

기고

이번 호에서는 NAFLD 소견을 보이는 만성간질환자가 대사증후군 소견자에서 관찰된 것처럼 ‘코로나19 감염에 어떻게 취약한지’, ‘감염 후 어떠한 병의 경과를 보이는지’, 이에 따른 ‘건강관리대책은 무엇인지’ 살펴보고자 한다.

코로나19에 대응한 사업장 만성질환자 건강관리대책

(2) 만성간질환 중심으로



하명화

대한산업보건협회
인산산업보건센터
직업환경의학전문의를

지난 호에서는 코로나19에 대응하여 ‘대사증후군 소견자가 건강한 사람에 비하여 어떻게 코로나19 감염에 취약한지’와 ‘감염 후 질병의 경과 및 관리대책’을 살펴보았다.

대사증후군 소견자의 코로나19 감염 시 병리기전은 폐, 소화기관, 담관, 심장 및 신장 등에 정상적으로 존재하는 안지오텐신-전환효소 2(ACE2)의 조절장애로, SARS-CoV-2가 ACE2 작용 시 결합하게 되는 세포수용체의 같은 입구를 통해 세포 내로 침투하여 증식하게 되는데, 이는 과도한 사이토카인 분비를 초래하여 면역체계의 손상을 가져온다. 이로 인해 급성호흡곤란증후군(ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome)을 일으키고 다발성 장기 손상이 나타난다. 특히 당뇨, 비만 등 대사증후군 소견자에게서는 감염 이후에 심각한 진행이 더욱 뚜렷하게 보여 고위험군으로 관리되어야 함을 확인하였다.

사업장 근로자 건강진단 결과, 대사증후군 이외에 이상소견으로는 간장질환이 있는데 간염이나 음주와 관계없이 만성적인 간질환 소견 즉,

비알콜성 지방간질환(NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)을 들 수 있다. 이번 호에서는 NAFLD 소견을 보이는 만성간질환자가 대사 증후군 소견자에서 관찰된 것처럼 ‘코로나19 감염에 어떻게 취약한지’, ‘감염 후 어떠한 병의 경과를 보이는지’, 이에 따른 ‘건강관리대책은 무엇인지’ 살펴보고자 한다.

비알콜성 지방간질환(NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)

비알콜성 지방간질환은 음주와 관계없이 단순히 지방의 축적으로 지방간(Steatosis) 소견을 보이는 비알콜성 지방간질환 및 비알콜성 지방간염(NASH)의 양상으로 나타난다. NAFLD는 지방간 염증으로부터 간경변에 이르는 대사성질환으로 최근에는 대표적인 만성질환으로 중요하게 인지되고 있다.

간지방의 축적은 초기에는 치명적이지 않으나 간섬유화 과정을 거쳐 간경화, 간부전 혹은 간암으로까지 이행할 수 있다. 이러한 진행은 상당히 느려 발병 이후 수십 년이 경과해도 증상이 없는 경우가 태반이다.

NAFLD는 과체중, 비만, 심혈관계질환 및 대사증후군과 관련성이 많은데 지방조직의 조절이 안되고 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병을 동반하거나 장 세균의 변화를 가져오고 신경 및 호르몬 불균형을 초래하는 등 다양한 임상증상을 보인다. NAFLD의 유병률이 상당히 높음에도 불구하고 우연히 진단되는 경우가 많다.



66

NAFLD는 지방간 염증으로부터 간경변에 이르는 대사성질환으로 최근에는 대표적인 만성질환으로 중요하게 인지되고 있다. 간지방의 축적은 초기에는 치명적이지 않으나 간섬유화 과정을 거쳐 간경화, 간부전 혹은 간암으로까지 이행할 수 있다.

99

간기능 효소의 증가는
코로나19가 심각한
경우에 더 자주 보였는데,
만성간질환이 가장
주요 원인으로, 이는
만성간염, NAFLD가
있다.

NAFLD는 비만과 대사증후군을 동반한 경우가 많으므로 생활습관의 변화가 무엇보다 중요시된다. 식습관을 개선하여 섭취 칼로리를 제한하고 규칙적인 운동을 해야 한다. NAFLD 및 NASH는 제2형 당뇨병 및 심혈관질환을 유발하는 데에도 영향을 미쳐 세심한 관리가 필요하다.

비알콜성 지방간질환 및 면역체계 손상

NAFLD는 만성 염증질환으로 가는 간 손상의 스펙트럼에 있으며, 간과 지방조직의 가장 중요한 염증 중재자로는 아디포카인으로 알려져 있다. 동물실험에서 간의 선천면역 시스템인 사이토카인의 생성은 만성 염증 진행에서 중요하게 작용하며, 선천 면역시스템이 결여된 경우 자연 살생-T세포(NKT: Natural Killer T)의 감소가 관찰되는데 이는 간 쿠퍼세포의 이상에서 오며 NKT 세포가 충족되면 NAFLD 상태가 호전된다.

코로나19와 간기능 장애

PubMed(2000. 1~2020. 4)에 게재되었던 1,121,078 논문을 토대로 하여 AI(Artificial Intelligence) 기법으로 'Phyton Libray Entrez'를 활용한 연구결과를 지난 회에서 소개한 바 있다. 코로나19 감염 시 당뇨병 및 대사증후군의 위험요인으로 3가지 중요한 병리기전 즉, ACE2 조절장애, ALT(Alanine Aminotransferase) 증가를 보이는 간기능 장애, 그리고 만성 전신성 염증을 확인하였다. 여기에서는 간기능 장애에 대해서 좀 더 상세히 살펴보겠다.

간기능 효소 ALT(Alanine Aminotransferase)

코로나19 감염 시 간기능 효소인 ALT의 경미한 증가는 새로이 감염된 환자에서 급성호흡곤란증후군(ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome)으로의 진행을 예측한 가장 뚜렷한 임상적 생체지표였다. 중국에서 SARS-Co-2에 감염되었던 환자에서도 70~80%의 정확도를 보이며 예측 생체지표로도 나타났고 특히 심각한 중증 환자에서 더 많이 보였다.

ALT(Alanine Aminotransferase) 및 AST(Aspartate Amino

Transferase) 모두 코로나19 감염과 관련성이 있다. 간기능 효소의 증가는 코로나19가 심각한 경우에 더 자주 보였는데, 만성간질환이 주요 원인으로, 이에는 만성간염, NAFLD가 있으며 당뇨와 함께 대사증후군을 동반한 경우에도 나타났다.

코로나19 감염 시 ALT 증가는 간질환이 대사증후군 및 당뇨와 밀접한 관계가 있음을 알 수 있다. 5년 이상된 당뇨환자를 추적한 연구결과에서 대사증후군 소견의 증가와 함께 AST보다는 ALT에서 뚜렷한 증가를 관찰하였다. 이외의 여러 연구에서 당뇨, 대사증후군 및 NAFLD에서 ALT의 경미한 증가를 보였다.

ALT의 증가를 보이는 만성간질환은 당뇨와 마찬가지로 코로나19 감염에 대해서 '공통의 적'이다. '공통의 적'의 생리적 역할을 이해하기 위한 PubMed의 자료분석을 보면 당뇨, 코로나19, ACE2, 염증, ALT 및 간질환이 연결되어 있음을 알 수 있다.

'간 축(Liver Axis)'이 당뇨와 관련성을 보였던 'ACE2 축(ACE2 Axis)' 및 '염증 축(Inflammation Axis)'과 연결되어 있고 '간 축(Liver Axis)' 옆에 ALT의 증가를 보이는 것으로 나타났다.



66

ALT의 증가를 보이는 만성간질환은 당뇨와 마찬가지로 코로나19 감염에 대해서 '공통의 적'이다.

'공통의 적'의 생리적 역할을 이해하기 위한 PubMed의 자료분석을 보면 당뇨, 코로나19, ACE2, 염증, ALT 및 간질환이 연결되어 있음을 알 수 있다.

99

코로나19와 간질환의 연결 사이에 염증이 있다. 염증의 3가지 생체지표는 섬유화, 인터루킨-6(IL-6) 및 임파구이다. 염증 확인을 위해서 IL-6 및 임파구 수는 반드시 검사하는 항목으로 코로나19 감염 시 이들 생체지표에 현저한 이상이 나타났다. 예로, 사망자에게서의 IL-6가 생존자에 비해 2~5배정도 높았으며, 임파구 수는 2~5배 정도 낮았다.

코로나19 및 비알콜성 지방간질환

중국에서 발생한 코로나19 감염자에게서 간질환은 14~53%의 발생률을 보였으며 간질환의 양상은 NAFLD였다. 2020년 1월 20일에서 2월 17일 사이에 병원에 입원한 코로나19 감염자에서 NAFLD 상태를 확인하였다. NAFLD로 진단한 경우는 다음과 같다.

- 1) ALT(Alanine Aminotransferase)가 남자에서 > 30 IU/L, 여자에서 19 IU/L인 경우
- 2) ALP(Alkaline Phosphatase) > 상한선 및 GGT(Gamma Glutamyltransferase) > 상한선을 동반한 경우
- 3) ALT 및 ALP 증가가 함께 온 경우

202명의 환자가 입원당시, 절반에 이르는 101명(50%)이 그리고 입원 중에 152명(75.2%)정도가 NAFLD로 진단되었다. NAFLD가 확인된 환자는 NAFLD가 없는 환자에 비해(44.7% vs 6.6%) 질병의 심각한 경과를 보였으며, 퇴원 시까지 간기능 이상이 NAFLD(70% vs 11.1%)에서 더 높게 나타났다. 아울러 바이러스 보유시간도 NAFLD에서 더 높았다(17.5일±5.2일 vs 12.1일±4.4일).

비교적 경한 간질환 소견을 보였으며 담관보다는 간세포 손상으로 나타났다. 부검에서 지방간 소견을 보인 경우 T세포의 과다증폭을 보인 것은 감염 시 직접적인 간세포 손상보다는 면역 체계의 손상에서 기인했음을 알 수 있다.

코로나19 감염 시 복통 및 설사를 호소하는 것은 소장에는 많은 ACE2



66

NAFLD는 최근 MAFLD 즉, 대사장애를 동반한 간질환이라 명명되었는데 간염유화 점수가 높을수록 코로나19의 심각한 경과를 보이는 위험도가 높았다.

99

수용체가 원인으로 소장으로부터 많은 양의 혈류가 간으로 가게 되고, 바이러스가 간망상체계(Hepatic Reticular System)를 통해 순환할 때 간쿠퍼세포에서 강력한 사이토카인을 생산하기 때문인 것으로 나타났다. 코로나19의 심각한 병리기전은 간 선천면역이 손상되어 온 것으로 보였다.

NAFLD에서 높은 체질량지수(BMI: Body Mass Index)를 보인 경우 감염 시 심각한 병의 경과를 보였다.

코로나19와 대사장애를 동반한 간질환(MAFLD: Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease)

NAFLD에서 코로나19 감염 시 위중한 상태로 진행되는 것을 관찰하였다. NAFLD는 최근 MAFLD 즉, 대사장애를 동반한 간질환이라 명명되었는데, 간섬유화 점수가 높을수록 코로나19의 심각한 경과를 보이는 위험도가 높았다.

연구대상자는 중국에서 2020년 1월과 2월 사이에 코로나19 확진 판정을 받아 병원에 입원한 310명의 환자로, 이중 150명은 비만 관련성 연구에 포함되었던 대상자였다.

간염이 있거나 지나친 음주, 폐질환 혹은 암환자의 경우는 제외하였다. 지방간 여부는 CT(Computed Tomography) 검사를 통해 MAFLD를 진단하고 간섬유화 정도에 따라 섬유화점수-4(FIB-4, Fibrosis-4)를 기준으로 높음, 중간 및 낮음으로 나누었다. 310명 중 MAFLD는 94명(30.4%)이었다. 높은 섬유화점수를 보인 케이스는 연령이 높고, 비만, 당뇨를 동반한 경우로 간기능효소 및 CRP(C-Reactive Protein) 증가를 보였으며 코로나19의 경과도 매우 위중하였다. 섬유화가 진행된 MAFLD의 경우 바이러스에 의해 간에서 염증성 사이토카인이 분비되면서 사이토카인 스톱이 초래되어 코로나19의 경과를 악화시킨 것으로 보였다.

코로나19와 간손상 및 ACE2의 관련성

본 연구에서는 코로나19와 간손상 관련성을 기존의 간손상이 질병의 경과에 영향을 미쳤을 것으로 보았다. NAFLD는 대사증후군 소견과

NAFLD에서는
코로나19의 경과가
심각하므로 NAFLD
소견자의 확인과 조기
관리가 중요하다.
기존의 간손상과
관계없이 코로나19
감염으로 간기능 장애를
일으키기도 한다.

관련성이 있는 가장 흔한 간질환이다. ACE2가 정상적일 때에는 간세포 및 담관세포에서 소량 보이는데, 만성적인 간손상 시에는 증가한다. 정상적인 상태에서 ACE2는 항비만, 항염증 효과를 보이거나 감염 시 SARS-CoV-2의 침입 경로가 일치해서, 대사증후군 자체가 바이러스를 증가시키고 간질환 시 ACE억제제 치료를 하는 경우 바이러스 증식이 더욱 가중되어 코로나19의 심각한 경과를 가져온다.

간세포 대부분이 식세포인 쿠퍼세포로 NAFLD에서 이미 사이토카인 생성이 증가해 있는데다 코로나19 감염 시 사이토카인 생성이 더욱 증가하여 코로나19의 진행을 가속화시키는 것으로 보였다. NAFLD에서는 코로나19의 경과가 심각하므로 NAFLD 소견자의 확인과 조기 관리가 중요하다. 기존의 간손상과 관계없이 코로나19 감염으로 간기능 장애를 일으키기도 한다.

코로나19에 대응한 만성간질환자 관리

SARS 환자의 60%에서 간손상을 보였으며 이들 환자의 간세포에서 SARS-CoV 바이러스 입자가 발견되었다. SARS-CoV-2 역시 간조직을 손상시키고 간기능 저하를 가져왔는데, 코로나19에 감염된 환자의 14~53%에서 간기능 효소의 이상을 보였다.

간손상의 원인으로는 SARS-CoV-2 바이러스의 직접적인 영향, 패혈성 쇼크(Septic Shock) 이후의 간접적 영향, 다발성 장기손상, 약물독성, 면역관련 간염 혹은 코로나19 증후군의 전신 염증반응인 사이토카인 스톱을 들고 있다. 기존의 B형 혹은 C형간염을 가진 간질환의 경우 지속적인 치료를 받아야 하며 면역억제치료를 받는 경우 더욱 철저한 관리 및 치료가 이루어져야 한다.

코로나19 대유행 시 간질환자의 관리

코로나19 감염으로 입원한 환자들을 살펴봤을 때 ALT(Alanine Aminotransferase) 상승, 혈소판 감소, 알부민치 감소가 있는 경우에 사망률이 높았다. 이 변화가 기존의 간질환으로 온 것인지 혹은 바이러스 감염에 의한 간손상인지는 명확하지 않다.

간경변 시에는 면역기능장애로 감염의 위험도가 올라간 것으로 보이



66

코로나19 감염 후 초래된 간손상이 질병의 진행에 심각한 영향을 주지 않았다는 연구결과에도 불구하고 기존의 간질환이 위중한 경과를 보였다는 연구가 있어 만성간질환자는 고위험군으로 관리하여 가급적 코로나19 노출을 피해 감염을 예방할 수 있어야 한다.

99

며, 간이식이나 자가면역질환자에서 면역억제제 치료 시 마찬가지로 기전으로 위험도가 올라가는 것으로 나타났다. 만성 B형간염이 코로나19 경과에 영향을 미치지 않았을 것으로 보였다.

코로나19 감염 시 간기능 손상은 보이지만 심각한 질병으로 진행된 경우에도 치명적인 간부전 양상은 보이지 않았다. SARS-CoV-2가 ACE2의 수용체를 통해 간세포를 직접적으로 감염시키는데, 이로 인해 간손상을 초래한 것이 코로나19의 치명적인 질병의 경과에 기여하지 않았다. 그럼에도 불구하고 만성간질환자 관리는 중요하게 이루어져야 한다.

만성간질환자를 위한 주의사항

코로나19 감염 후 초래된 간손상이 질병의 진행에 심각한 영향을 주지 않았다는 연구결과에도 불구하고 기존의 간질환이 위중한 경과를 보였다는 연구가 있어 만성간질환자는 고위험군으로 관리하여 가급적 코로나19 노출을 피해 감염을 예방할 수 있어야 한다.

안정적인 간질환인 경우 가능하다면 전문의료기관 방문을 미루는 것이 좋으며 주기적인 검사가 필요한 경우 가까운 의료기관 이용을 추천한다. 만성간염은 코로나19 감염 시 치명적인 임상진행의 위험도를 높이지 않는다고 보았으나 그렇지 아니한 결과를 보이는 연구결과도 있어 예방을 위한 관리를 필요로 한다. 가까운 의료기관을 이용하고 필요시에는 전화상담을 권유한다.

NAFLD 및 NASH의 경우 당뇨, 고혈압, 비만 등 대사증후군 소견 동반으로 코로나19로의 심각한 경과 위험도가 올라가므로 적극적인 예



66

간염이나 음주력과 관계없이 나타나는 NAFLD 경우 사업장에서 관리가 되어야 할 만성질환이며, 특히 비만, 당뇨 등 대사증후군 소견을 동반하는 경우 더욱 주의를 요한다.

99

방 및 관리가 필요하다. 면역억제제 치료 중인 자가면역 간질환의 경우 면역억제제의 사용 감소가 요구되나 반드시 의사의 지시를 따른다. 아울러 폐렴 예방접종을 권유한다.

이상으로 만성간질환이 코로나19 감염 시 병리기전 및 질병의 경과에 어떠한 영향을 미쳤는지 살펴보았다.

코로나19에 감염된 환자의 임상경과를 관찰한 연구결과에서 81%에서는 경한 증상을, 14%는 위중한 상태 그리고 5%는 치명적인 양상을 보여 강한 전파력에 비해 건강한 사람에게서 감염 시 대부분 경미한 증상을 보였다. 이는 다행스러운 일이다. 높은 연령층과 당뇨, 비만, 고혈압 등 대사증후군 소견자, 심혈관계질환, 만성 호흡기질환 및 암환자에서 위중한 병의 경과를 가져올 고위험군으로 관리가 필요하다는 것은 이미 밝혀진 바 있다.

최근 만성질환으로 간주되고 있는 NAFLD 역시 코로나19 감염에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 주요병리기전은 대사증후군에서 보인 것과 흡사한데 ACE2 조절장애 및 면역체계의 손상이었다. 정상적인 상태일 때 ACE2는 간세포 및 담관세포에서 소량으로만 존재해서 항비만, 항염증 효과를 보이는데 간손상 시에는 이가 증가하게 되고, 감염 시에는 SARS-CoV-2의 침입 경로가 일치해서 바이러스 증식이 가중되어 코로나19의 심각한 경과를 가져오는 것으로 확인되었다.

간손상의 원인으로는 SARS-CoV-2바이러스의 직접적인 영향, 폐혈성 쇼크 이후의 간접적 영향 혹은 전신 염증반응인 사이토카인 스톰을 들고 있다. 특히 섬유화가 진행된 경우, 간쿠퍼세포에서 강력한 염증

대부분의 만성질환이 유해한 유기화학물질들이 아주 낮은 농도에서 노출되어 발병된 것으로 밝혀지고 있는 현시점에서 코로나19에 대응한 만성질환자의 건강관리 대책을 세우는 것은 잃어버린 환경과의 고리를 찾아 연결하는 첫 단추가 될 수 있을 것이다.

성 사이토카인의 분비는 더욱 두드러져 간 선천면역의 손상을 가져오며 염증의 진행을 가중화 시켰다.

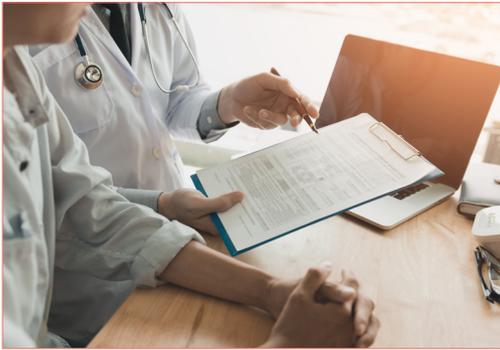
이상에서 본 바와 같이 간염이나 음주력과 관계없이 나타나는 NAFLD 경우 사업장에서 관리가 되어야 할 만성질환이며, 특히 비만, 당뇨 등 대사증후군 소견을 동반하는 경우 더욱 주의를 요한다.

코로나19 감염 전 선행된 간질환 여부에 관계없이 코로나19 감염 이후에 간손상을 초래하였다는 연구결과가 있다. 기존의 만성간질환자에서 감염 후 질병의 경과에 영향을 미친 정도는 경미한 증상으로부터 위중한 상태까지 다양하게 보고되었다. 간섬유화 진행 정도가 심할수록 코로나19의 심각한 경과를 보인 것으로 관찰되어 만성간질환자도 대사증후군 소견자와 마찬가지로 고위험군으로 관리가 되어야 할 것이다.

대사증후군 및 만성간질환을 포함한 대부분의 만성질환이 알게 모르게 생활 속에 깊이 파고 들어있는 유해한 유기화학물질들이 아주 낮은 농도에서 노출되어 대사계, 호르몬계, 면역계 및 신경계를 지속적으로 교란시켜 발병된 것으로 밝혀지고 있는 현시점에서 코로나19에 대응한 만성질환자의 건강관리 대책을 세우는 것은 잃어버린 환경과의 고리를 찾아 연결하는 첫 단추가 될 수 있을 것이다.

저농도 화학물질의 노출은 스트레스, 운동부족, 잘못된 식습관, 흡연 및 음주 등 기존에 잘 알려진 질병 발생 위험요인이 더해져 만성질환의 발병 및 진행을 부추기게 됨을 감안할 때 이에 맞는 사업장 근로자들을 위한 건강관리 프로그램 수립이 필요하다. 저농도 화학물질의 노출을 줄이는 방법으로 이들 물질은 공기, 물, 음식에 다양한 형태로 포함되어 인체에 침투하게 되므로 맑은 공기, 안전한 물, 건강한 식단 등 자연을 가까이하는 생활습관을 갖도록 해야 한다. 또한 사업장 근로자로부터 작업장 유해화학물질이 부가적인 노출을 가져올 수 있으므로 적극적인 작업환경관리가 중요하다. 이를 위해서는 유해물질 배출원을 최소화하기 위한 노력을 펼쳐야 하며 보호구 착용을 철저히 하도록 격려하는 것 또한 소홀함이 없어야 할 것이다.

코로나19 감염 시 병리기전인 ACE2 조절장애를 최소화할 수 있는 방안으로는 비만, 당뇨 등 대사증후군 및 간질환을 적극적으로 관리하고



66

사업장 만성질환자 관리는 사업장 보건관리자와 사업장을 방문하는 보건관리자가 친밀한 유대관계를 가지고 개개인의 건강 상태를 파악하고 살필 때에 가능해질 것이다.

99

지속적인 치료를 받을 수 있도록 하는 것이다. 임상증상의 회복이 감염의 예방과 심각한 질병상태로의 진행을 막을 수 있음을 교육을 통해 알린다.

금연, 절주 실천은 물론 비만과 염증을 줄일 수 있는 저혈당 지수의 건강한 식단을 권장하며 운동을 통한 체중관리를 격려한다. 건강한 면역체계를 유지하고 손상된 면역체계를 복구하기 위하여 면역력 증강에 힘쓴다. 비타민D는 면역을 올리고 감염을 줄일 수 있다. 따라서 이를 충분히 섭취하고 햇살이 있는 야외에서의 활동이나 운동을 하는 것이 좋다. 또한 바람직하며 균형 있는 식사로 영양섭취에 유의하고 물을 충분히 마셔야 하며 체온유지에 신경 쓰고 숙면을 취하는 것도 또한 중요하다.

사업장 만성질환자 관리는 사업장 보건관리자와 사업장을 방문하는 보건관리자가 친밀한 유대관계를 가지고 개개인의 건강 상태를 파악하고 살필 때에 가능해질 것이다. 지난 수개월간 코로나19에 의해 위축된 생활에서 오는 만성적인 스트레스와 우울감에서 회복될 수 있도록 긍정적인 생각과 건강에 대한 자신감을 갖도록 돕는 것 또한 만성질환자는 물론 전체 근로자의 건강을 지키고 코로나19 감염으로부터 보호할 수 있는 길이 될 것이다. 🍷

1. P Metrakos et T Nilsson : Non-alcoholic fatty liver disease—a chronic disease of the 21st century., *JBioMedRes*, 2018 Sep 26; 32(5):327–335
2. L Yang, A M Diehl : Role of Immune Response in Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Liver Immunology* 337–345
3. M Marhl, V Grubelnik, M Magdic, R Markovic, Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19, *Clinical Research & Reviews* 14 (2020) 671–677
4. Jiang X, Coffee M, Bari A, Wang J, Jiang X, Huang J, et al. Towards an artificial intelligence framework for data-driven prediction of coronavirus clinical severity. *Comput Mater Continua (CMC)* 2020;62:537–51
5. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;4:428–30
6. Zhang Y, Zheng I, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zjap Q. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single center in Wuhan city, China. *Liver Int* 2020.
7. Sattar N, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DSU, Stanley A, Forrest E, et al. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the west of Scotland coronary prevention study. *Diabetes* 2004;53:2855–60.
8. Harris EH. Elevated liver function test in type 2 diabetes. *Clin Diabetes* 2005;23:115–9.
9. D Ji, E Qin, J Xu, D Zhang, G Cheng, Y Wang, G Lau : Non-alcoholic fatty liver disease in patients with COVID-19: A retrospective study ; Letter to the Editor, *Journal of Hepatology*, Accepted 23 Mar 2020, *Journal of Hepatology* 2020 vol 1–3
10. G H Prins, P Oliga ; Potential implications of COVID-19 in non-alcoholic fatty liver disease, *Liver International* 2020;00:1–1
11. G Targher, A Mantovani, C D Byrne, X B Wang, H-D Yan, Q-F Sun, K-H Pan, K Zheng, Y-P Chen, M Esmann, J George, M-H Zheng, Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores, *Gut*, August 2020, Vol 69, No 8
12. Paizis G, Rikellis C, Cooper ME et al, Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2, *Gut*, 2005;54:1790–1796
13. T H Su, J H Kao, The clinical manifestations and management of COVID-19-related liver injury, *Journal of the Formosan Medical Association* (2020) 119, 1016–101
14. T Boettler, P N Newsome, M U Mondelli, M Maticic, E Cordero, M Comberg, T Berg, Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID Position Paper, *JHEP Reports*(2020), doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>
15. Zhou F, Yu T, Du T, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China : a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020
16. Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *Journal of Hepatology* 2014;61:1385–1396
17. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020.
18. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesele D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020.
19. J M G Gomes, S P Fabrin, R C G Alfenas, Low glycemic index diet reduces body fat and attenuates inflammatory and metabolic responses in patients with type 2 diabetes, *Archives of Endocrinology and Metabolism*, Vol. 61 no.2 Mar/Apr 2017
20. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. W B Grant, H Lahore, S L McDonnell, C A Baggerly, C H French, J L Aliano & H P Bhattoa, *Nutrients* 2 April 2020