kothandaraman N, Anantharaj R, Xue B, ym. COVID-19 endocrinopathy with hindsight from SARS. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, julkaistu verkossa 25.11.2020. DOI: 10.1152/ajpendo.00480.2020.
3. Apicella M, Campopiano M, Mantuano M, ym. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:782–92.
4. Barron E, Bakhaï C, Kar P, ym. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:813–22.
5. Sathish T, Cao Y. What is the role of admission HbA1c in managing COVID-19 patients? *J Diabetes*, julkaistu verkossa 22.12.2020. DOI:10.1111/1753-0407.13140.
6. Cariou B, Hadjadj, Wargny M, ym. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020;63:1500–15.
7. Singh A, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;167:10838.
8. Bornstein S, Rubino F, Khunti K, ym. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:546–50.
9. Inamdar S, Benias P, Liu Y, ym. Prevalence, risk factors, and outcomes of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 presenting as acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2020;159:2226–8.
10. Arlt W, Baldeweg S, Pearce S, ym. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2020;183:25–32.
11. Bergthorsdóttir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, ym. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4849–53.
12. Sanchis-Gomar F, Lavie C, Mehra M, ym. Obesity and outcomes in COVID-19: when an epidemic and pandemic collide. *Mayo Clin Proc* 2020;95:1445–53.
13. Yang J, Tian C, Chen Y, ym. Obesity aggravates COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*, julkaistu verkossa 1.12.2020. DOI:10.1002/jmv.26677.
14. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, ym. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* 2020;28:1195–9.
15. Cade B, Dashti H, Hassan S, ym. Sleep apnea and COVID-19 mortality and hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:1462–4.
16. Pan L, Huang P, Xie X, ym. Metabolic associated fatty liver disease increases the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Dig Liv Dis* 2021;53:153–7.
17. Fresán U, Guevara M, Elía F, ym. Independent role of severe obesity as a risk factor for COVID-19 hospitalization: a Spanish population-based cohort study. *Obesity* 2020;29:29–37.
18. Lighter J, Phillips M, Hochman S, ym. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis* 2020;71:896–7.
19. Moriconi D, Masi S, Rebelos E, ym. Obesity prolongs the hospital stay in patients affected by COVID-19 and may impact on SARS-CoV-2 shedding. *Obes Res Clin Pract* 2020;14:205–9.
20. Martineau AR, Jolliffe D, Hooper R, ym. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.
21. Brenner H, Holleczeck B, Schöttker B. Vitamin D insufficiency and deficiency and mortality from respiratory diseases in a cohort of older adults: potential for limiting the death toll during and beyond the COVID-19 pandemic? *Nutrients* 2020;12:2488.
22. Mercola J, Grant W, Wagner C. Evidence regarding vitamin D and risk of COVID-19 and its severity. *Nutrients* 2020;12:3361.
23. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, ym. Vitamin D and COVID-19 – evidence and recommendations for supplementation. *R Soc Open Sci* 2020;7:201912.
24. Raulio S, Erlund I, Männistö S, ym. Successful nutrition policy: improvement of vitamin D intake and status in Finnish adults over the last decade. *Eur J Pub Health* 2017;27:268–73.
25. HUS suosittelee D-vitamiinilisää ikääntyneille ja erityisryhmille. Helsinki: HUS 2020. www.hus.fi/ajankohtaista/hus-suosittelee-d-vitamiinilisaa-ikaantyneille-ja-erityisryhmille.
26. Brochers J, Pukkala E, Mäkitie O, ym. Patients with APECED have increased early mortality due to endocrine causes, malignancies and infections. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:2207–13.
27. Bastard P, Rosen L, Zhang Q, ym. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, julkaistu verkossa 24.9.2020. DOI:10.1126/science.abd4585.
28. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, ym. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*, julkaistu verkossa 25.11.2020. DOI:10.1007/s11154-020-09615-z.
29. Casey R, Valk G, Schalin-Jäntti C, ym. Endocrinology in the time of COVID-19: Clinical management of neuroendocrine neoplasmas (NENs). *Eur J Endocrinol* 2020;183:79–88.