

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Υπεργλυκαιμία οφειλόμενη στο στρες, σακχαρώδης διαβήτης και λοίμωξη από COVID-19: παράγοντες κινδύνου, κλινική έκβαση και επιπτώσεις μετά την έξοδο του ασθενούς

Γεώργιος Αθανασάκης,, Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου

Α' Παθολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπάρχουν όλο και περισσότερα δεδομένα ότι η νόσος από τον νέο κορωνοϊό COVID-19 συσχετίζεται με την πρωτοεμφάνιση Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ). Προηγούμενες εξάρσεις συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας από κορωνοϊούς έδειξαν ότι μπορούν να εισέλθουν τα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος μέσω των υποδοχέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης-2, οδηγώντας σε καταστροφή των β-κυττάρων και υπεργλυκαιμία. Η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας και η αντίσταση στην ινσουλίνη έχουν προταθεί ως οι υποκείμενοι μηχανισμοί για την πρωτοεμφάνιση ΣΔ σε ασθενείς με COVID-19. Η πρόγνωση του πρωτοεμφανιζόμενου ΣΔ σε ασθενείς με COVID-19 μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου για ΣΔ και χαρακτηρίζεται από χειρότερη πρόγνωση και πτωχή έκβαση. Επομένως, ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύνοψη των υπάρχοντων δεδομένων στη βιβλιογραφία σχετικά με τον επιπολασμό του πρωτοεμφανιζόμενου ΣΔ σε ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19, τους υποκείμενους παθογενετικούς μηχανισμούς, καθώς και η διαχείριση και η πρόγνωση των ασθενών αυτών.

Λέξεις ευρητηρίου: σακχαρώδης διαβήτης, β παγκρεατικό κύτταρο, COVID-19

Γ. Αθανασάκης, Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου. Υπεργλυκαιμία οφειλόμενη στο στρες, σακχαρώδης διαβήτης και λοίμωξη από COVID-19: παράγοντες κινδύνου, κλινική έκβαση και επιπτώσεις μετά την έξοδο του ασθενούς. *Επιστημονικά Χρονικά* 2021; 26(4): 606-613

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πανδημία από τον νέο κορωνοϊό COVID-19 προκαλούμενη από τον ιό SARS-CoV2 που προκαλεί σύνδρομο σοβαρής οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, εξαπλώνεται ταχέως παγκοσμίως και πλέον έρχεται αντιμέτωπη με μια ακόμη μεγάλη πανδημία, αυτή του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ).

Προηγούμενες επιδημίες με λοιμώξεις από κορωνοϊούς, όπως ο SARS-CoV1 το 2003 [1] και ο Middle-East Respiratory Syndrome Coronavirus το 2012 [2] έδειξαν το ρόλο του ΣΔ ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου με πτωχή έκβαση. Το ίδιο εύρημα επιβεβαιώθηκε κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 δείχνοντας μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ COVID-19 και ΣΔ. Ο ΣΔ συσχετίζεται με

αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς με COVID-19. Οι ασθενείς με COVID-19 και ΣΔ νοσηλεύονται σε υψηλά ποσοστά με επεισόδια κέτωσης, διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ) ή υπεροσμωτικού υπεργλυκαιμικού κώματος. Από την άλλη πλευρά, πρόσφατες μελέτες έδειξαν μια αυξανόμενη τάση πρωτοεμφάνισης ΣΔ σε ασθενείς με COVID-19 [3-5], ένα εύρημα μείζονος ενδιαφέροντος.

Είναι γνωστό ότι ο SARS-CoV2, που προκαλεί τη λοίμωξη από COVID-19, συνδέεται στους υποδοχείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης-2 (ACE2) που εκφράζονται σε διάφορους ιστούς και όργανα, όπως τα β-κύτταρα του παγκρέατος, ο λιπώδης ιστός, το λεπτό έντερο και οι νεφροί [6]. Επομένως, η υπόθεση που εξηγεί την οξεία υπεργλυκαιμία που παρατηρείται σε ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19 είναι η καταστροφή των νησιδιακών κυττάρων του παγκρέατος που προκαλείται από τη σύνδεση του SARS-CoV-1 στον υποδοχέα ACE2 [7]. Αυτό έχει επιβεβαιωθεί από πειραματικά μοντέλα σε πειραματόζωα δείχνοντας ότι η εξάλειψη του γονιδίου ACE2 οδηγεί στην εμφάνιση του ΣΔ [8]. Το ίδιο έχει παρατηρηθεί και σε άλλους κορωνοϊούς που συνδέονται στους υποδοχείς ACE2 [7]. Υψηλότερη επίπτωση πρωτοεμφανιζόμενου ΣΔ έχει παρατηρηθεί μεταξύ ασθενών με πνευμονία από SARS-CoV-1 σε σχέση με αυτούς με πνευμονία non-SARS [7]. Ωστόσο, τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία σχετικά με τη συχνότητα πρωτοεμφάνισης ΣΔ σε ασθενείς με COVID-19 και την υποκείμενη παθολογία είναι περιορισμένα. Επομένως, ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύνοψη της υπάρχουσας

βιβλιογραφίας στην επίπτωση της COVID-19 στην πρωτοεμφάνιση ΣΔ.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Αποδεικνύεται όλο και περισσότερο η σχέση μεταξύ της λοίμωξης από COVID-19 και της πρωτοεμφάνισης ΣΔ. Μελέτες έχουν δείξει μια κυμαινόμενη αναλογία της πρωτοδιάγνωσης ΣΔ, κυμαίνοντας μεταξύ 0.6% και 46.2%, σε ασθενείς με COVID-19 [9-15]. Μια μελέτη των Wang et al. έδειξε ότι το 29.1% των ασθενών με COVID-19 χωρίς ΣΔ είχαν επίπεδα γλυκόζης νηστείας πλάσματος ≥ 126 mg/dL κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο [9]. Μια άλλη μελέτη από τους Smith et al επιβεβαίωσε τη σχέση μεταξύ COVID-19 και αυξημένων επιπέδων γλυκόζης νηστείας πλάσματος, καθώς και της πρωτοεμφάνισης ΣΔ [10]. Περίπου, το 15.8% των ασθενών που συμπεριλήφθησαν τη μελέτη παρουσίασαν για πρώτη φορά ΣΔ [10]. Οι Guan et al, βρήκαν ότι η επίπτωση του πρωτοεμφανιζόμενου ΣΔ ήταν 7.4% σε μια βάση νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19, ενώ ο ΣΔ αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αυξημένη νοσηρότητα [11]. Τέλος, μια μεταανάλυση από 8 μελέτες με περισσότερους από 3700 ασθενείς έδειξε ότι ο επιπολασμός του πρωτοεμφανιζόμενου ΣΔ σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη ήταν 14.4% [12].

Τα δεδομένα από τις επιπτώσεις της λοίμωξης από COVID-19 στη συχνότητα πρωτοεμφάνισης ΣΔ τύπου 1 σε παιδιά κατά τη διάρκεια της πανδημίας είναι αντιφατικά. Μια μελέτη από τους Kamrath et al. στη Γερμανία έδειξε ότι μια αυξημένη επίπτωση

επεισοδίων ΔΚΟ κατά τη διάρκεια του πρώτου κύματος της πανδημίας συγκρίθηκε με την αντίστοιχη περίοδο του 2019 και του 2018, χωρίς ωστόσο, κάποια σημαντική διαφορά στην επίπτωση της πρωτοεμφάνισης ΣΔ τύπου 1 [13]. Από την άλλη πλευρά, μια άλλη μελέτη στην Ιταλία από τους Rabbone et al., μεταξύ Φεβρουαρίου και Απριλίου το 2019 και το 2020 δεν έδειξε καμιά διαφορά στην επίπτωση της ΔΚΟ και της πρωτοεμφάνισης ΣΔ τύπου 1 [14]. Μια έρευνα από 88 διαβητολογικά κέντρα στο Ηνωμένο Βασίλειο μεταξύ Μαρτίου και Ιουνίου 2020, έδειξε μια αύξηση στην επίπτωση και στη βαρύτητα της ΔΚΟ κατά τη διάγνωση, χωρίς καμιά σημαντική διαφορά στη διάγνωση της πρωτοεμφάνισης ΣΔ τύπου 1 [15].

ΠΙΘΑΝΟΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕΤΑΞΥ COVID-19 ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΣΔ

Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί μεταξύ της λοίμωξης από COVID-19 και της πρωτοεμφάνισης ΣΔ αποτελούν η βλάβη των παγκρεατικών β-κυττάρων, η απάντηση με προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης (ΡΑΑ) και αλλαγές στη συμπεριφορά σε θέματα υγείας κατά τη διάρκεια της πανδημίας από COVID-19.

Είναι γνωστό ότι ο SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί τον υποδοχέα ACE2 για να εισέλθει στα κύτταρα διαφόρων ιστών και οργάνων [16], συμπεριλαμβανομένων των παγκρεατικών β-κυττάρων [17]. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα παγκρεατικά β-κύτταρα είναι ευαίσθητα στη λοίμωξη από τον ιό SARS-

CoV-2 με αποτελέσματα την εκφύλιση τους [18,19]. Η είσοδος του ιού στα παγκρεατικά β-κύτταρα προκαλεί περαιτέρω βλάβη μέσω της ενεργοποίησης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, των πρωτεϊνών οξειας φάσης και της αυτοανοσίας σε γενετικά προδιατεθειμένους ασθενείς [20]. Η ως αποτέλεσμα της προαναφερόμενης επιβλαβούς δράσης του SARS-CoV-2 στα β-κύτταρα του παγκρέατος έλλειψη ινσουλίνης συμβαίνει τουλάχιστον στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 λόγω της αυτοανοσίας, ενώ στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 ως αποτέλεσμα της γλυκοτοξικότητας των β-κυττάρων του παγκρέατος που προκαλείται από την αντίσταση στην ινσουλίνη [21-13]. Επιπλέον, ο καταρράκτης των φλεγμονωδών μορίων, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α, που ενεργοποιείται από τη λοίμωξη από SARS-CoV-2 μπορεί να αναστείλει την ενεργοποιούμενη από την ινσουλίνη χρήση της γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες και το ήπαρ και τη λιπογένεση στο λιπώδη ιστό, οδηγώντας σε αντίσταση στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμία [24,25].

Μετά την ενδοκύττωση, ο SARS-CoV-2 μειώνει την έκφραση του υποδοχέα ACE2, το ένζυμο κλειδί που καταλύει την μετατροπή της αγγειοτενσίνης II, έναν ισχυρό αγγειοσυσπαστικό παράγοντα, στον αγγειοδιαστολέα, αγγειοτενσίνη 1-7 [16]. Η μειωμένη έκφραση του ACE2 οδηγεί σε εξασθένιση του σήματος της ινσουλίνης και σε αύξηση του οξειδωτικού στρες. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπεργλυκαιμία είναι το τελικό αποτέλεσμα της αύξησης της λιπόλυσης, της γλυκογονόλυσης και της γλυκονογένεσης στο ήπαρ και στους σκελετικούς μύες [25,26].

Τέλος, η πανδημία από τη λοίμωξη λόγω COVID-19 είχε αρνητικά αποτελέσματα στην ποιότητα ζωής των ανθρώπων συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης φυσικής δραστηριότητας και της αύξησης του σωματικού βάρους, αυξάνοντας τον κίνδυνο για πρωτοεμφάνιση ΣΔ σε άτομα υψηλού κινδύνου [27,28].

ΕΚΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΔ ΜΕΤΑ ΤΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ COVID-19

Μελέτες στις εκβάσεις των ασθενών με λοίμωξη από COVID-19 και υπεργλυκαιμία κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ή πρωτοεμφάνιση ΣΔ έδειξαν διάφορα αποτελέσματα [29-35]. Μια μελέτη από τους Bode et al. έδειξε μια σημαντική αύξηση στη θνητότητα σε ασθενείς με COVID-19 και πρωτοεμφανιζόμενη υπεργλυκαιμία χωρίς ΣΔ (41.7%) σε σύγκριση με τους ασθενείς με προϋπάρχοντα ΣΔ (14.8%) [29]. Από την άλλη πλευρά, οι Zhang et al δεν απέδειξαν σημαντικές διαφορές σε σημαντικές εκβάσεις, όπως εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και θάνατο μεταξύ των ασθενών με πρωτοεμφανιζόμενη υπεργλυκαιμία χωρίς ΣΔ και ασθενείς με πρωτοδιάγνωση ή προϋπάρχοντα ΣΔ [30].

Μια άλλη μελέτη από τους Sardu et al., έδειξε μια σχετική αύξηση περίπου 71% στη θνητότητα από COVID-19 σε άτομα με υπεργλυκαιμία κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο σε σύγκριση με νορμογλυκαιμικά άτομα με ή χωρίς ΣΔ [31]. Παρομοίως, οι Wang et al, [32], απέδειξαν μια σημαντική αύξηση των ενδονοσοκομειακών επιπλοκών σε

ασθενείς με COVID-19 με υπεργλυκαιμία αλλά χωρίς ΣΔ, σε σύγκριση με τους νορμογλυκαιμικούς ασθενείς, μετά από μια περίοδο παρακολούθησης 28 ημερών. Οι Li et al, παρουσίασαν μια αυξανόμενη τάση στη θνητότητα όλων των αιτιών σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία χωρίς ΣΔ σε σύγκριση με τους νορμογλυκαιμικούς ασθενείς με COVID-19 μετά από μια μέση περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 30 ημερών [33]. Πρόσφατα, μια μελέτη από τους Coppelli et al έδειξε μια σημαντικά υψηλότερη θνητότητα κατά την εισαγωγή σε ασθενείς με COVID-19 και υπεργλυκαιμία χωρίς ΣΔ σε σύγκριση με νορμογλυκαιμικούς ασθενείς με μια περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 17 ημερών [34]. Τέλος, οι Fadini et al απέδειξαν μια αύξηση στις εισαγωγές στη ΜΕΘ ή στο θάνατο των ασθενών με πρωτοεμφάνιση ΣΔ σε σύγκριση με τους ασθενείς με προϋπάρχοντα ΣΔ και τους νορμογλυκαιμικούς ασθενείς με COVID-19 [35].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο ΣΔ είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου με πτωχές εκβάσεις σε ασθενείς με COVID-19. Από την άλλη πλευρά, μερικοί ασθενείς με COVID-19 παρουσίασαν πρωτοεμφάνιση ΣΔ που συσχετίζεται με υψηλό κίνδυνο θνητότητας σε σύγκριση με ασθενείς με COVID-19 χωρίς ΣΔ. Τα ακριβή παθογενετικά μονοπάτια που συνδέουν τον COVID-19 με πρωτοεμφάνιση ΣΔ είναι ακόμη άγνωστα. Περισσότερη έρευνα χρειάζεται με σκοπό να βρεθεί η παθογένεση και η πρόγνωση της πρωτοεμφάνισης ΣΔ σε ασθενείς με COVID-19. Συμπερασματικά, οι

γιατροί θα πρέπει να ελέγχουν τους ασθενείς για ΣΔ, μόλις διαγνωστούν με COVID-19, καθώς και οποιοδήποτε σύμπτωμα συμβατό με

ΣΚΟ και υποκείμενο ΣΔ θα πρέπει να διερευνάται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006;23(6):623–628.
2. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, Abedi GR, Turkistani A, Sadran M, et al. Risk factors for primary Middle East respiratory syndrome coronavirus illness in humans. Saudi Arabia 2014. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:49–55.
3. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108166.
4. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(10):1935–1941.
5. Ren H, Yang Y, Wang F, et al. Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID-19. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19: 58.
6. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203: 631–637.
7. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47:193–199.
8. Niu MJ, Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Loss of angiotensin converting enzyme 2 leads to impaired glucose homeostasis in mice. *Endocrine.* 2008;34:56–61.
9. Wang S, Ma P, Zhang S, Song S, Wang Z, Ma Y, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: A multi-centre retrospective study. *Diabetologia.* 2020;63:2102–2111.
10. Smith SM, Boppana A, Traupman JA, Unson E, Maddock DA, Chao K, et al. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021;93:409–415.
11. GuanWJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of corona virus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–1720.
12. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23:870–874.

13. 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):801–804.
14. Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffei C, Scaramuzza A, et al. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care*. 2020;43(11):2870–2872.
15. Ng SM, Woodger K, Regan F, Soni A, Wright N, Agwu JC, et al. Presentation of newly diagnosed type 1 diabetes in children and young people during COVID-19: A National UK survey. *BMJ Pediatr Open* 2020;4(1):e000884.
16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–280.
17. Tikellis C, Wookey PJ, Candido R, Andrikopoulos S, Thomas MC, Cooper ME. Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat. *Diabetes*. 2004;53:989–997.
18. Yang L, Han Y, Nilsson-Payant BE, Gupta V, Wang P, Duan X, et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. *Cell Stem Cell*. 2020;27:125–136.
19. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49:411–417.
20. Ahlqvist E, Storm P, Karajamki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:361–369.
21. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383:1068–1083.
22. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, Bonhof GJ, Karusheva Y, Antoniou S, et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:684–694.
23. Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:709–716.
24. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87–91.
25. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens*. 2005;23:463–473.
26. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 2. Overview of physiological and biochemical mechanisms. *Diabetes Metab*. 2004;30:498–505.

27. World Health Organization. COVID-19 significantly impacts health services for noncommunicable diseases; <https://www.who.int/news-room/detail/01-06-2020-covid-19-significantly-impacts-health-services-for-noncommunicable-diseases>; 2020 [Accessed 16 November 2021].
28. Ammar A, Brach M, Trabelsi K, Chtourou H, Boukhris O, Masmoudi L, et al. Effects of COVID-19 home confinement on eating behaviour and physical activity: results of the ECLB-COVID19 international online survey. *Nutrients*. 2020;12:1583.
29. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, R Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813-821.
30. Zhang Y, Li H, Zhang J, Cao Y, Zhao X, Yu N, et al. A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab*. 2019;2020.
31. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Hyperglycaemia on admission to hospital and COVID-19. *Diabetologia*. 2020;63(11):2486-2487.
32. Wang S, Ma P, Zhang S, Song S, Wang Z, Ma Y, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multicentre retrospective study. *Diabetologia*. 2020;63(10):2102-2111.
33. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong X, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1897-1906.
34. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, Falcone M, Tiseo G, et al. Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Diabetes Care*. 2020;43(10):2345-2348.
35. Fadini GP, Morieri ML, Boscari F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108374.

REVIEW

Stress hyperglycemia, diabetes mellitus and COVID-19 infection: risk factors, clinical outcomes, and post-discharge implications**George Athanasakis, Athanasia K. Papazafiropoulou**

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece

ABSTRACT

There is increasing evidence that novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) is associated with new-onset diabetes mellitus (DM). Previous outbreaks of severe acute respiratory syndrome coronaviruses showed that they are able to enter islet cells via angiotensin converting enzyme-2 receptors resulting in b-cell damage and hyperglycemia. Impaired pancreatic insulin secretion and insulin resistance have been proposed as underlying mechanisms of new-onset DM in patients with COVID-19. New-onset DM prognosis in patients with COVID-19 can be observed even in patients without risk factors for DM and it is characterized by worse prognosis and poor surveillance. Therefore, the aim of the present review is to summarize the existing literature data on the prevalence of new-onset DM in patients with COVID-19, the underlying pathogenetic mechanisms as well the management and prognosis of these patients.

Keywords: diabetes mellitus, beta pancreatic cell, COVID-19

G. Athanasakis, A.K. Papazafiropoulou. Stress hyperglycemia, diabetes mellitus and COVID-19 infection: risk factors, clinical outcomes, and post-discharge implications. Scientific Chronicles 2021; 26(4): 606-613
