

ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BAKIŞ AÇISIYLA YENİ KORONAVİRÜS HASTALIĞI

NOVEL CORONAVIRUS DISEASE FROM PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY PERSPECTIVE

Müge ATAR¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Cite this article as: Atar M. Novel Coronavirus Disease from Pediatric Endocrinology Perspective. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):209-213.

Öz

Tüm dünyayı sarsan yeni koronavirüs hastalığının erişkin çağda endokrinolojik hastalığı olan bireylerde daha ağır seyrettiği bilinmektedir. Çocukluk çağında obezitenin yüksek mortalite oranları ile ilişkisi öne sürülmektedir. Diyabet ekibi ile yakın iletişim halinde olması gereken Tip 1 diyabet (T1D) tanılı hastaların uzaktan eğitim ve teletıp yöntemleri ile desteklenmesi gerekmektedir. Adrenal yetmezlik ve T1D nedeniyle izlenen hastalar enfekte olmaları halinde özel yaklaşımlarla tedavilerinde değişikliklere gereksinim duyacaklardır. Karantina kuralları gereği rutin alışkanlıklarının dışına çıkan çocuklarda obezite sıklığında artış, bunun bir sonucu olarak da puberte prekoks sıklığında artış görülmektedir. Çocuklara evde dahi olsa egzersiz yapılması, sağlıklı beslenme rutinlerinden uzaklaşmamları gerektiği hatırlatılmalı, bu konuda desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19,, tip 1 diyabet, obezite, puberte prekoks

Abstract

The new coronavirus disease, which affects the whole world, has a more severe course in individuals with endocrinological disease in adulthood. Childhood obesity is suggested to be associated with high mortality rates. Patients diagnosed with Type 1 diabetes (T1D) who need to be in close contact with the diabetes team should be supported with online education and telemedicine methods. Patients who are followed with adrenal insufficiency and T1D diagnosis will need changes in their treatment with special approaches if they become infected. There is an increase in the frequency of obesity in children who go beyond their routine habits due to quarantine rules, and as a result, the frequency of precocious puberty increases. Children should be reminded to exercise even at home and not to stay away from healthy eating routines, and they should be supported in this regard.

Keywords: COVID-19, type 1 diabetes, obesity, precocious puberty

Giriş

Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19)'a bağlı ağır solunum yetmezliği olgularından dünya çapında milyonlarca insan etkilenmiştir. Ölümcül seyreden vakaların özellikle kronik hastalığı olan erişkinlerde daha çok

görüldüğü ve mortal seyrettiği saptandığından, çocukluk çağındaki kronik endokrinolojik patolojisi olan çocuklardaki durum aileler için kaygı uyandırmaktadır. Şu ana kadar yeni koronavirüs (SARS-CoV-2) enfeksiyonlarının adrenal yetmezlik (AY), obezite ve tip 1 diyabet (T1DM) nedeniyle izlenen çocuklarda daha

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drmimeatar@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 30.03.2021• **Kabul tarihi/Accepted Date:** 17.04.2021

ORCID IDs of the authors: M.A. 0000-0002-9153-8580

sık görüldüğüne dair bir veri yoktur ancak özellikle pandemi sürecinde fiziksel aktivitenin azlığı ve stres gibi nedenlerden dolayı obezite ve puberte prekoks sıklığının arttığı bilinmektedir. Bu yazıda çocukluk çağındaki endokrinolojik hastalıklar ile COVID-19 sürecinin nasıl ilerlediği ve COVID-19 pandemisinin endokrinolojik sonuçları özetlenmiştir.

Adrenal Yetmezlik

SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının AY tanısı olan çocuklarda daha sık görüldüğüne dair henüz kesin bir bilgi yoktur. Ancak AY olan çocuklarda daha önce başka enfeksiyonların daha sık görüldüğü ve buna bağlı olarak da ölümlerin sıklığının arttığı bildirilmiştir (1). AY'de doğal immün yanıt bozulmuştur (örneğin; doğal killer sitotoksitesisi) ve bu nedenle ortaya çıkan antiviral mekanizmalardaki bozukluklar özellikle solunum yolu virüs enfeksiyonlarına yatkınlık yaratmaktadır. SARS-CoV-2'nin en önemli immün yanıtı bozan etkilerinden birisi de konağın kortizol yanıtını bozmasıdır bunu adrenokortikotropik hormon (ACTH) benzeri aminoasit sekansları eksprese ederek gerçekleştirmektedir (2). Konak tarafından üretilen antikorlar aynı zamanda kendi ACTH moleküllerini de ortadan kaldırarak kortizol yanıtının sağlanamamasına neden olur. Bu nedenle SARS nedeniyle izlenen tüm hastalarda göreceli bir kortizol yetmezliği söz konusudur. Erişkinlerin yer aldığı bir çalışmada bu durum ispatlanmıştır (3). Ancak bu çalışmaya tezat olarak, bazı erişkin çalışmalarında kortizol yanıtının çok yükselebildiği ve bunun kötü prognozla ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (4). Kortizol yanıtının etkilenmesine neden olan farklı bir mekanizma ise hipotalamik-hipofizer etkilenmeye bağlı olarak gelişen kortizol yetersizliğidir. SARS nedeniyle izlenen hastalarda görülebilen santral hipotiroidizm ve DHEAS düşüklüğü geçici olarak ortaya çıkan hipofizit veya hipotalamik hasarı düşündürmektedir (5).

Topikal, inhale, oral, intraartiküler veya parenteral yol ile verilen kronik ekzojen glukokortikoid tedavileri sıklıkla, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. İmmüsupresif etkileri nedeniyle viral enfeksiyonlara yatkınlık nedeni olabilirler. Bunun yanı sıra anti-inflamatuar etkileri nedeniyle ateşi ve diğer enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilirler. Tüm bu nedenlerle glukokortikoid kullanan hastaların COVID-19 enfeksiyonuna yatkın oldukları, kesin bir veri olmasa da düşünülmektedir. Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın uzun süreli glukokortikoid kullanımına bağlı olarak baskılanabileceği unutulmamalı ve böyle hastalarda AY semptomları yakından takip edilerek adrenal krizin önüne geçilmelidir (6).

AY nedeniyle izlenen her hastaya akut stres durumlarında kullanmakta oldukları glukokortikoid dozunu

uygun şekilde artırmaları gerektiği belirtilmelidir. Öksürük, balgam ve ateş varlığı COVID-19 tanısını düşündürmektedir ve AY olan hastalar ivedilikle günlük glukokortikoid dozlarını üç katına çıkarmalı, semptomlar gerileyene kadar bu şekilde tedavilerine devam etmelidir. Böylece adrenal krizin önüne geçilecektir. Hastalar daha çok elektrolit içeren sıvı tüketmeli, oral sıvı alamayacak durumda olmaları halinde mutlaka sağlık kuruluşlarına başvurmalıdır. Klinik kötüleşme olan hastalara zaman kaybedilmeden parenteral hidrokortizon verilmelidir (7).

Tip 1 Diyabet

T1D patogenezinde öne sürülen mekanizmalardan birisi genetik olarak yatkın bireylerde çevresel tetikleyici varlığıdır (8). Koronavirüslerin vücuda anjio-tensin konverting enzim 2 (ACE2)'yi reseptör olarak kullanarak girdiği bilinmektedir ve ACE2 pankreasın beta hücrelerinde eksprese edilmektedir (9). Dahası, uzun süredir devam eden hipergliseminin, ACE2 ekspresyonunu (normalde COVID enfeksiyonu sırasında artar) azalttığı bulunmuştur ki böylece inflamasyonun zararlı etkisinden koruduğu bilinmektedir (10). Bazı çalışmalar SARS-CoV-2 pandemisi ile T1D insidans artışını beta hücrede eksprese edilen ACE2'ye bağlasa da, farklı merkezlerde T1D insidansında artış saptanmamıştır (11, 12).

T1D başvuru şekilleri hiperglisemi, diyabetik ketoz ve diyabetik ketoasidoz (DKA) şeklinde olabilmektedir. Dünyanın farklı noktalarından yapılan çalışmalarda pandemi sürecinde yeni T1D tanısı alan çocukların DKA ile başvurma oranlarının öncesine göre belirgin arttığı gösterilmiştir. Bunun sebebi olarak sağlık kuruluşlarına ulaşmaktaki zorluklar, sağlık kuruluşlarından bulaş nedeniyle korkulması ve psikososyal faktörler gösterilmiştir (13, 14).

Erişkin çağda diyabet varlığı SARS-CoV-2 ile enfekte olan bireylerde kötü prognozla ilişkilendirilmiş, bu durum T1D'li çocukların ailelerinde kaygıya neden olmuştur. Ancak çocukluk çağında T1D'li çocuklarda sağlıklı akranları ile benzer seyir saptanmıştır (15, 16). Bu nedenle erişkin verilerinin çocukluk çağı için geçerli olmadığı, T1D'li çocuğu olan ebeveynlerin gereksiz kaygıya kapılmamaları gerektiği vurgulanmalıdır. Ancak bu bilgilerin T1D'li çocuklar için geçerli olduğu ve Tip 2 Diyabet'in obezite ve hipertansiyonla daha çok ilişkili olduğu ve bu komorbiditelerin daha ağır COVID-19 ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır (17). Pandemi sürecinde tüm dünyada sağlık sistemlerinin evrilmesi, ailelerin çocukları ile evde daha çok zaman geçirmesi farklı sonuçlar doğurmuştur. Ülkemizde de soğaka çıkma yasaklarının başlaması, okulların uzaktan eğitim modeline geçmesi ile birlikte T1D'li bireyle-

rin yaşamları büyük ölçüde değişmiştir. Her ne kadar stresli ve zorlu zamanlar olsa dahi T1D'li çocukların hem kan şekeri takibini sıkı yaparak hem de evde egzersiz yaparak bu süreçlerle kolaylıkla başa çıkabildiği gösterilmiştir (18). Özellikle diyabet teknolojilerinin gelişmiş olması, bu süreçte teletıp yolunun devreye girmesi ile diyabet ekibi ile iletişimin devam etmesi kolay başa çıkmayı sağlamıştır. Sosyal medya araçlarının sık kullanılmaya başlanması da ailelerin birbiri ile tecrübe paylaşımlarını bu süreçte daha da arttırmıştır. Farklı bir çalışmada karantina kuralları gereği evde zaman geçiren T1D'li çocukların hedef aralıkta kalma sürelerinin arttığını, ayrıca hedef aralığın üzerinde geçirilen sürenin de düştüğünü ortaya koymuş bunu ailelerin çocukları ile daha çok zaman geçirerek hem yiyecek kontrolünü daha iyi yapabildiklerine hem de uygun zamanda müdahaleye başlamışlardır (19). Düşük gelirli ülkelerde ise insülinde dışa bağımlılık, yiyecek fiyatlarının pandemi sürecinde artması ve bu nedenle yiyeceklere ulaşmadaki zorluklar sonucunda T1D'li çocukların süreci yönetmesi zorlaşmıştır. Yurtdışı uçak transferlerinin sektöre uğraması bu ülkelere insülin sağlanmasında güçlükler neden olmuştur (20).

İyi glisemik kontrolün sürdürülmesi, pandemi boyunca enfekte olmaktan kaçınmak ve aynı zamanda ciddi diyabet komplikasyonlarını veya enfeksiyon durumunda hastalığın daha şiddetli seyrini önlemek için çok önemlidir. CGMS sistemlerinin sık ölçüm veya yoğun kullanımı, glisemik hedeflere ulaşılması, iç mekanlarda da olsa fiziksel aktivite yapılması ve sağlıklı gıda seçimleri yapılması şiddetle tavsiye edilmektedir (21).

Koronavirüsten korunmaya yönelik sosyal mesafe, yüz maskesi kullanımı, kapsamlı el yıkama, yüze dokunmaktan kaçınma ve yüzeylerin titizlikle dezenfekte edilmesi dahil olmak üzere genel kurallara uyulması önerilmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu gelişmesi halinde ailelerin "hasta günler yönetimi" prensiplerini ortaya koyması gerekir. Bu prensipler daha sık glukoz ve keton ölçümü, artmış insülin gereksinimleri nedeniyle insülin dozlarının adaptasyonu, yeterli hidrasyon sağlanmasıdır. Kusma, nefeste meyve kokusu, karın ağrısı, letarji veya konfüzyon gibi DKA habercisi olan semptomlar açısından aile uyanık olmalıdır. Böyle bir şüphe halinde vakit kaybetmeden acil servislere başvurulmalıdır. Bunun yanısıra özellikle birinci basamak hekimleri, şüpheli bir yeni tanı diyabet şüphesi halinde zaman kaybetmeden çocuk hekimlerine yönlendirme yapmalıdır (22).

Sürecin daha sağlıklı ilerlemesi için tanı almış T1D'li çocukların veya ailelerin diyabet ekibi ile iletişim halinde olması önerilmektedir. Hastaların kan şekeri dö-

kümleri, diyabet teknolojilerinin daha sık kullanılmaya başlaması ile kolaylıkla diyabet ekibine ulaştırılabilen, böylelikle yapılacak değişiklikler için zaman kaybının önüne geçilmektedir. Pandemi döneminin olumsuz etkilerinin en aza indirilmesi için tekrarlayan uzaktan eğitimler yapılmalıdır (21).

Obezite

Obezite; genetik, davranışsal ve çevresel belirleyicilerin üç ana bileşenine dayanan küresel bir salgındır. Son iki bileşen, COVID-19 salgını sırasında çocuklar da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında zorlayıcı olmuştur. Okulların kapanması organize fiziksel aktivitenin azalmasına, hareketsiz yaşam tarzının, ekranda geçirilen sürenin, ve strese bağlı yüksek kalorili yiyecek tüketimin artmasına neden olarak kilo alımına yatkınlık sağlamıştır. Aileler açısından da sokağa çıkma yasaklarının olması nedeniyle oldukça zorlayıcı bir hal almıştır. Buna karşın aileler, aile bağlarını güçlendirmek için ev yapımı yemek yapımını arttırmış, sosyal medyada yayınlanan çeşitli sanal fırsatların da etkisiyle çocukları evde fiziksel aktivite yapmaya teşvik etmeye başlamıştır (23).

Erişkinlerde obezite COVID-19 nedeniyle izlenen hastalarda artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bunların nedenleri şunlardır;

1) **ACE2:** Obezite renin-angiotensin sistemindeki dengesizliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu dengesizlik artmış angiotensin 2 düzeyleri ile karakterizedir. Angiotensin 2, ACE2 aracılığı ile angiotensin 1-7' e dönüşmektedir. Angiotensin 2 pro-inflamatuvar etkiye sahipken, angiotensin 1-7 ise anti-inflamatuvar etkiye sahiptir. Dolayısı ile artmış angiotensin 2 seviyeleri, obezitede bozulmuş, pro-inflamatuvar bir immün cevaba neden olmaktadır. SARS-CoV-2 daha önce de belirtildiği gibi konağa girmek için ACE2'yi reseptörü olarak kullanmaktadır ve bu yol genellikle akciğerler olmaktadır. ACE2 aynı zamanda yağ dokusundan eksprese edilmektedir. Bu nedenle akıllara yağ dokusunun enfekte olup olamayacağı veya viral bir rezervuar olarak rol alıp almayacağı sorusunu getirmektedir. Böyle bir durumda viral yük artacak, zaten obezitenin doğası gereği varolan inflamasyon seviyesi artacaktır(24, 25).

2) Obezite tip 2 diyabet, hipertansiyon, trombojenik riskler ve akciğer bozuklukları ile karakterizedir. Tüm bu komorbiditeler COVID-19 ile mücadeleyi olumsuz yönde etkilemektedir(26).

3) **Virüs bulaşı:** İnfluenza A virüsü ile yapılan çalışmalarda viral yayılımın obez hastalarda arttığı bilinmektedir. Bunun nedeni olarak obez hastaların obez olmayan hastalara göre daha çok virüs bulaştırdığının

gözlenmesi olduğu öne sürülmüştür. SARS-CoV-2 nin influenza benzeri bir virüs olması nedeniyle benzer bulguların ortaya çıkacağı düşünülmektedir (27, 28).

4) *Aşı etkinliği*: Henüz aşı SARS-CoV-2 aşı programlarının obezlerdeki etkinliği ile ilgili net bir veri olmasa da, obez bireylerin influenza A aşılara karşı yetersiz cevap oluşturduğu bilinmektedir (29, 30).

5) *Leptin*: Obezite artmış leptin seviyeleri ve düşük adiponektin seviyeleri ile karakterizedir. Leptin pro-inflamatuvarken, adiponektin ise anti-inflamatuvardır. Aynı zamanda leptinin immün düzenleyici bir rolü vardır, yüksek miktarlarda bulunması regülatuvar T hücre sayısını ve pro-inflamatuvar tip T-helper 1 düzeylerini artırmaktadır. Bu durum kronik düşük seviyeli inflamasyon haline olumsuz katkı sağlayarak SARS-CoV-2 enfeksiyonlarına bozulmuş immün cevaba neden olabilir (27, 31).

Erişkinlerde obezitenin kötü prognoz ile ilişkisi bilinmektedir ancak bu durumun çocukluk çağı için geçerliliği hala bilinmemektedir. Obezite azalmış ekspiratuvar rezerv volüm, azalmış fonksiyonel kapasite ve solunum sistemi kompliansına neden olmaktadır (32). Bu nedenle bozulmuş akciğer fonksiyonları mortalitenin artmasına katkı sağlar. Ancak halen çocukluk çağındaki obezitenin COVID-19 pandemisindeki etkileri aydınlığa kavuşmamıştır. Bazı çalışmalarda mekanik ventilatör gereksinimi olan çocuklarda sıklıkla obezite olduğu gözlenmiştir. Erişkin çağıdaki kadar metabolik sendrom bileşenleri çocukta görülmediği için, erişkin kadar kötü etkileri olmayabileceği düşünülse de başka bir çalışmada invaziv ventilasyon gerektiren vakaların %23'ünün obez olduğu görülmüştür. Obezitenin etkileri hakkında yorum yapabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (33, 34).

Obezite kompleks bir sorundur ve pandemi dönemindeki karantina kuralları obezitenin artışına neden olmuştur. Çocukların sağlıklı beslenme konusunda ve düzenli egzersiz yapmaları konusunda desteklenmeleri önemlidir.

Puberte Prekoks

Puberte henüz bilinmeyen mekanizmalarla hipotalamustan artmış gonadotropin-releasing-hormon (GnRH) salınımı sonucunda gelişir. Birçok endokrinolojik değişim sonucunda sekonder seks karakterlerinin, büyüme atağı ve üreme kabiliyetinin gelişmesi ile sonlanır. Puberte prekoks ise erkeklerde 9 yaş, kızlarda ise 8 yaş öncesinde başlayan pubertal bulgular olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda puberte yaşı giderek erkene kaymaktadır. Bunun sebebi olarak fetal nutrisyon, çocukluk çağı diyet alışkanlıkları, fizyolojik

faktörler, endokrin bozucular ve elektromanyetik alan maruziyeti gösterilmektedir (35, 36).

SARS-CoV-2 pandemisinin bir etkisi de puberte prekoks vakalarının sayısında artış ve puberte temposunun hızlanmasıdır. Bunun nedeni olarak obezite sıklığında artış, elektronik cihazların daha çok kullanılması ve sağlıksız mental durum gösterilmiştir. Hastalık geçirme korkusu, hastalığı geçirme ve sosyal ilişkilerin kısıtlı olması sağlıksız mental durumla ilişkilendirilmiştir.

Bunun yanısıra okulların kapanması, sosyal ilişkilerin bozulması, günlük alışkanlıklarda değişiklikler ve ailelerin finansal konulardaki kaygıları çocukların duygusal durumlarını yakından etkilemiştir. Tüm bu nedenlerden puberte temposunda artış görülmeye başlandığı düşünülmektedir (37, 38).

Ekran süresinin artması, elektromanyetik alanlara maruziyeti artırmış, bunun da azalmış melatonin sentezi ile ilişkisi öne sürülmüştür. Melatonin GnRH salınımını suprese ederek puberteyi baskılar ve melatonin düzeyinin azalması erken puberte ile ilişkili olabilir (37, 39).

Sonuç

Erişkin çağıdaki endokrin hastalıklar ile COVID-19 mortalitesi arasında sıkı bir ilişki olsa da çocukluk çağında bu ilişki net olarak gösterilememiştir. Genel olarak çocukluk çağındaki seyri daha selim olan SARS-CoV-2'nin yayılımını önlemek için alınan önlemlerin sonuçları daha çok ön plana çıkmıştır. Karantina kuralları gereği evde çok fazla zaman geçiren sağlıklı çocuklarda obezite ve puberte prekoks sıklığında artışa neden olmuştur. T1D ve AY tanısı ile izlenen hastaların ise sağlık kuruluşlarından bulaş endişesi ile uzak durmaları kötü kontrollere neden olabilir. COVID-19 seyri sırasında tanılı T1D ve AY hastaları mutlaka diğer enfeksiyonlarda olduğu gibi yapılması gerekenleri yaparak, önlem olarak ve pediatrik endokrin danışımı yapılarak izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Erichsen MM, Løvås K, Fougner KJ, Svartberg J, Hauge ER, Bollerslev J, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(2):233-7.
2. ESPE Physician Information on COVID-19 and Pediatric Endocrine Diseases Disease specific information and advice: ADRENAL INSUFFICIENCY available at: <https://www.eurospe.org/media/2331/espe-physicians-information-on-covid-19-and-adrenal-insufficiency.pdf> [Internet]. 2020.
3. Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, Aljamei H, Bakhsh A, Alsudani N, et al. The Impact of COVID-19 Viral Infection on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocr Pract.* 2021;27(2):83-9.

4. Tan T, Khoo B, Mills EG, Phylactou M, Patel B, Eng PC, et al. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):659-60.
5. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ, Lee LS. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(2):197-202.
6. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JO, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2277-84.
7. Arlt W, Baldeweg SE, Pearce SHS, Simpson HL. ENDOCRINOLOGY IN THE TIME OF COVID-19: Management of adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(1):G25-G32.
8. Lönnrot M, Lynch KF, Elding Larsson H, Lernmark Å, Rewers MJ, Törn C, et al. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study. *Diabetologia.* 2017;60(10):1931-40.
9. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193-9.
10. Bindom SM, Lazartigues E. The sweeter side of ACE2: physiological evidence for a role in diabetes. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;302(2):193-202.
11. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care.* 2020;43(11):e170-e1.
12. Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C, Ziegler J, Reschke F, Hammersen J, et al. Did the COVID-19 Lockdown Affect the Incidence of Pediatric Type 1 Diabetes in Germany? *Diabetes Care.* 2020;43(11):e172-e3.
13. Dayal D, Gupta S, Raithatha D, Jayashree M. Missing during COVID-19 lockdown: Children with onset of type 1 diabetes. *Acta Paediatr.* 2020;109(10):2144-6.
14. Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, Rohrer TR, Warncke K, Hammersen J, et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA.* 2020;324(8):801-4.
15. DiMeglio LA, Albanese-O'Neill A, Muñoz CE, Maahs DM. COVID-19 and Children With Diabetes-Updates, Unknowns, and Next Steps: First, Do No Extrapolation. *Diabetes Care.* 2020;43(11):2631-4.
16. Cardona-Hernandez R, Cherubini V, Iafusco D, Schiaffini R, Luo X, Maahs DM. Children and youth with diabetes are not at increased risk for hospitalization due to COVID-19. *Pediatr Diabetes.* 2021;22(2):202-6.
17. Nogueira-de-Almeida CA, Del Ciampo LA, Ferraz IS, Del Ciampo IRL, Contini AA, Ued FDV. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96(5):546-58.
18. Passanisi S, Pecoraro M, Pira F, Alibrandi A, Donia V, Lonia P, et al. Quarantine Due to the COVID-19 Pandemic From the Perspective of Pediatric Patients With Type 1 Diabetes: A Web-Based Survey. *Front Pediatr.* 2020;8:491.
19. Schiaffini R, Barbetti F, Rapini N, Inzaghi E, Deodati A, Patera IP, et al. School and pre-school children with type 1 diabetes during Covid-19 quarantine: The synergic effect of parental care and technology. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108302.
20. Klatman EL, Besançon S, Bahendeka S, Mayige M, Ogle GD. COVID-19 and type 1 diabetes: Challenges and actions. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108275.
21. ESPE Physician Information on COVID-19 and Pediatric Endocrine Disease Disease specific information and advice – Type 1 Diabetes <https://www.eurospe.org/media/2315/espe-physician-information-on-covid-19-and-type-1-diabetes.pdf> [Internet]. 2020.
22. Coronavirus infection (COVID-19) and children with diabetes - International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. <https://www.ispad.org/general/custom.asp?page=CoronavirussinfectionCOVID-19>. Accessed 19 Sep 2020 [Internet].
23. Cuschieri S, Grech S. COVID-19: a one-way ticket to a global childhood obesity crisis? *J Diabetes Metab Disord.* 2020:1-4.
24. Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(7):1191-4.
25. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy.* 2020;75(11):2829-45.
26. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation.* 2020;142(1):4-6.
27. Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol.* 2020;57(6):759-64.
28. Maier HE, Lopez R, Sanchez N, Ng S, Gresh L, Ojeda S, et al. Obesity Increases the Duration of Influenza A Virus Shedding in Adults. *J Infect Dis.* 2018;218(9):1378-82.
29. Townsend MJ, Kyle TK, Stanford FC. COVID-19 Vaccination and Obesity: Optimism and Challenges. *Obesity (Silver Spring).* 2021;29(4):634-5.
30. Karlsson EA, Hertz T, Johnson C, Mehle A, Krammer F, Schultz-Cherry S. Obesity Outweighs Protection Conferred by Adjuvanted Influenza Vaccination. *mBio.* 2016;7(4).
31. Rebello CJ, Kirwan JP, Greenway FL. Obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: is leptin the link? *Int J Obes (Lond).* 2020;44(9):1810-7.
32. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(6):1005.
33. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):868-73.
34. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet.* 2020;395(10236):1544-5.
35. Parent AS, Rasier G, Gerard A, Heger S, Roth C, Mastronardi C, et al. Early onset of puberty: tracking genetic and environmental factors. *Horm Res.* 2005;64 Suppl 2:41-7.
36. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(3):137-45.
37. Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, Paci S, Parpagnoli M, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):165.
38. Dave H, Yagnik P. Psycho-social impact of COVID-19 pandemic on children in India: The reality. *Child Abuse Negl.* 2020;108:104663.
39. Boafó A, Greenham S, Alenezi S, Robillard R, Pajer K, Tavakoli P, et al. Could long-term administration of melatonin to prepubertal children affect timing of puberty? A clinician's perspective. *Nat Sci Sleep.* 2019;11:1-10.