

ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΙΤΛΟΣ:

**«Ο ρόλος της υπεργλυκαιμίας στην πρόγνωση ασθενών με
Covid 19 σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας»**

Χρηστίδης Ελευθέριος, Νοσηλεύτης, Μεταπτυχιακός φοιτητής

Επιβλέπων: Καζάκος Κυριάκος

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, Φεβρουάριος 2022

ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΙΤΛΟΣ:

**«Ο ρόλος της υπεργλυκαιμίας στην πρόγνωση ασθενών με
Covid 19 σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας»**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Επιβλέπων: Καζάκος Κυριάκος, Καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής ΔΠΠΑΕ

Μέλος: Μηνασίδου Ευγενία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, τμήμα νοσηλευτικής ΔΠΠΑΕ

Μέλος: Λαβδανίτη Μαρία, Καθηγήτρια, τμήμα νοσηλευτικής ΔΠΠΑΕ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, Φεβρουάριος 2022

**ΣΕΛΙΔΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

Εγκρίθηκε την

ΒΑΘΜΟΣ:

ΑΡΙΣΤΗ:.....

ΠΟΛΥ ΚΑΛΗ:.....

ΚΑΛΗ:.....

ΑΠΟΔΕΚΤΗ:.....

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

.....
.....

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

.....
.....

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέπων καθηγητή μου κο Καζάκο
Κυριάκο
για την στήριξη και πολύτιμη βοήθεια της κατά την εκπόνηση της
Μεταπτυχιακής
Διπλωματικής Εργασίας.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τον προϊστάμενό μου κο Ρίζο
Ριζόπουλο για τη
βοήθεια και τη στήριξη που μου πρόσφερε όλη αυτή την περίοδο.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κατάλογος πινάκων.....	III
Κατάλογος γραφημάτων.....	IV
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	8
ABSTRACT.....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΟΝΑΔΩΝ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗ ΠΕΡΙΟΔΟ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ COVID	
19.....	13
1.1.Εισαγωγή.....	13
1.2 Αποτελέσματα πανδημίας Κορωνοϊού (SARS-CoV-2).....	14
1.3 Δραστηριότητες των ΜΕΘ.....	15
1.4 Ηθικά Διλήμματα των Ιατρών στις ΜΕΘ εν μέσω πανδημίας του Covid-19.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Οι ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ COVID -19 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	18
2.1. Σύντομη περιγραφή του σακχαρώδη διαβήτη.....	18
2.2 Σχέση του διαβήτη με την νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζεται με τον Covid-19.....	18
2.3 Αιτίες επιδείνωσης της υγείας των ασθενών με διαβήτη λόγω Covid-19 στις ΜΕΘ.....	19
2.3.1 Διακοπή του μεταβολισμού της γλυκόζης.....	19
2.3.2 Συσχέτιση κυτοκινών σε ασθενείς με Covid-19.....	21
2.3.3 Ανοσοτροποποίηση.....	22
2.3.4 Παχυσαρκία.....	23
2.3.5 Σύστημα ρενίνης – Αγγειοτενσίνης – Αλδοστερόνης.....	24
2.3.6 Φάρμακα που μειώνουν την γλυκόζη ενδέχεται να έχουν επιπτώσεις λόγω Covid-19.....	25

2.3.6.1 Διπεπτιδυλική πεπτιδάση 4.....	27
2.3.6.2 Πεπτίδιο 1 που μοιάζει με γλυκαγόνο και τα ανάλογά του.....	29
2.3.6.3 Αναστολείς συμμεταφορέα Νατρίου – Γλυκόζης 2.....	29
2.3.6.4 Θειαζολιδινεδιόνη	30
2.4 Εμφάνιση κετοξέωσης μετά την μόλυνση από Covid-19.....	31
2.5 Γλυκαιμικός έλεγχος ΣΔ κατά την διάρκεια των lockdown.....	32
2.6 Θνησιμότητα διαβητικών ασθενών με Covid 19.....	33
2.7 Χρήση αναστολέων – RAAS κεστατίνες.....	33
2.8 Θρομβοεμβολικά συμβάντα.....	34
2.9 Θρομβοεμβολικός κίνδυνος σε ασθενείς με ΣΔ.....	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΣΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΛΟΓΩ COVID-19 ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	36
3.1.Εισαγωγή.....	36
3.2 Σοβαρός επιπολασμός ΣΔ στις ΜΕΘ λόγω Covid-19.....	36
3.3 Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή δεξαμεθαζόνη μειώνει την θνησιμότητα σε ασθενείς με ΣΔ που λάμβαναν επεμβατικό μηχανικό αερισμό στις ΜΕΘ.....	38
3.4 Αποτελέσματα έρευνας των Dennis et al. (2021) για τη σχέση θνητότητας ασθενών με ΣΔ που νόσησαν με Covid-19 μέσα στις ΜΕΘ.....	38
3.5 Θάνατοι ασθενών με ΣΔ με Covid-19 λόγω σήψης στις ΜΕΘ.....	39
3.6 Υψηλή γλυκαιμική μεταβλητότητα σε πάσχοντες ασθενείς με Covid-19 στις ΜΕΘ.....	40
3.7 Συσχέτιση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και εκβάσεων με Covid-19 στις ΜΕΘ.....	41
3.8 Επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε διαβητικούς ασθενείς με Covid-19 σε ΜΕΘ.....	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	43
4.1 Σκοπός.....	44
4.2 Δείγμα και αναλυόμενα αποτελέσματα.....	43
4.3 Περιγραφική ανάλυση.....	44
4.4 Συσχετίσεις.....	68
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	75
5.1 Προτάσεις.....	76
5.2 Περιορισμοί στην έρευνα.....	76
Βιβλιογραφία.....	78

Κατάλογος διαγραμμάτων

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2.1. Πιθανοί παθογόνοι οργανισμοί με ΣΔ και Covid 19

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2.2 Ο ρόλος του ACE2 εντός του RAAS

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2.3 Πιθανές τονισμένες κλινικές διεργασίες μετά την μόλυνση από SARS-CoV-2 σε άτομα με ΣΔ

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.1 Πιθανές τονισμένες κλινικές διεργασίες μετά την μόλυνση από SARS-CoV-2 σε άτομα με ΣΔ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η νόσος Covid έχει λάβει διαστάσεις πανδημίας θέτοντας σε άμεσο κίνδυνο και τους ασθενείς με ΣΔ. Το κλινικό της φάσμα είναι ευρύ καθώς μπορεί να παρουσιαστεί με ήπια συμπτώματα αλλά και με το σύνδρομο της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας και μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Η μεγάλη ηλικία, ο ΣΔ, η αρτηριακή υπέρταση, οι καρδιαγγειακές παθήσεις καθώς και η παχυσαρκία αυξάνουν σημαντικά την νοσηρότητα και την θνησιμότητα σε ασθενείς με Covid 19.

Σκοπός της έρευνας: Σκοπός της έρευνας είναι να διαπιστωθεί η σχέση της υπεργλυκαιμίας με την έκβαση των ασθενών με Covid-19 σε ΜΕΘ.

Μεθοδολογία έρευνας : Για την στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων έγινε χρήση του προγράμματος SPSS.

Αποτελέσματα: Πίνακες, γραφήματα, συσχετίσεις και συμπεράσματα που αφορούν στις μετρήσεις των ασθενών του δείγματος.

Λέξεις κλειδιά: ΣΔ, γλυκόζη, ΜΕΘ, νοσηλευτική, Covid-19

ABSTRACT

Introduction: Covid disease has reached pandemic proportions, putting patients with diabetes at immediate risk. Its clinical range is wide as it can present with mild symptoms but also with the syndrome of acute respiratory distress, syndrome of multiorgan failure and can lead to death. Old age, diabetes, hypertension, cardiovascular disease and obesity significantly increase morbidity and mortality in patients with Covid 19.

Aim of the study: The aim of the study is to determine the relationship between hyperglycemia and the outcome of patients with Covid-19 in ICU

Research methodology: For the statistical analysis and the data processing the SPSS program was used.

Results: Tables, graphs, correlations and conclusions concerning the measurements of the patients named as the sample.

Keywords: Diabetes, glucose, ICU, nursing, Covid-19

1. Εισαγωγή

Το ξέσπασμα της νόσου του Coronavirus-2019 (COVID-19) που ξεκίνησε τον Δεκέμβριο του 2019 στην Κίνα εξαπλώθηκε γρήγορα σε όλο τον κόσμο, μολύνοντας περισσότερους από 2,5 εκατομμύρια ανθρώπους και έχει οδηγήσει σε περίπου 165.000 θανάτους κοντά στα τέλη Απριλίου 2020 (Lai, et al., 2020). Οι παγκόσμιες κοινότητες αντιμετωπίζουν το μεγαλύτερο κρίση τις τελευταίες δεκαετίες, με τις πιο γρήγορες και ριζικές αλλαγές στη κοινωνική ζωή στον δυτικό κόσμο. Οι οικονομίες και οι αγορές των περισσότερων χωρών βρίσκονται σε lockdown και οι υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης έχουν επηρεαστεί βαθιά.

Το σύστημα υγείας κάθε χώρας βρίσκεται στη πρώτη γραμμή αυτής της μάχης. Πολλοί ασθενείς εισάγονται καθημερινά σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) με ύποπτο ή επιβεβαιωμένο COVID-19 και πολλοί από αυτούς χρειάζονται άμεση φροντίδα, η οποία έχει γίνει η προτεραιότητα και η επείγουσα ενασχόληση του ιατρικού προσωπικού. Οι γιατροί αγωνίζονται για να σώσουν ζωές ασθενών και να αποτρέψουν τη μετάδοση του ιού εκθέτοντας τον εαυτό τους στον κίνδυνο μόλυνσης, μερικές φορές με περιορισμένους ανθρώπινους πόρους και εξοπλισμό (π.χ. αναπνευστήρες, νοσοκομειακά κρεβάτια, εξοπλισμό ατομικής προστασίας). Πρέπει να σημειωθεί ότι ακόμη και το ιταλικό σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, το οποίο είναι ένα από τα πιο δημοφιλή στην Ευρώπη με 3,2 κλίνες ανά 1.000 άτομα (το αντίστοιχο ποσοστό στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι 2,8 ανά 1.000 άτομα), φαίνεται να μη μπορεί να παρέχει υγειονομική περίθαλψη σε ο αυξανόμενος αριθμός ασθενών με ταυτόχρονη κρίσιμη κατάσταση (Karampelias, Spanidis . & Roussakou, E. (2020).

Οι ασθενείς με διαβήτη που νοσηλεύονται για λοίμωξη από τη νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19), η πλειονότητα των οποίων έχουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εισαγωγής στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και θανάτου από εκείνους χωρίς διαβήτη (Bode, Garrett, Messler, et al., 2020). . Μελέτες των Barron et al.(2020) και Bode et al.(2020) με βάση τον πληθυσμό στο Ηνωμένο Βασίλειο έχουν αναφέρει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του COVID-19 σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία από μονάδες εντατικής θεραπείας ή θανατηφόρου COVID-19 σε ασθενείς με ΣΔ1 ή ΣΔ2, με μεγαλύτερες πιθανότητες να παρατηρούνται μεταξύ αυτών με ΣΔ1. Ωστόσο, η διαφορά κινδύνου μεταξύ ασθενών με ΣΔ1 και ΣΔ2 δεν ήταν σημαντική..

Στις ΗΠΑ, υψηλά ποσοστά διαβητικής κετοξέωσης (DKA) και ανεπαρκούς γλυκαιμικού ελέγχου έχουν αναφερθεί μεταξύ κοορτών ασθενών με ΣΔ1 που νοσηλεύτηκαν για COVID-19.(Holman, et al. 2020). Μια μελέτη των Beliard et al. (2020) σε 40 ασθενείς με ΣΔ1 που νοσηλεύτηκαν για COVID-19 στο Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου Vanderbilt ανέφερε υψηλότερες πιθανότητες νοσηλείας ή σοβαρής ασθένειας σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς διαβήτη

Ωστόσο δεν υπάρχει πανεθνική μελέτη για τη βαρύτητα του COVID-19 μεταξύ ασθενών με ΣΔ1 σε σύγκριση με αυτούς χωρίς διαβήτη στις ΗΠΑ.

Δεδομένων των διαφορών στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, τις δομές πληρωμών, τα δημογραφικά στοιχεία του πληθυσμού, τα προφίλ ασθενών και η διακύμανση των υποτύπων του ιού του κορωνοϊού 2 με σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο μεταξύ των ΗΠΑ και του Ηνωμένου Βασιλείου υπάρχουν μεγάλες διαφορές επίδρασης του COVID-19 σε ασθενείς με ΣΔ1.

Οι Barrett et al. το 2021 διεξήγαγαν μία έρευνα με στόχο να αξιολογηθεί εάν ο κίνδυνος σοβαρών εκβάσεων μεταξύ ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ για νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) διαφέρει από αυτόν των ασθενών χωρίς διαβήτη ή με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2).

Χρησιμοποιώντας ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία της Premier Healthcare, οι ερευνητές εξέτασαν τον κίνδυνο εισαγωγής στη ΜΕΘ ή στον επεμβατικό μηχανικό αερισμό (ICU/MV) και θανάτου μεταξύ ασθενών με ΣΔ1 που νοσηλεύονται για COVID-19 στις ΗΠΑ σε σύγκριση με αυτόν μεταξύ ασθενών χωρίς διαβήτη ή μεταξύ αυτών με ΣΔ2 επίσης νοσηλεύεται με COVID-19.

Οι ασθενείς με ΣΔ1 που νοσηλεύονται για COVID-19 διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρά αποτελέσματα από εκείνους χωρίς διαβήτη. Ο υψηλότερος κίνδυνος ICU/MV σε ασθενείς με ΣΔ1 σε σχέση με ασθενείς με ΣΔ2 οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην παρουσία DKA.

Οι ασθενείς με ΣΔ1 που νοσηλεύτηκαν για COVID-19 και έλαβαν εξιτήριο κατά τη διάρκεια Μαρτίου – Νοεμβρίου 2020 διέτρεχαν σημαντικά υψηλότερο προσαρμοσμένο κίνδυνο για θεραπεία ΜΕΘ/ΜΒ και παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερη θνησιμότητα από τους ασθενείς χωρίς διαβήτη που νοσηλεύτηκαν για COVID-19. Μετά την έρευνα για την ηλικία, το φύλο και τη φυλή ή την εθνικότητα, οι ασθενείς με ΣΔ1 είχαν 65% απόλυτο κίνδυνο για να μπουνε στη ΜΕΘ/ΜΒ και 17% κίνδυνο θανάτου, που ήταν 21% και 5% υψηλότεροι, αντίστοιχα, από τον κίνδυνο σε ασθενείς χωρίς διαβήτη. Οι ασθενείς

με ΣΔ1 είχαν 9% υψηλότερο απόλυτο κίνδυνο για ΜΕΘ/ΜΒ, αλλά καμία διαφορά στη θνησιμότητα, σε σύγκριση με ασθενείς με ΣΔ2. (Lim et al., 2021).

Καθώς στην Ελλάδα υπάρχουν 1.200.000 διαβητικοί εκ των οποίων 300.000 δεν το γνωρίζουν και από τη στιγμή ο διαβήτης αποτελεί τον υπ' αριθμό ένα παράγοντα θνητότητας λόγω COVID-19 η συγγραφή της παρούσας εργασίας θεωρείται αναγκαία και ευελπιστεί να γίνει η βάση για περαιτέρω ενέργειες

Η δομή της εργασίας είναι η εξής:

α. Ανασκόπηση βιβλιογραφίας η οποία χωρίζεται στα εξής κεφάλαια: Κεφάλαιο 1^ο με θέμα: «Ο ρόλος των μονάδων εντατικής θεραπείας στη περίοδο πανδημίας COVID-19» όπου δίδονται στοιχεία για τα αποτελέσματα πανδημίας κορωνοϊού (SARS-CoV-2), δραστηριότητες των ΜΕΘ, ηθικά διλήμματα των ιατρών στις ΜΕΘ εν μέσω πανδημίας του COVID-19. Στο 2^ο κεφάλαιο με θέμα: «Οι επιπτώσεις του COVID-19 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη» όπου αναφέρεται η σχέση του διαβήτη με τη νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζεται με τον COVID-19, αιτίες επιδείνωσης της υγείας των ασθενών με διαβήτη λόγω COVID 19 στις ΜΕΘ, η θνησιμότητα αυτών, θρομβοεμβολικά συμβάντα μέσα στις ΜΕΘ και στο 3^ο κεφάλαιο με θέμα: «Εισαγωγή ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη λόγω COVID-19 σε μονάδες εντατικής θεραπείας όπου γίνεται αναφορά στο σοβαρό επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη στις ΜΕΘ λόγω COVID-19, θνησιμότητα λόγω σήψης στις ΜΕΘ, στην υψηλή γλυκαιμική μεταβλητότητα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19 μέσα στις ΜΕΘ, στη συσχέτιση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και εκβάσεων σε ασθενείς με νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) που νοσηλεύονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), στα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε διαβητικούς ασθενείς νοσηλευόμενοι με COVID-19 σε ΜΕΘ.

β. Ερευνητικό Μέρος

γ. Σχολιασμός – Συμπεράσματα –Προτάσεις

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

1. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΟΝΑΔΩΝ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗ ΠΕΡΙΟΔΟ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ COVID-19

1.1.Εισαγωγή

Η νόσος του κορωνοϊού (COVID-19) εξαπλώνεται σε όλο τον κόσμο, χιλιάδες ασθενείς εισρέουν στα νοσοκομεία, ενώ οι μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) βρίσκονται στη πρώτη γραμμή για την αντιμετώπιση των προκλήσεων που σχετίζονται με αυτή τη πανδημία. Ο εξορθολογισμός των ροών εργασίας για ταχεία διάγνωση και απομόνωση, η κλινική διαχείριση και πρόληψη λοιμώξεων, έχει σημασία όχι μόνο για τους ασθενείς με COVID-19, αλλά και για τους εργαζόμενους στο τομέα της υγείας και άλλους ασθενείς που κινδυνεύουν να κολλήσουν τον ιό (Phua et al., 2020).

Το κλειδί είναι η διαχείριση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας και η αιμοδυναμική. Οι επαγγελματίες ΜΕΘ, οι διοικητές νοσοκομείων, οι κυβερνήσεις και οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής πρέπει να προετοιμαστούν για μια σημαντική αύξηση της χωρητικότητας των κρεβατιών εντατικής θεραπείας, με έμφαση όχι μόνο στην υποδομή και τις προμήθειες, αλλά και στη διαχείριση του προσωπικού.

Επίσης ενδέχεται να χρειαστεί διαλογή εντατικής θεραπείας για να καταστεί δυνατή η κατανομή των πόρων της ΜΕΘ (Moore et al.(2020).Όπως υποστηρίζουν οι Myers et al.(2020) η συνεργασία σε τοπικό, περιφερειακό, εθνικό και διεθνές επίπεδο προσφέρει τις καλύτερες πιθανότητες επιβίωσης για τους βαρέως πάσχοντες.

Οι Marshall et al. το 2014 πραγματοποίησαν μία ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας που έχει αξιολογηθεί από ομοτίμους και συγκέντρωσαν τα υπάρχοντα μοντέλα για τη διαστρωμάτωση της ΜΕΘ. Με βάση αυτά και με συζητήσεις μεταξύ των μελών της ειδικής ομάδας μέσω τηλεδιάσκεψης και 2 συναντήσεων πρόσωπο με πρόσωπο, παρουσίασαν ένα προτεινόμενο ορισμό και ταξινόμηση των ΜΕΘ: Η ΜΕΘ είναι ένα οργανωμένο σύστημα για την παροχή περίθαλψης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, που παρέχει εντατική και εξειδικευμένη ιατρική και νοσηλευτική περίθαλψη, ενισχυμένη ικανότητα παρακολούθησης και πολλαπλούς τρόπους υποστήριξης των φυσιολογικών οργάνων για τη διατήρηση της ζωής.

1.2.Αποτελέσματα πανδημίας κορωνοϊού (SARS-CoV-2)

Ο νέος κορωνοϊός που προκαλεί τη νόσο του κορονοϊού 2019 (COVID-19), αναφέρθηκε για πρώτη φορά στη Γουχάν της Κίνας, τον Δεκέμβριο του 2019 και εξαπλώθηκε παγκοσμίως. Μέχρι τις 29 Οκτωβρίου 2020, στον πίνακα ελέγχου COVID-19 του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας έχουν αναφερθεί 44.351.506 παγκοσμίως επιβεβαιωμένα κρούσματα COVID-19, συμπεριλαμβανομένων 1.171.255 θανάτων. Το ποσοστό θνησιμότητας για τον COVID-19 έχει εκτιμηθεί ότι είναι 0,5–1,0% (Verity, et al. 2019).

Από την 1η Μαρτίου έως τις 30 Μαΐου 2020, σημειώθηκαν 122.300 θάνατοι από διάφορες αιτίες στις ΗΠΑ, εκ των οποίων οι 95.235 (79%) αποδίδονταν επίσημα στον COVID-19 (Weinberger, et al., 2020).. Αξίζει να σημειωθεί ότι η θνησιμότητα από τον COVID-19 και την εποχική γρίπη δεν είναι ισοδύναμη, καθώς οι θάνατοι που σχετίζονται με αυτές τις ασθένειες δεν αντικατοπτρίζουν τις πρώτες κλινικές συνθήκες με τον ίδιο τρόπο. Για παράδειγμα, οι περιοχές που έχουν πληγεί από την πανδημία COVID-19 αντιμετωπίζουν κρίσιμες ελλείψεις, όσον αφορά την πρόσβαση σε προμήθειες όπως αναπνευστήρες και εγκαταστάσεις μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) (Faust & Del Rio, 2020).

Ο SARS-CoV-2 είναι ένας θετικός-κλώνος ιός RNA που περικλείεται από μια λιπιδική διπλοστιβάδα διακοσμημένη με πρωτεΐνες που περιέχει ένα γονιδίωμα μονόκλωνου RNA. Ο SARS-CoV-2 έχει 82% ομολογία με τον ανθρώπινο SARS-CoV, ο οποίος προκαλεί σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS) (Chen, et al., 2020). Στα ανθρώπινα κύτταρα, ο κύριος υποδοχέας εισόδου για τον SARS-CoV-2 είναι το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2)⁷, το οποίο εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα κυψελιδικά κύτταρα του πνεύμονα, στα καρδιακά μυοκύτταρα, στο αγγειακό ενδοθήλιο και σε διάφορους άλλους τύπους κυττάρων⁸. Στους ανθρώπους, η κύρια οδός μετάδοσης του SARS-CoV-2 είναι μέσω των αναπνευστικών σταγονιδίων που φέρουν ιούς⁹. Γενικά, οι ασθενείς με COVID-19 αναπτύσσουν συμπτώματα 5-6 ημέρες μετά τη μόλυνση. Παρόμοια με το SARS-CoV και το σχετικό αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής (MERS)-CoV, η λοίμωξη SARS-CoV-2 προκαλεί ήπια συμπτώματα στο αρχικό στάδιο για 2 εβδομάδες κατά μέσο όρο, αλλά έχει τη δυνατότητα να εξελιχθεί σε σοβαρή ασθένεια, συμπεριλαμβανομένης μιας συστηματικής φλεγμονώδους σύνδρομο απόκρισης, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), εμπλοκή πολλών οργάνων και σοκ (Wu & McGoogan, 2019).

. Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο σοβαρού COVID-19 ή θανάτου έχουν πολλά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένης της προχωρημένης ηλικίας και του αρσενικού

φύλου, και έχουν υποκείμενα προβλήματα υγείας, όπως καρδιαγγειακή νόσο (CVD), παχυσαρκία ή/και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) ή τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ2) Piva, S. et al. (2020).

1.3.Δραστηριότητες των ΜΕΘ

Η ΜΕΘ είναι ένα οργανωμένο σύστημα για την παροχή περίθαλψης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που παρέχει εντατική και εξειδικευμένη ιατρική και νοσηλευτική περίθαλψη, ενισχυμένη ικανότητα παρακολούθησης και πολλαπλούς τρόπους υποστήριξης φυσιολογικών οργάνων για τη διατήρηση της ζωής, σε μια περίοδο επικίνδυνου για τη ζωή συστήματος οργάνων (Vangoitsenhoven, et al. , 2020).

Αν και μια ΜΕΘ βασίζεται σε μια καθορισμένη γεωγραφική περιοχή ενός νοσοκομείου, οι δραστηριότητές της συχνά εκτείνονται πέρα από τα τείχη του φυσικού χώρου για να περιλαμβάνουν το τμήμα επειγόντων περιστατικών, τον θάλαμο του νοσοκομείου και την κλινική παρακολούθησης. Μια ΜΕΘ επιπέδου 1 είναι ικανή να παρέχει οξυγόνο, μη επεμβατική παρακολούθηση και πιο εντατική νοσηλευτική φροντίδα από ό,τι σε θάλαμο, ενώ μια ΜΕΘ επιπέδου 2 μπορεί να παρέχει επεμβατική παρακολούθηση και βασική υποστήριξη ζωής για σύντομο χρονικό διάστημα.

Η ΜΕΘ επιπέδου 3 παρέχει ένα πλήρες φάσμα τεχνολογιών παρακολούθησης και υποστήριξης της ζωής, χρησιμεύει ως περιφερειακός πόρος για τη φροντίδα ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση και μπορεί να διαδραματίσει ενεργό ρόλο στην ανάπτυξη της ειδικότητας της εντατικής θεραπείας μέσω έρευνας και εκπαίδευσης (Rosenbaum, 2020).

1.4. Ηθικά διλήμματα των ιατρών στις ΜΕΘ εν μέσω πανδημίας του COVID-19

Η ανάπτυξη μέτρων πρόληψης μπορεί να περιλαμβάνει κρίσιμες αποφάσεις που εγείρουν ηθικά ζητήματα. Συγκεκριμένα, ο αυξημένος αριθμός των ασθενών που εισάγονται στις ΜΕΘ έχει οδηγήσει στην αξιολόγηση κάθε περιστατικού και στη διαχείριση του κάθε ασθενή, ανάλογα με την κατάστασή του.

Πράγματι, όσοι έχουν αναπνευστική ανεπάρκεια, δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων και δύσπνοια ταξινομούνται ως κρίσιμα περιστατικά και απαιτούν άμεση εισαγωγή στη ΜΕΘ. Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19 που είναι μεγαλύτεροι από 65 ετών και έχουν υποκείμενες παθήσεις είναι επίσης πολύ πιθανόν να χρειάζονται εισαγωγή στις ΜΕΘ από άλλους ασθενείς (Rosenbaum, 2020).

Ειδικά στην Ιταλία, την Ισπανία και τις Ηνωμένες Πολιτείες, που είναι από τις χώρες που έχουν πληγεί περισσότερο από την πανδημία, η περιορισμένη διαθεσιμότητα αναπνευστήρων και νοσοκομειακών κρεβατιών σε σύγκριση με τον αυξανόμενο αριθμό περιπτώσεων οδήγησε στη θέσπιση ορίου ηλικίας σχετικά με την παροχή υποστήριξης αερισμού στον ασθενή. (Rosenbaum, 2020). Κατά συνέπεια, η απόφαση για παροχή υποστήριξης αερισμού ή οποιασδήποτε μορφής θεραπείας σε ασθενής με COVID-19 μπορεί να προέλθει μετά από εξέταση και αξιολόγηση της παρουσίας συννοσηροτήτων, της σοβαρότητας της αναπνευστικής ανεπάρκειας και του εκτιμώμενου χρόνου διασωλήνωσης.

Στην πραγματικότητα, οι γιατροί σε πολλές εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης φαίνεται να εκτιμούν τους περισσότερους ασθενείς που σώζουν από τις μεγαλύτερες πιθανότητες να επιβιώσουν σε σχέση με αυτούς που δεν το κάνουν. Έχει καταστεί σαφές ότι η προσφορά αναπνευστήρα σε έναν ασθενή που είναι εξαιρετικά απίθανο να επιβιώσει, αρνείται την ευκαιρία για υποστήριξη με αναπνευστήρα σε έναν άλλο ασθενή με τις μεγαλύτερες πιθανότητες επιβίωσης (Rosenbaum et al., 2020). Επομένως, σε πολλές περιπτώσεις, οι γιατροί πρέπει να αποφασίσουν ποιος θα πεθάνει και ποιος επιβιώσει, ένα δίλημμα παρόμοιο με αυτά που αντιμετωπίζουμε κατά τη διάρκεια του πολέμου. Ωστόσο, το κριτήριο της σοβαρότητας του πάσχοντος ασθενούς δεν επαρκεί, καθώς ο ιός ξαναπαρουσιάζεται.

Οι υγειονομικές αρχές στην Ιταλία και την Κίνα πρότειναν αρχικά την ακύρωση και αναβολή των προαιρετικών και ημι-εκλεκτών χειρουργείων, αντίστοιχα, κατά τη διάρκεια της πανδημίας για τη μείωση του κινδύνου μόλυνσης για το χειρουργικό προσωπικό, την ενίσχυση του διαθέσιμου ανθρώπινου δυναμικού στις ΜΕΘ, ακόμη και την αλλαγή των χειρουργείων σε αυτοσχέδιες ΜΕΘ. (Chew & Koh, 2020). Αν και αυτό το μέτρο θεωρείται υποχρεωτικό και έχει υιοθετηθεί από πολλές άλλες χώρες, μπορεί να κρύβει τον κίνδυνο καθυστέρησης μιας εκλεκτικής επέμβασης για μια χρόνια νόσο, όπως ο καρκίνος, η διάσωση άκρων ή μια καλοήγη ασθένεια με κίνδυνο μόλυνσης, που θα οδηγούσε σε καθυστερημένα αποτελέσματα της θεραπείας και μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση του ασθενούς. (Phua et al., 2020).

Για την αποτελεσματικότερη επίλυση τέτοιων ηθικών διλημμάτων, το προσωπικό στις ΜΕΘ που φροντίζουν ασθενείς πρέπει να είναι επαρκές σε αριθμό και να υποστηρίζεται σωματικά και ψυχολογικά από τη διοίκηση. Το ιατρικό προσωπικό θα πρέπει να είναι καλά ενημερωμένο και εκπαιδευμένο σχετικά με τις διαδικασίες και τις αποφάσεις που πρέπει να ληφθούν. Επιπλέον, οι εργαζόμενοι στις ΜΕΘ θα πρέπει να

αναζητούν συμβουλές από πιο έμπειρους εργαζόμενους στο τομέα της υγείας, όταν πρέπει να ληφθούν κρίσιμες αποφάσεις. Για το λόγο αυτό, τα νοσοκομεία, και ιδιαίτερα οι ΜΕΘ, θα πρέπει να συνδέονται μέσω τηλεφώνου και άλλων διαδικτυακών τεχνολογιών για την ανταλλαγή πληροφοριών. Έτσι η συνεργασία μεταξύ του ιατρικού προσωπικού, θα μπορούσε να οδηγήσει σε καλύτερη πρόγνωση, αξιολόγηση και απόφαση θεραπείας για ασθενείς με COVID-19, αυξάνοντας έτσι τις πιθανότητες επιβίωσής τους (Brindle & Gawande, 2020).

Για να γίνει αυτό, είναι σημαντικό να διαχωριστούν οι κλινικοί γιατροί που παρέχουν φροντίδα από εκείνους που λαμβάνουν αποφάσεις. Συγκεκριμένα, ένα μοντέλο που έχει προταθεί και υιοθετηθεί στην Ιταλία προτείνει την παρουσία ενός «υπεύθυνου», που υποστηρίζεται από μια ομάδα ειδικών στη νοσηλευτική και αναπνευστική θεραπεία, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τις αποφάσεις κατανομής πόρων και την επικοινωνία με τους ασθενείς και την οικογένεια. μέλη. Αυτές οι αποφάσεις επανεξετάζονται από μια επιτροπή κρατικού επιπέδου για να διασφαλιστεί η ίση κατανομή των πόρων και η αποτελεσματική διαχείριση της διαθεσιμότητας των πόρων σε αυτό το τομέα. (Phua et al., 2020).

Λαμβάνοντας υπόψη τα προαναφερθέντα ηθικά ζητήματα, γίνεται σαφές ότι τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και οι εργαζόμενοι δεν είναι επί του παρόντος σε θέση να παρέχουν τις θεμελιώδεις ιπποκρατικές ηθικές αρχές της ευεργεσίας, της μη κακίας, της δικαιοσύνης και του σεβασμού της αυτονομίας στις ΜΕΘ κατά την πανδημία COVID-19. Καθώς διανύουμε τη πανδημία αναδεικνύεται η ανάγκη ανάπτυξης συγκεκριμένων πρωτοκόλλων για τη διαχείριση των ασθενών και την εκπαίδευση του προσωπικού. Καθώς υπάρχει μόνο μια λεπτή γραμμή μεταξύ ετοιμότητας και πανικού, η εμπιστοσύνη μεταξύ ασθενών και παρόχων υγειονομικής περίθαλψης μπορεί να είναι το βασικό σημείο για την επίτευξη ιδανικής συνεργασίας και την αύξηση των δυνατοτήτων για αποτελεσματική θεραπεία και θεραπεία όσο το δυνατόν περισσότερων ασθενών (Karampelias, Spanidis & Roussakou, 2020).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

2.Οι ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ COVID -19 ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

2.1. Σύντομη περιγραφή του σακχαρώδη διαβήτη

Ο διαβήτης είναι μια χρόνια πάθηση υγείας που επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο το σώμα σας μετατρέπει την τροφή σε ενέργεια.

Το μεγαλύτερο μέρος της τροφής που καταναλώνει ο άνθρωπος διασπάται σε σάκχαρο ή γλυκόζη και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματός του. Όταν το σάκχαρό αυξάνεται, δίνει σήμα στο πάγκρεας να απελευθερώσει ινσουλίνη. Η ινσουλίνη λειτουργεί σαν κλειδί για να αφήσει το σάκχαρο του αίματος στα κύτταρα του σώματός για να χρησιμοποιηθεί ως ενέργεια.

Εάν το σώμα ενός ατόμου δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη, είτε δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει την ινσουλίνη που παράγει όπως θα έπρεπε λέγεται διαβητικό και αντιμετωπίζει σοβαρά. Προβλήματα υγείας. Όταν δεν υπάρχει αρκετή ινσουλίνη τα κύτταρα σταματούν να ανταποκρίνονται στην ινσουλίνη, παραμένει πολύ σάκχαρο στην κυκλοφορία του αίματός σας. Με την πάροδο του χρόνου, αυτό μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα υγείας, όπως καρδιακές παθήσεις, απώλεια όρασης και νεφρική νόσο.

Δεν υπάρχει ακόμη θεραπεία για τον διαβήτη, αλλά η απώλεια βάρους, η κατανάλωση υγιεινών τροφών και η δραστηριότητα μπορούν πραγματικά να βοηθήσουν. Η λήψη φαρμάκων όπως απαιτείται, η εκπαίδευση και υποστήριξη για την αυτοδιαχείριση του διαβήτη και η τήρηση ραντεβού για την υγειονομική περίθαλψη μπορούν επίσης να μειώσουν τον αντίκτυπο του διαβήτη στη ζωή σας.

2.2. Σχέση του διαβήτη με τη με τη νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζεται με τον COVID-19 -

Δεκαοκτώ μήνες μετά την πανδημία του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου του κορωνοϊού 2 (SARS-CoV-2) (νόσος του κορωνοϊού 2019 [COVID-19]), οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ο διαβήτης είναι ένας κεντρικός παράγοντας που συμβάλλει στη σοβαρή νοσηρότητα από COVID-19 και, αντιστρόφως, στον COVID-19 - 19 είχε καταστροφικές επιπτώσεις στον πληθυσμό με διαβήτη.

Αποτελέσματα ερευνών των Gregg και Willdegrorgi (2021) δείχνουν ότι περίπου 30–40% των ατόμων με νοσηλεία σχετιζόμενη με τον COVID-19, δημιουργεί σοβαρή νοσηρότητα που απαιτεί εντατική θεραπεία και/ή θάνατο σε άτομα που έχουν διαβήτη

τύπου 2 ή τύπου 1. Μεταξύ των νοσηλευόμενων ατόμων με διαβήτη, το ~21-43% χρειάστηκε εντατική θεραπεία, ενώ τα θανατηφόρα περιστατικά είναι ~25%.

Ο κίνδυνος σοβαρής νοσηρότητας και θνησιμότητας είναι 100-250% υψηλότερος μεταξύ των ατόμων με διαβήτη από εκείνους που δεν έχουν, ακόμη και ι μετά από προσαρμογή για κοινωνικοδημογραφικούς παράγοντες και συννοσηρές καταστάσεις.

Η επέκταση των επιδημιολογικών μελετών για τη σχέση του διαβήτη με τον COVID-19 πέρα από λίγες χώρες υψηλού εισοδήματος θα είναι επίσης απαραίτητη για τον περιορισμό της επιβάρυνσης σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, όπου κατοικεί το 80% των ατόμων με διαβήτη και όπου η πανδημία COVID-19 είναι πολύ επιζήμια.

2.3. Αιτίες επιδείνωσης της υγείας των ασθενών με διαβήτη λόγω COVID 19 στις ΜΕΘ

Ο ΣΔ2 είναι συνήθως μια ασθένεια προχωρημένης ηλικίας και, ως εκ τούτου, είναι άγνωστο αποτελεί παράγοντα κινδύνου COVID-19 πέρα και πάνω από την προχωρημένη ηλικία. Η βασική και κλινική επιστήμη των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη και του COVID-19 έχει αναθεωρηθεί.

Μόλις ένα μήνα μετά τις πρώτες αναφερθείσες ομάδες του κορωνοϊού 2 (SARS-CoV-2), ο διαβήτης είχε ήδη αναγνωριστεί ως σχετιζόμενος παράγοντας και βασικός προγνωστικός παράγοντας κακών εκβάσεων (Huang, et al.(2020). Καθώς τα περιστατικά επεκτάθηκαν πέρα από την Κίνα και σταδιακά συμπληρώθηκαν από μεγαλύτερες κοόρτες, τα στοιχεία για τον κεντρικό ρόλο του διαβήτη στην επιδημία COVID-19 ενισχύθηκαν και εντοπίστηκαν πολυάριθμοι αιτιολογικοί δεσμοί. (Lim, et al.,2021).

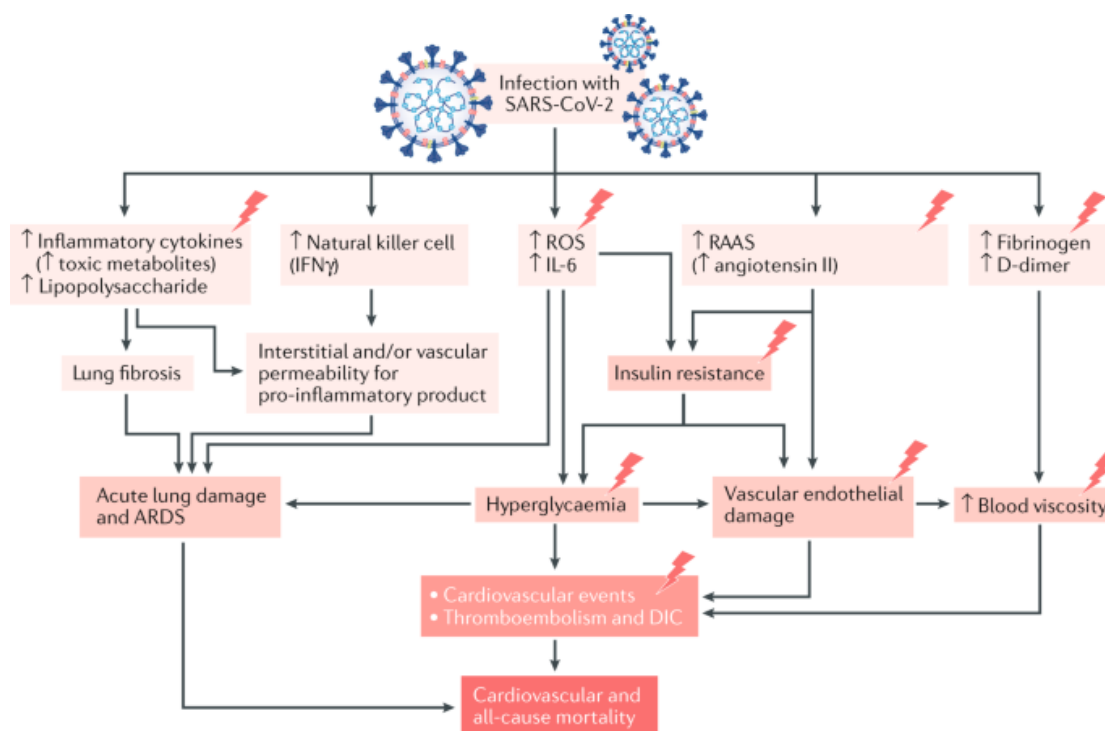
Οι Gregg και Willdegrorgi (2021) επισημαίνουν ότι δεν έχουν γίνει ακόμα αρκετές έρευνες για τη πραγματική επίδραση του COVID-19 σε επίπεδο πληθυσμού με διαβήτη και, αντιστρόφως, του ρόλου του διαβήτη στην ευρύτερη πορεία της επιδημίας, οπότε δημιουργείται η επιτακτική ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης.

2.3.1. Διακοπή του μεταβολισμού της γλυκόζης

Η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη και ο ατομικός βαθμός υπεργλυκαιμίας φαίνεται να συνδέονται ανεξάρτητα με τη σοβαρότητα του COVID-19 και την αυξημένη θνησιμότητα (Holman, et al., 2020).. Επιπλέον, η παρουσία τυπικών επιλοκών του

σακχαρώδη διαβήτη (CVD, καρδιακή ανεπάρκεια και χρόνια νεφρική νόσο) αυξάνει τη θνησιμότητα από COVID-19.. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί οδηγούν σε αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (Διάγρ.2.1.).(Holman, et al., 2020).

Διάγρ. 2.1.: Πιθανοί παθογόνοι μηχανισμοί σε ασθενείς με ΣΔ2 και COVID-19 (Πηγή: <https://www.nature.com/articles/s41574-020-00435-4>).



Περιγραφή του διαγρ. 1.1.

Οι κερανοί υποδεικνύουν μηχανισμούς που τονίζονται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Η μόλυνση με σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο κορωνοϊού2 (SARS-CoV-2) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών μεσολαβητών στο αίμα, συμπεριλαμβανομένων των λιποπολυσακχαριτών (Nansen et al., 1997), των φλεγμονωδών κυτοκινών και τοξικών μεταβολιτών. Η ρύθμιση της δραστηριότητας των φυσικών φονικών κυττάρων (αυξήθηκε ή μειωμένη) και η παραγωγή IFN γ μπορεί να αυξήσει τη διάμεση και/ή αγγειακή διαπερατότητα για προφλεγμονώδη προϊόντα (Tian, S. et al. (2020). Επιπλέον, η μόλυνση με SARS-CoV-2 οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS). Αυτές οι επιδράσεις οδηγούν σε πνευμονική ίνωση²⁴⁹, οξεία πνευμονική βλάβη και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Η παραγωγή ROS και η ικκή ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-

αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (μέσω αυξημένης έκφρασης της αγγειοτενσίνης II) προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία και αγγειακή ενδοθηλιακή βλάβη, τα οποία όλα συμβάλλουν σε καρδιαγγειακά και διαγγειακά συμβάματα πήξης (DIC). Η μόλυνση προκαλεί επίσης αυξήσεις στα θρομβωτικά συστατικά ινωδογόνο60, και D-διμερές, οδηγώντας σε αυξήσεις στο ιξώδες του αίματος και αγγειακή ενδοθηλιακή βλάβη και συναφή καρδιαγγειακά συμβάντα, θρομβοεμβολή και DIC. COVID-19, νόσος του κορωνοϊού 2019 (Zhou, et al.,2020).

Στα ανθρώπινα μονοκύτταρα, τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αυξάνουν άμεσα την αντιγραφή του SARS-CoV-2 και η γλυκόλυση διατηρεί την αντιγραφή του SARS-CoV-2 μέσω της παραγωγής μιτοχondριακών αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και της ενεργοποίησης του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα 1α20.

Επομένως, η υπεργλυκαιμία μπορεί να υποστηρίξει τον πολλαπλασιασμό του ιού. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, η υπεργλυκαιμία ή το ιστορικό ΣΔ1 και ΣΔ2 βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με SARS21.

Επιπλέον, ο συννοσηρός ΣΔ2 σε ποντίκια που είχαν μολυνθεί με MERS-CoV οδήγησε σε απορρυθμισμένη ανοσολογική απόκριση, οδηγώντας σε σοβαρή και εκτεταμένη πνευμονική παθολογία22. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη συνήθως εμπίπτουν σε υψηλότερες κατηγορίες σοβαρότητας λοίμωξης από SARS-CoV-2 από εκείνους χωρίς και ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος προβλέπει αυξημένη ανάγκη για φάρμακα και νοσηλεία και αυξημένη θνησιμότητα18,25 (Carey, I. M. et al., 2020)

Αξίζει να σημειωθεί ότι η επιδείνωση της γλυκόζης είναι μια τυπική επιπλοκή του COVID-19 σε ασθενείς με μειωμένη ρύθμιση της γλυκόζης ή σακχαρώδη διαβήτη (Wu, L., Girgis, C. M. & Cheung,(2020).

2.3.2.Συσχέτιση κυτοκινών σε ασθενείς με COVID-19

Μερικοί ασθενείς με σοβαρά προβλήματα λόγω COVID-19 βιώνουν μια καταιγίδα κυτοκινών, η οποία είναι ένα επικίνδυνο και δυνητικά απειλητικό για τη ζωή συμβάν. Μια μελέτη των Zeng, et al.(2020) με 317 ασθενών με εργαστηριακά επιβεβαιωμένο COVID-19 έδειξε την παρουσία ενεργών φλεγμονωδών αποκρίσεων (IL-6 και γαλακτική αφυδρογονάση) εντός 24 ωρών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο, οι οποίες συσχετίστηκαν με τη σοβαρότητα της νόσου. Επιπλέον, τα επίπεδα της IL-6 και της

γαλακτικής αφυδρογονάσης στο αίμα είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της σοβαρότητας του COVID-19.

Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί με τους οποίους η φλεγμονή που προκαλείται από ιούς αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη (Sestan, et al. (2018). Για παράδειγμα, στην πνευμονία που προκαλείται από τον κοροναϊό, όπως το SARS και το MERS, τα φλεγμονώδη κύτταρα διεισδύουν στους πνεύμονες, οδηγώντας σε οξύ τραυματισμό των πνευμόνων, ARDS ή/και θάνατο.. Αυτό το μεγάλο φορτίο φλεγμονωδών κυττάρων μπορεί να επηρεάσει τις λειτουργίες των σκελετικών μυών και του ήπατος, των κύριων οργάνων που ανταποκρίνονται στην ινσουλίνη και είναι υπεύθυνα για το μεγαλύτερο μέρος της μεσολαβούμενης από την ινσουλίνη πρόσληψης γλυκόζης (Groop, L. C. et al. (1989).. Επιπλέον, ασθενείς με σοβαρή COVID-19 εμφανίζουν μυϊκή αδυναμία και αύξηση των ηπατικών ενζύμων, γεγονός που μπορεί να υποδηλώνει ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια μιας καταιγίδας κυτοκινών (Jose . & Manuel, 2020).

Σε μια πανεθνική μελέτη στη Γαλλία, οι μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς με COVID-19 (αναφ.45). Πρέπει να μελετηθεί εάν το COVID-19 επιταχύνει την εξέλιξη των διαβητικών επιπλοκών. Έτσι, η μοριακή παθογένεση του SARS-CoV-2 σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή, που μπορεί να συμβάλει στην εξέλιξη της σήψης ((Lim et al., 2021).

2.3.3.Ανοσοτροποποίηση

Αναγνωρίζεται ότι οι μηχανισμοί που συνδέουν τον COVID-19 και τον ΣΔ1 και τον ΣΔ2 επικαλύπτονται με μονοπάτια που ρυθμίζουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού (Drucker, 2020). Για παράδειγμα, η ηλικία είναι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ2 και η επίδραση της γήρανσης στη λειτουργία του ανοσοποιητικού μπορεί να είναι εξίσου σημαντική για την ευαισθησία και τη σοβαρότητα του COVID-19.

Η υπεργλυκαιμία μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού. Αντίθετα, μια απορρυθμισμένη ανοσολογική κατάσταση συνδέεται με μακροαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη. Έτσι, ο ΣΔ2 σχετίζεται με ανοσολογική απορρύθμιση, η οποία είναι δυνητικά ισοδύναμη με επιταχυνόμενη γήρανση και επομένως θα μπορούσε να εξηγήσει δυνητικά την κακή πρόγνωση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και COVID-19 (Εικ. 1). (Lim et al., 2021).

2.3.4. Παχυσαρκία

Σε άτομα με παχυσαρκία, οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες με υπογραφή Τ-βοηθών κυττάρων τύπου 1 είναι γνωστό ότι αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ωστόσο, ο ρόλος τέτοιων κυτοκινών στον COVID-19 είναι ασαφής. Το εάν και πώς η μόλυνση από τον SARS-CoV-2 προκαλεί απώλεια του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη είναι επίσης ασαφές.

Η παχυσαρκία έχει προκαλέσει μεγάλες ανησυχίες λόγω του υψηλού επιπολασμού της σε ασθενείς με σοβαρή νόσο του κοροναϊού 2019 (COVID-19). Η συνύπαρξη διαβήτη και παχυσαρκίας θα μπορούσε να προκαλέσει ακόμη υψηλότερο κίνδυνο σοβαρών εκβάσεων λόγω δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος

Οι Cao et al. (2021) διεξήγαγαν μία μελέτη σε 1.637 ενήλικες ασθενείς που εισήχθησαν σε ΜΕΘ στη Wuhan της Κίνας. Έγινε εκτίμηση των κινδύνων σοβαρής πνευμονίας και της απαίτησης ενδονοσοκομειακής θεραπείας με οξυγόνο που σχετίζεται με την παχυσαρκία.

Μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο και τις συννοσηρότητες, η παχυσαρκία συσχετίστηκε σημαντικά με υψηλότερες πιθανότητες σοβαρής πνευμονίας (αναλογία πιθανοτήτων [OR] 1,47 [95% CI 1,15–1,88]· P = 0,002) και οξυγονοθεραπεία (OR 1,40 [95% CI 1,10-1,79]· P = 0,007). Υψηλότερα OR σοβαρής πνευμονίας λόγω παχυσαρκίας παρατηρήθηκαν σε άνδρες, ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας και σε άτομα με διαβήτη.

Μεταξύ των ασθενών με διαβήτη, το υπέρβαρο αύξησε τις πιθανότητες να χρειαστεί ενδονοσοκομειακή οξυγονοθεραπεία κατά 0,68 φορές (P = 0,014) και η παχυσαρκία αύξησε τις πιθανότητες κατά 1,06 φορές (P = 0,028). Μια γραμμική καμπύλη δόσης-απόκρισης μεταξύ του ΔΜΣ και των σοβαρών εκβάσεων παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς, ενώ μια καμπύλη σχήματος U παρατηρήθηκε σε αυτούς με διαβήτη. Αυτά τα ευρήματα των Cao et al. (2021) παρέχουν σημαντικά στοιχεία για την υποστήριξη της παχυσαρκίας ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για σοβαρές εκβάσεις της λοίμωξης COVID-19 στην πρώιμη φάση της συνεχιζόμενης πανδημίας (Cao et al., 2021): (Nauck, M. A. & Meier, J. J.(2019).

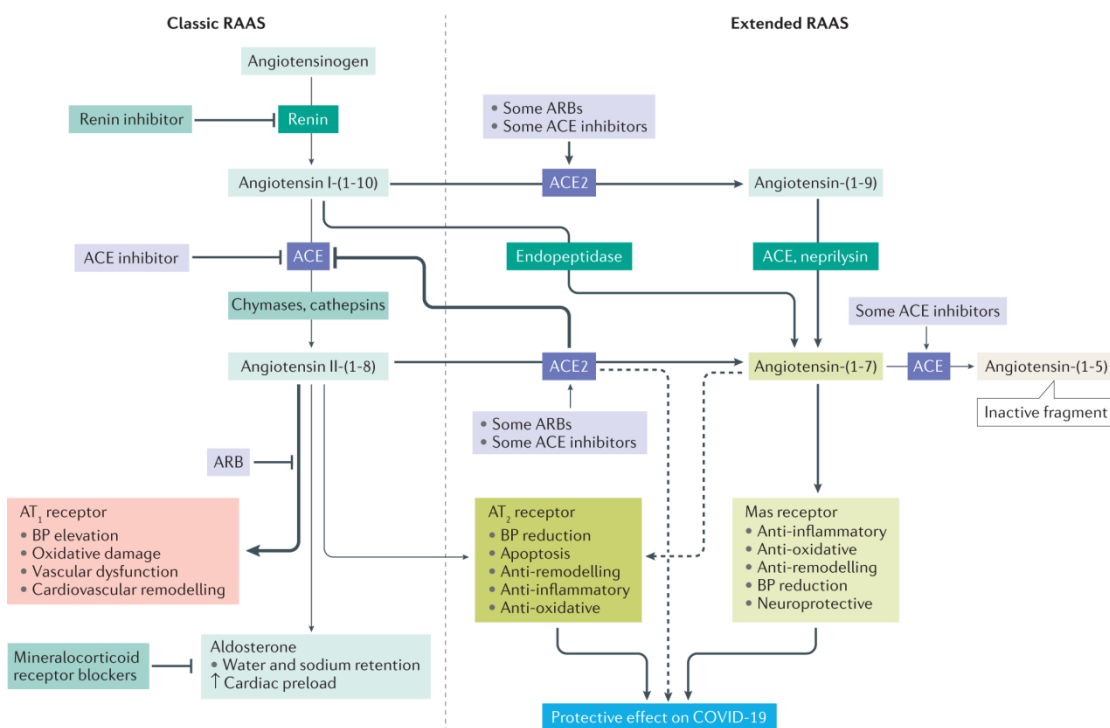
2.3.5. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Ως μέρος του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (Διάγρ. 2.2.) ACE2 έχει ήδη λάβει μεγάλη προσοχή, καθώς μπορεί επίσης να χρησιμεύσει ως υποδοχέας εισόδου για τον SARS-CoV καθώς και τον SARS-CoV-2.

Ορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν συσχέτιση μεταξύ του ACE2 και της ρύθμισης της γλυκόζης. Επιπλέον, η μόλυνση με SARS-CoV μπορεί να προκαλέσει υπεργλυκαιμία σε άτομα χωρίς προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη. Αυτό το εύρημα και ο εντοπισμός της έκφρασης του ACE2 στο ενδοκρινικό πάγκρεας υποδηλώνουν από κοινού ότι οι κοροναϊοί μπορεί να βλάψουν συγκεκριμένα νησίδες, οδηγώντας δυνητικά σε υπεργλυκαιμία.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η υπεργλυκαιμία παρατηρήθηκε να επιμένει για 3 χρόνια μετά την ανάρρωση από το SARS, ίσως υποδηλώνοντας μακροχρόνια βλάβη στα β-κύτταρα του παγκρέατος (Yang et al., 2020). Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το ACE2 ως μέρος του RAAS μπορεί να εμπλέκεται στη συσχέτιση μεταξύ COVID-19 και σακχαρώδους διαβήτη (Διάγρ.2.2.).

Διάγρ. 2.2. Ο ρόλος του ACE2 εντός του RAAS (Πηγή: <https://www.nature.com/articles/s41574-020-00435-4>).



Περιγραφή Διαγράμματος 2.2.

Επειδή το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) θεωρείται ένας σημαντικός υποδοχέας του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου του κορωνοϊού 2 (SARS-CoV-2) που διευκολύνει τη μόλυνση σχετικών κυττάρων, όπως τα πνευμονοκύτταρα, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε τη φυσιολογική του λειτουργία. Η αναστολή του ΜΕΑ αναστέλλει το μεταβολισμό της αγγειοτενσίνης-(1-7) σε αγγειοτενσίνη-(1-5) και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων της αγγειοτενσίνης (1-7) στο πλάσμα και τους ιστούς²⁵⁸. Σε ζωικά μοντέλα, η αγγειοτενσίνη-(1-7) ενισχύει την αγγειοδιαστολή και αναστέλλει τις αγγειακές συσπάσεις προς την αγγειοτενσίνη II²⁵⁸. Μια *ex vivo* μελέτη που χρησιμοποιεί ανθρώπινες εσωτερικές μαστικές αρτηρίες έδειξε ότι η αγγειοτενσίνη (1-7) αναστέλλει την επαγόμενη από την αγγειοτενσίνη II αγγειοσύσπαση και αναστέλλει το ΜΕΑ στους ανθρώπινους καρδιαγγειακούς ιστούς²⁵⁸. Σε μια *ex vivo* μελέτη, η αγγειοτενσίνη-(1-7) και ορισμένοι αναστολείς ΜΕΑ, όπως η κιναπριλάτη και η καπτοπρίλη, ενίσχυσαν τη βραδυκινίνη, με αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης αναστέλλοντας το ΜΕΑ. Έτσι, η αγγειοτενσίνη-(1-7) δρα ως αναστολέας ΜΕΑ και μπορεί να διεγείρει την απελευθέρωση βραδυκινίνης. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η αγγειοτενσίνη-(1-7) μπορεί να είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής του συστήματος ανθρώπινης ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS). ARB, αναστολέας υποδοχέα αγγειοτενσίνης. AT1, αγγειοτενσίνη τύπου 1; AT2, αγγειοτενσίνη τύπου 2; AII, αρτηριακή πίεση (Tom et al, 2001).

2.3.6. Φάρμακα που μειώνουν τη γλυκόζη ενδέχεται να έχουν επιπτώσεις λόγω COVID-19

Τα φάρμακα μείωσης της γλυκόζης που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη, ενδέχεται να έχουν επιπτώσεις στη παθογένεση του COVID-19 και αυτά τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να έχουν επιπτώσεις στη διαχείριση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και COVID-19.

Βέβαια υπάρχουν λίγες δημοσιευμένες συστάσεις για τη χρήση αυτών των φαρμάκων κατά την πανδημία COVID-19.. Σε ασθενείς με COVID-19, το ιατρικό προσωπικό θα πρέπει να είναι προετοιμασμένοι για οξεία υπεργλυκαιμία (που μπορεί να επιδεινωθεί από την αντίσταση στην ινσουλίνη που σχετίζεται με τη φλεγμονή) και να αντιμετωπίσουν την ανάγκη να παρέχουν κατάλληλο γλυκαιμικό έλεγχο, αποτελεσματικά και γρήγορα.

Σύμφωνα με μελέτη του Drucker (2020) συνιστά τα ανάλογα DPP4is και GLP1 σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια συμπτώματα, επειδή αυτοί οι παράγοντες έχουν

αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στη μείωση της γλυκόζης σε νοσοκομειακά περιβάλλοντα, καθώς και στις ΜΕΘ.

Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την υποστήριξη της χρήσης αυτών των παραγόντων αντί της ινσουλίνης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ΣΔ2 και COVID-19, ειδικά εάν η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει υπό συνθήκες σοβαρής ασθένειας. Οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις των αναλόγων DPP4is και GLP1 υποδηλώνουν την ανάγκη για κλινικές δοκιμές με τέτοιους παράγοντες σε ασθενείς με ΣΔ2 και COVID-19.(Lin, et al., 2021).

Διάγρ. 2.3. Πιθανές τονισμένες κλινικές διεργασίες μετά τη μόλυνση από SARS-CoV-2 σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (Πηγή: <https://www.nature.com/articles/s41574-020-00435-4/tables/1>)

	Uninfected but living in environment with prevalent COVID-19	Ambulatory mild disease	Hospitalized: moderate disease	Hospitalized: severe disease (admitted to ICU)
Recommended to use	<ul style="list-style-type: none"> Insulin Metformin TZD DPP4 inhibitors GLP1 analogues α-Glucosidase inhibitors 	<ul style="list-style-type: none"> Insulin DPP4 inhibitors Metformin GLP1 analogues 	<ul style="list-style-type: none"> Insulin DPP4 inhibitors Metformin GLP1 analogues 	<ul style="list-style-type: none"> Insulin DPP4 inhibitors
Can be used with caution	<ul style="list-style-type: none"> Sulfonylurea SGLT2 inhibitors 	<ul style="list-style-type: none"> Sulfonylurea SGLT2 inhibitors TZD α-Glucosidase inhibitors 	<ul style="list-style-type: none"> Sulfonylurea α-Glucosidase inhibitors 	<ul style="list-style-type: none"> Metformin GLP1 analogues α-Glucosidase inhibitors
Not recommended			<ul style="list-style-type: none"> TZD SGLT2 inhibitors 	<ul style="list-style-type: none"> Sulfonylurea TZD SGLT2 inhibitors

Περιγραφή του διαγράμματος 2.3.

Η σοβαρότητα της νόσου του κοροναϊού 2019 (COVID-19) βασίζεται στην κλίμακα κλινικής εξέλιξης του ΠΟΥ116. Η ινσουλίνη συνιστάται κυρίως σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που έχουν μολυνθεί από το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο κοροναϊό 2 (SARS-CoV-2). Ο βέλτιστος έλεγχος της γλυκόζης με τη χρήση έγχυσης ινσουλίνης μείωσε στατιστικά σημαντικά τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες και βελτίωσε τη σοβαρότητα του COVID-19 (αναφ. 117). Η μετφορμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μη

μολυσμένους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) ή σε περιπατητικούς ασθενείς με ήπιο COVID-19. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η μετφορμίνη δεν ενθαρρύνεται για χρήση σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Η σουλφονουλουρία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μη μολυσμένους ασθενείς με ΣΔ2, αλλά δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρό COVID-19 επειδή μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία. Οι θειαζολιδινεδιόνες έχουν τη δυνατότητα να μεσολαβούν προστατευτικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα (Liu, J. & Wang, 2017).. Ωστόσο, η θεραπεία με θειαζολιδινεδιόνη προκαλεί αύξηση βάρους και οίδημα και τείνει να επιδεινώσει την καρδιακή ανεπάρκεια¹¹⁵. Αυτά τα αποτελέσματα δεν υποστηρίζουν τη χρήση του σε ασθενείς με σοβαρό COVID-19. Οι αναστολείς διπεπτιδυλοπεπτιδάσης 4 (DPP4) είναι ένα από τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η θεραπεία με αναστολέα DPP4 έχει αποδειχθεί ουδέτερη όσον αφορά τα κύρια ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάντα σε προηγούμενες δοκιμές καρδιαγγειακής έκβασης^{79,80}. Επομένως, οι αναστολείς DPP4 μπορούν να συνιστώνται για χρήση στους περισσότερους ασθενείς με ευρύ φάσμα σοβαρότητας του COVID-19. Δεδομένου ότι οι ευεργετικοί ρόλοι των αναλόγων του πεπτιδίου 1 (GLP1) που μοιάζουν με γλυκαγόνη για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου (CVD) και της νεφρικής νόσου είναι καλά τεκμηριωμένοι (Nauck, M. A. & Meier, J. J.(2019). , αυτά τα φάρμακα θα μπορούσαν να αποτελέσουν ιδανική επιλογή για τη θεραπεία ασθενών με ΣΔ2 σε κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. και νεφρική νόσο¹⁰³. Η θεραπεία με αναστολέα συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) προκαλεί οσμωτική διούρηση και πιθανώς αφυδάτωση (Hahn et al., 2017), η οποία έχει προταθεί ως παράγοντας κινδύνου για οξεία νεφρική βλάβη και κετοξέωση. Ως εκ τούτου, η χρήση των αναστολέων SGLT2 δεν συνιστάται σε ασθενείς υπό εντατική φροντίδα. ΜΕΘ, μονάδα εντατικής θεραπείας; TZD, θειαζολιδινεδιόνη. (Hahn et al., 2017),

2.3.6.1. Διπεπτιδυλική πεπτιδάση 4

Το φάρμακο διπεπτιδυλική πεπτιδάση 4 (DPP4) γνωστό και ως CD26,) είναι ευρέως αναγνωρισμένο ότι έχει μια σημαντική λειτουργία στην ομοίωση της γλυκόζης. Επιπλέον, η DPP4 έχει αναπόσπαστο ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα ως δείκτης ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων και ρυθμιστής της έκφρασης πολλών χημειοκινών, συμπεριλαμβανομένων των CCL5, CXCL12, CXCL2 (επίσης γνωστή ως GRO-b) και CXCL11 (επίσης γνωστή ως I-TAC). Οι αναστολείς DPP4 (DPP4is) χρησιμοποιούνται συνήθως για τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και για τη θεραπεία του ΣΔ2. (Lim et al., 2021).

Με βάση αναφορές λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, έχουν εκφραστεί ανησυχίες για αυξημένο κίνδυνο ιογενών λοιμώξεων με αναστολή DPP4. Ωστόσο, στοιχεία από κλινικές δοκιμές σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης του DPP4i και του κινδύνου πνευμονίας της κοινότητας σε ασθενείς με ΣΔ2 δεν επιβεβαιώνουν αυξημένο κίνδυνο (Gorricho, J. et al. (2017)).

Αν και το ACE2 αναγνωρίζεται ως ο κύριος υποδοχέας, το DPP4 μπορεί επίσης να συνδεθεί με τον SARS-CoV-2. Είναι ενδιαφέρον ότι ορισμένοι πολυμορφισμοί της πρωτεΐνης DPP4 που βρέθηκαν σε ανθρώπους στην Αφρική συσχετίστηκαν με μειωμένη πιθανότητα μόλυνσης από MERS-CoV69. Ωστόσο, τα επίπεδα της DPP4 στο πλάσμα σε ασθενείς με MERS-CoV ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένα⁷⁰, υποδηλώνοντας προστατευτικό ρόλο της DPP4. Το εάν το DPP4 επηρεάζει τη λειτουργία του DPP4 ως ιικού υποδοχέα είναι θέμα συζήτησης (Lim et al., 2021).

Η θεραπεία με DPP4 αποδείχθηκε ουδέτερη, όχι ανώτερη, όσον αφορά τα κύρια ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού επεισοδίου, σε προηγούμενες δοκιμές καρδιαγγειακής έκβασης DPP4i σε ασθενείς με ΣΔ (Nauck et al., 2017). Ωστόσο, η αναστολή της DPP4 έχει αναφερθεί ότι έχει ευεργετικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, όπως η μείωση του οξειδωτικού στρες και του στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, λόγω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της (Zhong et al., 2015)..

Οι Lim, et al.(2021) υποστηρίζουν ότι η τρέχουσα βιβλιογραφία δεν υποδηλώνει ζητήματα ασφάλειας που σχετίζονται με τη χρήση του DPP4i σε ασθενείς με ΣΔ2 και COVID-19 . Σε μια αναδρομική μελέτη περιπτώσεων ελέγχου από τη βόρεια Ιταλία, η θεραπεία με σιταγλιπτίνη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας συσχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα και βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα σε τέτοιους ασθενείς. Μια άλλη ιταλική σειρά περιπτώσεων περιέγραψε τη συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με DPP4i και μιας στατιστικά σημαντικά μειωμένης θνησιμότητας. Ωστόσο, αυτό το αποτέλεσμα βασίστηκε μόνο σε 11 ασθενείς (εκ των οποίων ο ένας πέθανε). Ωστόσο, η θεραπεία με DPP4i συσχετίστηκε με χειρότερα αποτελέσματα (αποτελέσματα θνησιμότητας δεν παρουσιάστηκαν) σε 27 ασθενείς με ΣΔ2 που έλαβαν θεραπεία με DPP4 σε σύγκριση με 49 που έλαβαν άλλα φάρμακα μείωσης της γλυκόζης. Επομένως, προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCT) σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών με ΣΔ2 και COVID-19 είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση των πιθανών οφελών επιβίωσης που σχετίζονται με την αναστολή της DPP4 σε ασθενείς με COVID-19, η οποία μπορεί να επεκταθεί και σε ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (Lim, et al., 2021).

2.3.6.2.Πεπτίδιο 1 που μοιάζει με γλυκαγόνο και τα ανάλογα του

Η θεραπεία με τα περισσότερα ανάλογα γλυκαγόνης πεπτιδίου 1 (GLP1) σε ασθενείς με ΣΔ2 μείωσε το ποσοστό των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιακών συμβάντων σε δοκιμές καρδιαγγειακής έκβασης. Το GLP1 συμβάλλει στην ομοίωση της γλυκόζης και η διέγερση του υποδοχέα GLP1 προκαλεί μια ποικιλία πλειοτροπικών επιδράσεων (για παράδειγμα, στην ανοσολογική λειτουργία και στις φλεγμονώδεις διεργασίες(Lim et al., 2020).

Στον άνθρωπο, οι υποδοχείς GLP1 είναι ευρέως κατανομημένοι σε διάφορα κύτταρα και όργανα, συμπεριλαμβανομένων των νεφρών, των πνευμόνων, της καρδιάς, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των νευρικών κυττάρων (Liu et al., 2009). Οι θεραπείες που βασίζονται στο GLP1 μειώνουν την παραγωγή διαφόρων φλεγμονωδών κυτοκινών και τη διήθηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στο ήπαρ, τους νεφρούς, τους πνεύμονες, τον εγκέφαλο και το καρδιαγγειακό σύστημα (Liu et al., 2009): (Noyan-Ashraf, et al.,2013).

Οι εγχύσεις φυσικού GLP1 σε ασθενείς με ΣΔ1 μείωσαν τα επίπεδα της IL-6 στο πλάσμα, του μορίου 1 διακυτταρικής προσκόλλησης και δείκτες οξειδωτικού στρες. Επιβάλλεται να γίνουν περαιτέρω έρευνες για το κατά πόσον τέτοιες επιδράσεις στη φλεγμονή χαμηλού βαθμού που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση μεταφράζονται σε αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα που σχετίζονται με τη διαδικασία της νόσου του COVID-19. Ωστόσο, η ιατρική κοινότητα εκφράζει μία μικρή ανησυχία για τη συνεχή χρήση των αναλόγων GLP1 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και COVID-19 με βάση αυτές τις ιδιότητες (Ceriello, Stoian & Rizzo, 2020).

2.3.6.3.Αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2

Οι αναστολείς συμμεταφορείς νατρίου-γλυκόζης (SGLT2) (SGLT2is) δρουν στους νεφρούς για να μειώσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ΣΔ2. Σε ασθενείς με ΣΔ2, η θεραπεία με SGLT2 μειώνει τη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων στις αρτηριακές πλάκες και μειώνει τα επίπεδα έκφρασης του mRNA ορισμένων κυτοκινών και χημειοκινών, όπως ο TNF, η IL-6 και η χημειοελκυστική πρωτεΐνη μονοκυττάρων 1 (MCP1).

Ωστόσο, η θεραπεία με SGLT2i μπορεί να προκαλέσει κετοξέωση, ειδικά σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Είναι σημαντικό ότι το SGLT2 έχει βαθιές επιδράσεις στην απέκκριση γλυκόζης και νατρίου στα ούρα, με αποτέλεσμα οσμωτική διούρηση και

δυναμικά αφυδάτωση (Hahn et al., 2016). και αυξημένη απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα, η οποία έχει προταθεί ως παράγοντας κινδύνου για οξεία νεφρική βλάβη τόσο από κρυστάλλους ουρητικού όσο και από κρυστάλλους, ανεξάρτητους μηχανισμούς (Hahn et al., 2017).. Ως εκ τούτου, η χρήση του SGLT2is μπορεί να είναι δύσκολη σε ασθενείς στις ΜΕΘ, οι οποίοι χρειάζονται σχολαστικό έλεγχο της ισορροπίας των υγρών τους.

Επιπλέον, αυτά τα φάρμακα πρέπει να διακόπτονται ενόψει ενός μειωμένου εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης, που περιορίζει σημαντικά τις επιδράσεις τους στη μείωση της γλυκόζης και θα είναι τυπικός κίνδυνος σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

2.3.6.4.Θειαζολιδινεδιόνη

Οι θειαζολιδινεδιόνες είναι αγωνιστές του υποδοχέα-γ που ενεργοποιείται από τον πολλαπλασιαστική υπεροξεισωμάτων (PPARγ), ενός πυρηνικού υποδοχέα που ρυθμίζει τη μεταγραφή διαφόρων γονιδίων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων (Yki-Jarvinen, 2014).

Σε πολλές βασικές μελέτες και μελέτες σε ζώα, οι θειαζολιδινεδιόνες έχουν βρεθεί ότι μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και ότι έχουν υποτιθέμενη αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση, συμβάλλοντας στις αντι-αθηροσκληρωτικές τους ιδιότητες (Li, A. C. et al. (2000) Δεδομένων αυτών των ιδιοτήτων, οι θειαζολιδινεδιόνες έχουν τη δυνατότητα να μεσολαβούν προστατευτικά αποτελέσματα στο καρδιαγγειακό σύστημα. Σε μια ανασκόπηση των RCT που συνέκρινε τις θειαζολιδινεδιόνες με εικονικό φάρμακο για τη δευτερογενή πρόληψη του εγκεφαλικού και των σχετικών αγγειακών συμβάντων σε άτομα που είχαν υποστεί εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, η θεραπεία με θειαζολιδινεδιόνη μείωσε την υποτροπή του εγκεφαλικού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Liu, J. & Wang, L. N. (2017). Ωστόσο, η θεραπεία με θειαζολιδινεδιόνη συσχετίστηκε με αύξηση βάρους και οίδημα και το πιο σημαντικό συσχετίστηκε με επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας (Kernan, W. N. et al. (2016).. Αυτά τα αποτελέσματα δεν υποστηρίζουν τη χρήση θειαζολιδινεδιόνης σε ασθενείς με COVID-19.

Σύμφωνα με τη σύσταση του Drucker¹⁶, προτείνουμε τη χρήση κυρίως ινσουλίνης για βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που έχουν μολυνθεί από SARS-CoV-2. Ο βέλτιστος έλεγχος της γλυκόζης χρησιμοποιώντας έγχυση ινσουλίνης μείωσε στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα IL-6 και D-διμερούς και βελτίωσε τη σοβαρότητα σε ασθενείς με COVID-19 με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη¹⁷. Η μετορφίνη έχει δείξει

αντιφλεγμονώδεις δράσεις σε προκλινικές μελέτες, και επιπλέον η θεραπεία με μετφορμίνη μείωσε τα κυκλοφορούντα επίπεδα βιοδεικτών φλεγμονής σε άτομα με T2DM118. Σε μια μελέτη που συνέκρινε τα αποτελέσματα σε νοσηλευόμενους Κινέζους ασθενείς με COVID-19 και σακχαρώδη διαβήτη (μέση ηλικία 64 ετών, 53% άνδρες) μεταξύ 104 ασθενών που έλαβαν μετφορμίνη και 179 ασθενών που δεν έλαβαν μετφορμίνη, η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε αυτούς λήψη μετφορμίνης (2,9% έναντι 12,3%· $P = 0,01$)¹¹⁹; Ωστόσο, αυτό το εύρημα μπορεί να οφείλεται σε μεροληψία επιλογής, καθώς οι ασθενείς με σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα δεν μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με μετφορμίνη. Ως εκ τούτου, οι γιατροί θα πρέπει να είναι συντηρητικοί στη συνταγογράφηση φαρμάκων για τη μείωση της γλυκόζης, έχοντας κατά νου τις παραπάνω σκέψεις, επειδή υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία που να αποδεικνύουν την υπεροχή στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια οποιουδήποτε συγκεκριμένου φαρμάκου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και COVID-19.(Lim, et al., 2021).

2.4.Εμφάνιση κετοξέωσης μετά τη μόλυνση από COVID-19

Σύμφωνα με τους Holman, et al. (2020) υπάρχουν αναφορές περιπτώσεων με ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο ΣΔ1 με κετοξέωση (απειλητική για τη ζωή επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη) που εμφανίζεται κατά την έναρξη του COVID-19, και ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο ΣΔ1 χωρίς κετοξέωση στους οποίους η κετοξέωση εμφανίστηκε αρκετές εβδομάδες μετά την προφανή ανάρρωση από τον COVID-19

Ευρήματα των Rabbone, et al.(2020) εγείρουν το ερώτημα εάν ο SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει αυτή τη μεταβολική ασθένεια. Έκαναν μία έρευνα πάνω σε 29 ασθενείς που δεν ήταν γνωστό ότι είχαν σακχαρώδη διαβήτη, και ανέπτυξαν υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τον COVID-19, ενώ ορισμένοι από αυτούς είχαν φυσιολογικό επίπεδο HbA1c κατά την εισαγωγή.

Επίσης οι Rabbone, et al.(2020) επισημαίνουν ότι στην Ιταλία πολύ λίγα παιδιά με ΣΔ1 παρουσίασαν κετοξέωση, ενώ αντίθετα στο βορειοδυτικό Λονδίνο, στο Ηνωμένο Βασίλειο, περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν σοβαρή κετοξέωση από ό,τι αναμενόταν, γεγονός που υποδηλώνει πιθανή αύξηση στον αριθμό των ασθενών με νεοεμφανιζόμενο T1DM.

Αυτά τα αντιφατικά ευρήματα μπορεί να εξηγηθούν από τον μικρό αριθμό ασθενών που αναλύθηκαν: θα μπορούσαν να ήταν τυχαία ευρήματα ή θα μπορούσαν να

προκληθούν από αλλαγές στη διαθεσιμότητα ιατρικών υπηρεσιών κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19.

Μια μελέτη πάνω σε παιδιά στη Γερμανία δεν βρήκε απόκλιση από το προβλεπόμενο αριθμό παιδιατρικών ασθενών που είχαν πρόσφατα διαγνωσθεί με T1DM (Eketunde, Mellacheruvu & Oreoluwa, 2020).. Ωστόσο, η ίδια μελέτη βρήκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση στη διαβητική κετοξέωση και τη σοβαρή κετοξέωση σε παιδιά και εφήβους που παρουσιάζουν νέα εμφάνιση T1DM.

. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι αυτό το εύρημα αντανακλά ασθενείς που προσπαθούν να καθυστερήσουν την εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω του φόβου τους μην αποκτήσουν λοίμωξη από SARS-CoV-2. Καθώς η πανδημία COVID-19 εξελίσσεται και μελετάται μεγαλύτερος αριθμός ασθενών, θα γίνει πιο εμφανές εάν υπάρχει αληθινή σχέση μεταξύ του COVID-19 και του νεοεμφανιζόμενου ΣΔ1. (Lim et al., 2021).

2.5. Γλυκαιμικός έλεγχος με ΣΔ1 κατά τη διάρκεια των lockdown

Οι Mesa, et al. (2020) αναφέρουν ότι αρκετές ιατρικές ομάδες από την Ιταλία, την Ισπανία και το Ηνωμένο Βασίλειο ανέφεραν ότι οι ασθενείς με ΣΔ1 και χωρίς COVID-19 δεν παρουσίασαν επιδείνωση στο γλυκαιμικό έλεγχο και συχνά παρουσιάζουν βελτιώσεις στον έλεγχο, κατά τη διάρκεια της πανδημίας σε σύγκριση με μια περίοδο ελέγχου πριν από την πανδημία.

. Κατά τη διάρκεια του lockdown, οι άνθρωποι δεν κουράζονταν, τρέφονταν υγιεινά και κοιμόντουσαν αρκετά (Capaldo, B. et al. (2020).. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να αντικατοπτρίζουν συνθήκες υπό τις οποίες είναι ευκολότερο να επιτευχθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος.

Βέβαια αυτή η επίδραση μπορεί να διαφέρει από την κατάσταση στις αναπτυσσόμενες χώρες με μειωμένη πρόσβαση σε τρόφιμα, φάρμακα, ταινίες μέτρησης γλυκόζης αίματος και ιατρικές υπηρεσίες (Klatman, 2020). Η πανδημία COVID-19 έχει προσφέρει επίσης ευκαιρίες για εξ αποστάσεως διαβούλευση και τηλεϊατρική, η οποία μπορεί να συμβάλει στα πρότυπα γλυκαιμικού ελέγχου που παρατηρούνται στις ανεπτυγμένες χώρες (Garg et al., 2020)..

Μια ανάλυση των Vangoitsenhoven, et al. (2020) με βάση τον πληθυσμό από το Βέλγιο έδειξε παρόμοιο κίνδυνο νοσηλείας σε άτομα με ΣΔ1 απ' ό,τι στα φυσιολογικά γλυκαιμικά άτομα (0,21% έναντι 0,17%).

Σε αυτή τη μελέτη και σε μια άλλη από τις ΗΠΑ, ασθενείς που νοσηλεύονταν με ΣΔ1 που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για COVID-19 είχαν μεταβολικά χαρακτηριστικά

παρόμοια με ασθενείς με ΣΔ1 που νοσηλεύτηκαν λόγω άλλων διαγνώσεων και τα επίπεδα της HbA1c δεν ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με COVID-19 (Vamvini et al., 2020)..

Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα ήταν υψηλότερες τη στιγμή της εισαγωγής σε ασθενείς με ΣΔ1 και COVID-19 από ό,τι σε ασθενείς χωρίς διαγνώσεις εκτός COVID-19, υποδεικνύοντας κάποια οξεία επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Τα χειρότερα αποτελέσματα σε ασθενείς με ΣΔ1 και COVID-19 (που ορίζονται ως διασωλήνωση τραχείας ή θάνατος μέχρι την 7η ημέρα της νοσοκομειακής θεραπείας) φάνηκε να περιορίζονται σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών (Wargny, et al., 2020)..

2.6.Θνησιμότητα διαβητικών ασθενών με COVID-19

Οι Yki-Jarvinen, (2014) αναφέρουν ότι δύο αναλύσεις με βάση τον πληθυσμό από το Ηνωμένο Βασίλειο κατέδειξαν σαφώς υψηλότερη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΣΔ1 σε σύγκριση με πληθυσμό χωρίς ΣΔ. Οι ασθενείς με ΣΔ1 που βρίσκονταν σε ιδιαίτερο κίνδυνο ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, είχαν αυξημένα επίπεδα HbA1c, αρτηριακή υπέρταση, νεφρική δυσλειτουργία και προηγούμενα καρδιαγγειακά συμβάντα (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιακή ανεπάρκεια). Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν τη συσχέτιση μεταξύ του ΣΔ1 και των κακών αποτελεσμάτων του COVID-19.

2.7.Χρήση αναστολέων RAAS και στατίνες

Σύμφωνα με τους Hoffmann, et al. (2020) έγιναν ιατρικές μελέτες σχετικά με τα οφέλη ή τις βλάβες που σχετίζονται με τη χρήση αναστολέων MEA ή αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19. Εκτός από την κλασική RAAS, εναλλακτικά συστατικά, όπως το ACE2, η αγγειοτενσίνη-(1-7), η αγγειοτενσίνη-(1-9) και ο υποδοχέας Mas, ενδέχεται να εμπλέκονται στην είσοδο και την εξέλιξη του SARS-CoV-2, Γι αυτό πολλές διεθνείς ιατρικές εταιρείες συνιστούν τη συνέχιση των αναστολέων RAAS, επειδή δεν υπάρχει αποδεδειγμένη βλάβη στη χρήση τους στο πλαίσιο του σακχαρώδους διαβήτη και του COVID-19.

Επίσης οι Hoffmann, et al. (2020) υποδηλώνουν ότι οι αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις των αναστολέων της 3-υδροξυ-3-μεθυλο-γλουταρυλ-CoA αναγωγής ή των στατινών υποδηλώνουν ότι μπορεί να είναι ευεργετικοί για τη θεραπεία της γρίπης και των βακτηριακών λοιμώξεων. Μια μελέτη των Chen, et al. (2020). από την Κίνα διαπίστωσε ότι η χρήση στατινών συσχετίστηκε με χαμηλότερο

κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία και ευνοϊκό προφίλ ανάρρωσης σε νοσηλεύμενους ασθενείς με COVID-19

2.8.Θρομβοεμβολικά συμβάντα

Τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι το COVID-19 αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων, τα οποία αντιπροσωπεύουν μια κυρίαρχη αιτία θανάτου (Klok, F. A. et al. (2020). Τα πρώτα στοιχεία μη φυσιολογικών παραμέτρων πήξης που σχετίζονται με τον COVID-19 εμφανίστηκαν σε πρώιμες αναφορές από την Κίνα. Για παράδειγμα, τα βασικά χαρακτηριστικά των πρώτων 99 ασθενών που νοσηλεύτηκαν στο Wuhan διαπίστωσαν ότι το 6% είχε αυξημένο χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, το 5% έδειξε αυξημένη προθρομβίνη και το 36% είχε αυξημένο D-διμερές⁶. Μια άλλη μελέτη από την Κίνα διαπίστωσε ότι οι ασθενείς που πέθαναν από COVID-19 είχαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα επίπεδα D-dimer και προϊόντων αποδόμησης ινώδους⁶⁰. Σε αυτή τη μελέτη που περιελάμβανε μεσήλικες Κινέζους ασθενείς με COVID-19, περισσότερο από το 71% αυτών που πέθαναν πληρούσαν τα κριτήρια για διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, αλλά μόνο το 0,6% των επιζώντων ανήκε σε αυτήν την κατηγορία⁶⁰. Αξίζει να σημειωθεί ότι 11 μελέτες μέχρι στιγμής έχουν βρει υψηλά ποσοστά φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με COVID-19 (Chen, N. et al. (2020).

Η ηπτικότητα που σχετίζεται με τον COVID-19 κυμαίνεται από ήπιες αλλαγές στα αποτελέσματα εργαστηριακών δοκιμών έως διάχυτη ενδαγγειακή πήξη με κυρίαρχο φαινότυπο τη θρομβωτική ή/και πολλαπλή ανεπάρκεια οργάνων¹⁴⁸. Η βαθιά φλεγμονώδης απόκριση στη μόλυνση από SARS-CoV-2 οδηγεί στην ανάπτυξη ανωμαλιών πήξης (Connors, J. M. & Levy, J. H.(2020). Η αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται να συμβάλλει στην παθοφυσιολογία των αλλαγών της μικροκυκλοφορίας σε ασθενείς με λοίμωξη SARS-CoV-2¹⁴⁹. Είναι σημαντικό ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να εισέλθει και να μολύνει ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω του υποδοχέα ACE2¹⁵⁰, με ιική αντιγραφή που προκαλεί διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων, απόπτωση ενδοθηλιακών κυττάρων και μικροαγγειακές προθρομβωτικές επιδράσεις(Varga, Z. et al. (2020). Οι μεταθανάτιες εξετάσεις ασθενών που πέθαναν με λοίμωξη από SARS-CoV-2 κατέδειξαν εγκλείσματα ιού εντός των ενδοθηλιακών κυττάρων και αποκλεισμένη μονοπυρηνική και πολυμορφοπυρηνική κυτταρική διήθηση, με ενδείξεις ενδοθηλιακής απόπτωσης (Varga, Z. et al. (2020). Έτσι, τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η αυξημένη απελευθέρωση παραγόντων πήξης και η απορρύθμιση και

καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι οι κύριοι μηχανισμοί της αύξησης της θρομβοεμβολής σε ασθενείς με COVID-19 (Novack, V. et al. (2009).). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί επίσης να εξηγεί αναφορές για εγκεφαλοαγγειακές επιπλοκές σε νεότερους ασθενείς και σε ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου και/ή θρομβοεμβολικές επιπλοκές (Varga, Z. et al. E2020)

2.9.Θρομβοεμβολικός κίνδυνος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

Οι Chew & Koh (2020) αναφέρουν ότι υπάρχει αυξημένος θρομβοεμβολικός κίνδυνος μεταξύ ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη εκτός της ειδικής κατάστασης της λοίμωξης SARS-CoV-2.

Για παράδειγμα, μια πληθυσμιακή μελέτη των Chao et al. (2021) διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με ΣΔ2 εμφάνιζαν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής σε σύγκριση με τους ελέγχους (HR 1,44, 95% CI 1,27–1,63).

Επιπλέον, οι κίνδυνοι πνευμονικής εμβολής ήταν μεγαλύτεροι στους ασθενείς με ΣΔ2 παρά στους ελέγχους (HR 1,52, 95% CI 1,22–1,90) (Olesen, et al., 2019).

Για την πρόληψη τέτοιων επιπλοκών, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που διατρέχουν κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2 θα πρέπει να προσπαθήσουν να μην κάνουν καθιστική ζωή για μεγάλα χρονικά διαστήματα, καθώς η τακτική σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα θρομβοεμβολής.

Αντίθετα, αυτά τα άτομα θα πρέπει να προσπαθήσουν να κάνουν σωματική δραστηριότητα για να βελτιώσουν την κυκλοφορία του αίματος. Κατάλληλες απλές ασκήσεις για απόδοση στο σπίτι (περιστροφές αστραγάλου και μασάζ γάμπας) είναι διαθέσιμες και αποτελεσματικές και θα πρέπει να συνιστώνται. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν πόνο στα πόδια, δύσπνοια ή πόνο στο στήθος δεν πρέπει να διστάζουν να επικοινωνήσουν με το γιατρό τους λόγω υποψίας θρομβοεμβολικών επιπλοκών

Λαμβάνοντας υπόψη τον αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο μεταξύ των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη οι Guo, et al. (2019) προτείνουν να εξετάσουν το ενδεχόμενο συνταγογράφησης αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών παραγόντων πιο ενεργά σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων και των επιπλοκών τους κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 (Arepally, & Ortel, 2015). Ως εκ τούτου, μπορεί να είναι συνετό να ξεκινήσει η αντιπηκτική θεραπεία σε νοσηλεύομενους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή εμφάνιση τους COVID-19, παρόλο που μπορεί να μην είναι απαραίτητο σε ασθενείς με ήπια πορεία της νόσου (Athauda, et al., 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

3.ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΣΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΛΟΓΩ COVID-19 ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

3.1.Εισαγωγή

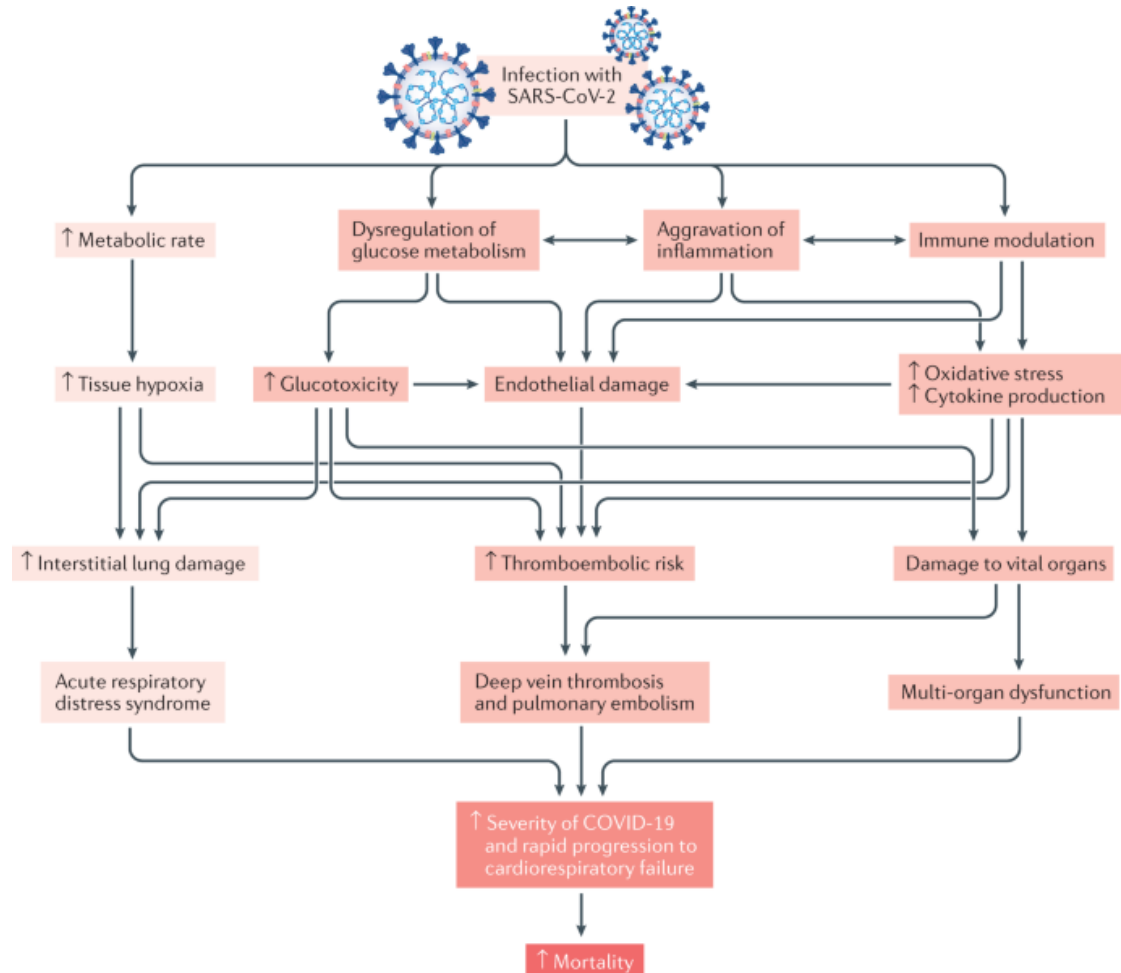
Η εισαγωγή ασθενών με ΣΔ σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) μπορεί να οφείλεται σε διάφορες οξείες επιπλοκές που αποδίδονται στον ΣΔ (διαβητική κετοξέωση, υπερωσμωτικό κόμα και υπογλυκαιμία) ή σε κάποια άλλη υποκείμενη παθολογία και συννοσηρότητα. Πάντα, οι σχετικές συννοσηρότητες είναι οι αποφασιστικοί παράγοντες που ευθύνονται για τέτοιες κρίσιμες εισαγωγές και ο ΣΔ είναι δευτερεύων παράγοντας ή μερικές φορές τυχαίο εύρημα. όπου δίνεται μεγάλη έμφαση στην επίδραση του ΣΔ στις στατιστικές θνησιμότητας και νοσηρότητας της ΜΕΘ. Η έλλειψη τέτοιων σημαντικών δεδομένων ευθύνεται κυρίως για την αποτυχία να διαμορφώσουμε τις δικές μας κατευθυντήριες γραμμές και πρωτόκολλα. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε έλλειψη ενιαίων πολιτικών διαχείρισης σε ολόκληρη τη χώρα.

Κατά μέσο όρο, το 33% των νοσηλευόμενων ατόμων με σοβαρή νοσηρότητα που σχετίζεται με τον COVID-19 και το 39% των θανάτων είχαν διαβήτη. Μεταξύ των ατόμων με διαβήτη, το 21–43% ανέπτυξε σοβαρή νόσο (δηλαδή αναπνευστική δυσχέρεια, μηχανικός αερισμός, εισαγωγή στη μονάδα εντατικής θεραπείας) και η θνησιμότητα κυμαινόταν από 24% έως 29%

3.2.Σοβαρός επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη στις ΜΕΘ λόγω COVID-19

Δύο πρώιμες σειρές κρουσμάτων βαρέως πασχόντων ασθενών με COVID-19 που εισήχθησαν σε ΜΕΘ στις ΗΠΑ βρήκαν επιπολασμό σακχαρώδους διαβήτη 58% και 33% υποδηλώνοντας μια σχέση μεταξύ του σοβαρού COVID-19 και του σακχαρώδη διαβήτη. Πολλοί μηχανισμοί πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνοι για την έντονη κλινική βαρύτητα του COVID-19 σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (Εικ. 3). Όπως περιγράφηκε ήδη, η γλυκοτοξικότητα, η ενδοθηλιακή βλάβη από φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και η παραγωγή κυτοκίνης συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών και βλάβης σε ζωτικά όργανα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη(Tang et al., 2020),.(Εικ. 1). Επιπλέον, φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά στην κλινική φροντίδα ασθενών με COVID-19, όπως συστηματικά κορτικοστεροειδή ή αντιυικοί παράγοντες, μπορεί να συμβάλλουν στην επιδείνωση της υπεργλυκαιμίας (Lim et al., 2021).

Διάγρ. 3.1. Πιθανές τονισμένες κλινικές διεργασίες μετά τη μόλυνση από SARS-CoV-2 σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (Πηγή: <https://www.nature.com/articles/s41574-020-00435-4/tables/1>).



Περιγραφή του σχεδιαγράμματος

Το πιο σκούρο κόκκινο υποδηλώνει διεργασίες που τονίζονται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Η λοίμωξη από κορωνοϊό 2 (SARS-CoV-2) με σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο αυξάνει τον μεταβολικό ρυθμό, με αποτέλεσμα την υποξία των ιστών, η οποία προκαλεί διάμεση πνευμονική βλάβη και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας^{9.250}. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) παρουσιάζουν δυσρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης, επιδείνωση της φλεγμονής και έκπτωση στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος^(Zhou, et al., 2020). Αυτές οι καταστάσεις αυξάνουν το οξειδωτικό στρες^{(Kuba, K. et al. (2005))}, την παραγωγή κυτοκίνης και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής και βλάβης σε ζωτικά όργανα. Όλοι αυτοί οι παράγοντες συμβάλλουν στην

αυξημένη σοβαρότητα του COVID-19 και στην ταχεία εξέλιξη σε καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (Pedersen, S. F. & Ho, Y. C.(2020).

Μια πολυκεντρική αναδρομική μελέτη από την Κίνα διαπίστωσε ότι τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης νηστείας ($\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl)) κατά την εισαγωγή ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αυξημένης θνησιμότητας σε ασθενείς με COVID-19 που δεν είχαν σακχαρώδη διαβήτη (Wang, S. et al.(2020). Ως εκ τούτου, είναι συνετό να παρακολουθούνται τα επίπεδα γλυκόζης και να αντιμετωπίζεται η επιδείνωση της υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς με εξέλιξη σε σοβαρές καταστάσεις του COVID-19.

3.3.Η θεραπεία με κορτικοστεροειδές δεξαμεθαζόνη μειώνει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με διαβήτη που λάμβαναν επεμβατικό μηχανικό αερισμό στις ΜΕΘ

Αποτελέσματα έρευνας των Dennis et al. (2021) έδειξαν ότι η θεραπεία με το κορτικοστεροειδές δεξαμεθαζόνη μείωσε τη θνησιμότητα σε ασθενείς που λάμβαναν επεμβατικό μηχανικό αερισμό στις ΜΕΘ κατά 36% (HR 0,64, 95% CI 0,51–0,81) και σε αυτούς που έλαβαν οξυγόνο μόνο κατά 18% (HR 0,82, 95% CI 0,72–0,94)62. Δεν έχει ακόμη αναφερθεί εάν παρατηρήθηκαν παρόμοια οφέλη στο 24% των συμμετεχόντων με σακχαρώδη διαβήτη. Η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή πιθανώς μειώνει την παραγωγή κυτοκινών και αποτρέπει τις επιβλαβείς επιπτώσεις τους σε ασθενείς με σοβαρό COVID-19. Απαιτούνται περαιτέρω μακροχρόνιες μελέτες για να επιβεβαιωθεί αυτό το αποτέλεσμα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη οι οποίοι πρέπει να εισαχθούν σε ΜΕΘν (Lim et al., 2021).

3.4.Αποτελέσματα έρευνας των Dennis et al. (2021) για τη σχέση θνητότητας ασθενών με διαβήτη που νόσησαν με covid-19 μέσα στις ΜΕΘ

Αποτελέσματα έρευνας των Dennis et al. (2021) με θέμα να περιγραφεί η σχέση μεταξύ του διαβήτη τύπου 2 και της θνησιμότητας από κάθε αιτία μεταξύ ενηλίκων με νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) στο περιβάλλον εντατικής θεραπείας 7έδειξαν ότι ο διαβήτης τύπου 2 μπορεί να είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση σε άτομα με σοβαρή COVID-19 που απαιτούν θεραπεία εντατικής θεραπείας και σε αυτό το πλαίσιο η αύξηση του κινδύνου που σχετίζεται με τον διαβήτη τύπου 2 είναι μεγαλύτερη σε νεότερους ανθρώπους. Τα συμπεράσματα αυτά βασίστηκαν σε μία πανεθνική αναδρομική μελέτη κοόρτης σε άτομα που εισήχθησαν σε νοσοκομείο στην Αγγλία με COVID-19 που απαιτούσε εισαγωγή σε μονάδα υψηλής εξάρτησης

(HDU) ή μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) μεταξύ 1ης Μαρτίου 2020 και 27 Ιουλίου 2020. Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα κινδύνου για την εκτίμηση της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας από κάθε αιτία 30 ημερών που σχετίζεται με διαβήτη τύπου 2, με προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα, την παχυσαρκία και άλλες σημαντικές συννοσηρότητες (χρόνια αναπνευστική νόσο, άσθμα, χρόνια καρδιακή νόσο, υπέρταση, ανοσοκαταστολή, χρόνια νευρολογική νόσο, χρόνια νεφρική νόσο και χρόνια ηπατική νόσο).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στην αρχική ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 19.256 εισαγωγές HDU και ΜΕΘ που σχετίζονται με τον COVID-19, συμπεριλαμβανομένων 13.809 εισαγωγών HDU (μέση ηλικία 70 ετών) και 5.447 εισαγωγών ΜΕΘ (μέση ηλικία 58 ετών). Από αυτούς που εισήχθησαν, 3.524 (18,3%) είχαν διαβήτη τύπου 2 και 5.077 (26,4%) πέθαναν κατά την περίοδο της μελέτης. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου [aHR] 1,23 [95% CI 1,14, 1,32]), και αυτό το αποτέλεσμα ήταν συνεπές στις υποομάδες HDU και ΜΕΘ. Ο σχετικός κίνδυνος θνησιμότητας που σχετίζεται με τον διαβήτη τύπου 2 μειώνεται με την υψηλότερη ηλικία (ηλικία 18–49 ετών aHR 1,50 [95% CI 1,05, 2,15], ηλικία 50–64 ετών 1,29 [1,10, 1,51] και ηλικία ≥ 65 ετών 1,18 [1,09], 1,29· τιμή P για αλληλεπίδραση ηλικίας-διαβήτη τύπου 2 = 0,002).

3.5.Θάνατοι ασθενών με διαβήτη με COVID-19 λόγω σήψης στις ΜΕΘ

Η σήψη είναι μία από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως και η πιο κοινή αιτία θανάτου σε ασθενείς που εισάγονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) [1]. Η δυσγλυκαιμία και ο βέλτιστος γλυκαιμικός έλεγχος παραμένουν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες σε ασθενείς με σήψη [2, 3]. Η γλυκαιμική μεταβλητότητα (GV) έχει πρόσφατα αναφερθεί ότι είναι ο τρίτος τομέας της δυσγλυκαιμίας που προκαλείται από σήψη εκτός από την υπεργλυκαιμία και την υπογλυκαιμία [4]. Ωστόσο, δεν υπάρχει καθολικό πρότυπο για τον καλύτερο τρόπο προσδιορισμού της GV σε ασθενείς με σήψη, ιδιαίτερα τον αριθμό και τον χρόνο των απαιτούμενων δειγμάτων σακχάρου στο αίμα [5]. Προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει ότι απαιτείται ένα ευρύ φάσμα δειγμάτων σακχάρου αίματος για τον υπολογισμό της GV, που κυμαίνονται από 1 έως 5 φορές/ημέρα [6, 7]. Επιπλέον, μια προηγούμενη μελέτη που χρησιμοποιούσε ένα σύστημα συνεχούς παρακολούθησης της γλυκόζης ανέφερε ότι ένας σχετικά μικρός αριθμός δειγμάτων σακχάρου στο αίμα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς μπορεί να υποτιμήσει το GV [8]

Το πότε πρέπει να προσδιοριστεί η GV σε ασθενείς με σήψη είναι ένα άλλο σημαντικό ζήτημα. Η GV στην πρώιμη φάση της σήψης μπορεί να αντανακλά μια φυσιολογική απόκριση στο στρες, ενώ στην τελευταία φάση μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες που σχετίζονται με τη διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της διατροφικής πρόσληψης και της στρατηγικής ελέγχου της γλυκόζης [9, 10]. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ της θνησιμότητας και της GV σε ασθενείς γενικής ΜΕΘ και σε επιλεγμένους ασθενείς ΜΕΘ, όπως εκείνους με διαβήτη [11-13]. Ωστόσο, λίγες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην GV τις πρώτες 24 ώρες της εισαγωγής στη ΜΕΘ λόγω σήψης, και επομένως η συσχέτιση μεταξύ θνησιμότητας και πρώιμης GV στη σήψη απαιτεί περαιτέρω έρευνες. Ως εκ τούτου, πραγματοποιήσαμε αυτή τη μελέτη με αναδρομική ανάλυση ασθενών με σήψη που έλαβαν θεραπεία βάσει πρωτοκόλλου με παρακολούθηση του σακχάρου στο αίμα κάθε 2 ώρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να διερευνήσει τον επιπολασμό της υψηλής GV και να καθορίσει τη σχέση μεταξύ GV και θνησιμότητας.

3.6.Υψηλή γλυκαιμική μεταβλητότητα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19 μέσα στις ΜΕΘ

Αποτελέσματα έρευνας των Chao et al. (2021) έδειξαν ότι η υψηλή γλυκαιμική μεταβλητότητα (GV) είναι συχνή σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Ωστόσο, η συσχέτιση του επιπολασμού και της θνησιμότητας με την πρώιμη GV σε ασθενείς με σήψη παραμένει ασαφής.

Οι Chao et al. (2021) διεξήγαγαν την έρευνα τους μέσω αναδρομικής μελέτης κοόρτης που διεξήχθη σε μονάδα εντατικής ιατρικής φροντίδας (ΜΕΘ) στην κεντρική Ταϊβάν. Ασθενείς στη ΜΕΘ με σήψη μεταξύ Ιανουαρίου 2014 και Δεκεμβρίου 2015 συμπεριλήφθηκαν για ανάλυση. Όλοι αυτοί οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία βάσει πρωτοκόλλου, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης του σακχάρου στο αίμα κάθε 2 ώρες για τις πρώτες 24 ώρες εισαγωγής στη ΜΕΘ. Το μέσο εύρος των γλυκαιμικών εκδρομών (MAGE) και ο συντελεστής διακύμανσης (CoV) χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της GV.

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι σε συνολικά 452 ασθενείς (μέση ηλικία $71,4 \pm 14,7$ έτη· 76,7% άνδρες) εγγράφηκαν για ανάλυση. Χωρίστηκαν σε ομάδες με υψηλό GV (43,4%, 196/452) και χαμηλό GV (56,6%, 256/512) χρησιμοποιώντας MAGE 65 mg/dL ως σημείο αποκοπής. Οι ασθενείς με υψηλό GV έτειναν να έχουν υψηλότερη HbA1c ($6,7 \pm 1,8\%$ έναντι $5,9 \pm 0,9\%$, $p < 0,01$) και είχαν περισσότερες

πιθανότητες να έχουν σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) (50,0% έναντι 23,4%, σε σύγκριση με $p=0,00$) εκείνων που ανήκουν στην ομάδα χαμηλού GV. Η ανάλυση Kaplan–Meier έδειξε ότι ένα υψηλό GV συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα 30 ημερών (δοκιμή log-rank, $p=0,018$). Η συσχέτιση παρέμεινε ισχυρή στην ομάδα μη DM (δοκιμή λογαριασμών, $p=0,035$), αλλά όχι στην ομάδα DM (δοκιμή λογαριασμών, $p=0,254$). Η πολυπαραγοντική ανάλυση αναλογικής παλινδρόμησης κινδύνου Cox εντόπισε ότι η υψηλή βαθμολογία APACHE II (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (aHR) 1,045, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 1,013–1,078), υψηλό επίπεδο γαλακτικού ορού στις 0 ώρες (aHR 1,001% CI, 1105.), με χρόνια νόσο των αεραγωγών (aHR 0,478, 95% CI 0,302–0,756), υψηλό μέσο όρο γλυκόζης ημέρας 1 (aHR 1,008, 95% CI 1,000–1,016) και υψηλό MAGE (aHR 1,607, 95% CI)– ήταν .1. συνδέονται ανεξάρτητα με αυξημένη θνησιμότητα 30 ημερών. Η συσχέτιση με τη θνησιμότητα 30 ημερών παρέμεινε σταθερή όταν χρησιμοποιήθηκε ο CoV για την αξιολόγηση της GV.

3.7.Συσχέτιση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και εκβάσεων σε ασθενείς με νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) που νοσηλεύονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ).

Οι Saand et al. (2021) ανέλαβαν να αξιολογήσουν τη συσχέτιση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και εκβάσεων σε ασθενείς με νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) που νοσηλεύονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Πραγματοποίησαν μία πολυκεντρική αναδρομική μελέτη στην οποία συμμετείχαν όλοι ενήλικες με COVID-19 που εισήχθησαν στη ΜΕΘ μεταξύ Μαρτίου και Μαΐου 2020. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε φυσιολογικά γλυκαιμικούς (μέση γλυκόζη αίματος <140 mg/dL) και υπεργλυκαιμικούς (μέση γλυκόζη αίματος ≥ 140 mg/ dL) ομάδες. Μετρήθηκαν αποτελέσματα όπως η θνησιμότητα, η ανάγκη και η διάρκεια του μηχανικού αερισμού και η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και στη ΜΕΘ.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μεταξύ 495 ασθενών, το 58,4% ήταν άνδρες με διάμεση ηλικία τα 68 έτη (διατεταρτημόριο εύρος [IQR]: 58,00–77,00) και η μέση τιμή γλυκόζης αίματος κατά την έναρξη ήταν 186,6 (SD \pm 130,8). Ο προϋπάρχων διαβήτης ήταν παρών στο 35,8% της κοόρτης που μελετήθηκε. Τα συνδυασμένα ποσοστά θνησιμότητας ΜΕΘ και νοσοκομείων ήταν 23,8%. Τα ποσοστά θνησιμότητας και μηχανικού αερισμού ήταν σημαντικά υψηλότερα στην υπεργλυκαιμική ομάδα με 31,4% έναντι 16,6% ($P = 0,001$) και 50,0% έναντι 37,2% ($P = 0,004$), αντίστοιχα. Η ηλικία άνω των 60 ετών (αναλογία κινδύνου [HR] 3,21, 95% CI 1,78, 5,78) και η υπεργλυκαιμία

(HR 1,79; 95% CI 1,14, 2,82) ήταν οι μόνοι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας. Αυξημένος κίνδυνος για υπεργλυκαιμία βρέθηκε σε ασθενείς με χρήση στεροειδών (αναλογία πιθανοτήτων [OR] 1,521; 95% CI 1,054, 2,194), τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dL (OR 1,62; 95% CI 1,109, 2,379 φυλή), και αφροαμερικανική φυλή, H 0,79, 95% CI 0,65, 0,95).

Τα συμπεράσματα της έρευνας των Saand et al. (2021) έδειξαν ότι η υπεργλυκαιμία σε ασθενείς με COVID-19 σχετίζεται σημαντικά με παρατεταμένη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, μεγαλύτερη ανάγκη για μηχανικό αερισμό και αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας στην εντατική φροντίδα. Ο αυστηρότερος έλεγχος της γλυκόζης του αίματος (≤ 140 mg/dL) μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα σε ασθενείς με βαριά νόσο COVID-19. απαιτούνται στοιχεία από συνεχιζόμενες κλινικές δοκιμές.

3.8.Επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε διαβητικούς ασθενείς νοσηλεύόμενοι με COVID-19 σε ΜΕΘ

Οι Alhakak et al.(2021) έκαναν μία μελέτη σε μητρώα σε εθνικό επίπεδο της Δανίας. Για τη μελέτη τους χρησιμοποιήθηκαν συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων HbA1c και του κινδύνου 30 ημερών θνησιμότητας από κάθε αιτία και του συνδυασμού της σοβαρής λοίμωξης από COVID-19, της εισαγωγής στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και της θνησιμότητας από κάθε αιτία. Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με COVID-19 (3 Μαρτίου 2020 έως 31 Δεκεμβρίου 2020) με θετική δοκιμασία αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) και διαθέσιμη HbA1c ≤ 6 μήνες πριν από την πρώτη θετική εξέταση PCR. Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον 30 ημέρες παρακολούθησης. Μεταξύ των ασθενών με διαβήτη, η HbA1c κατηγοριοποιήθηκε ως < 48 mmol/mol, 48 έως 53 mmol/mol, 54 έως 58 mmol/mol, 59 έως 64 mmol/mol (αναφορά) και > 64 mmol/mol. Μεταξύ των ασθενών χωρίς διαβήτη, η HbA1c στρωματοποιήθηκε σε < 31 mmol/mol, 31 έως 36 mmol/mol (αναφορά), 37 έως 41 mmol/mol και 42 έως 47 mmol/mol. Αναφέρονται τυποποιημένοι απόλυτοι κίνδυνοι τριάντα ημερών και τυποποιημένες διαφορές απόλυτου κινδύνου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι 3295 νοσηλεύόμενοι ασθενείς με COVID-19 και με διαθέσιμη HbA1c (56,2% άνδρες, διάμεση ηλικία 73,9 έτη), από τους οποίους το 35,8% είχε διαβήτη. Η διάμεση τιμή HbA1c ήταν 54 και 37 mmol/mol μεταξύ ασθενών με και χωρίς διαβήτη, αντίστοιχα.

Μεταξύ των ασθενών με διαβήτη, η τυποποιημένη διαφορά απόλυτου κινδύνου της σύνθετης έκβασης ήταν υψηλότερη με HbA1c < 48 mmol/mol (12,0% [95% διάστημα

εμπιστοσύνης {CI} 3,3% έως 20,8%]) και HbA1c > 64 51mmol/mol. % [95% CI 6,2% έως 24,0%]), σε σύγκριση με HbA1c 59 έως 64 mmol/mol (αναφορά).

Μεταξύ των ασθενών χωρίς διαβήτη, η τυποποιημένη διαφορά απόλυτου κινδύνου του σύνθετου αποτελέσματος ήταν μεγαλύτερη με HbA1c < 31 mmol/mol (8,5% [95% CI 0,5% έως 16,5%]) και HbA1c 42 έως 47 mmol/mol [95,7% [95,7%] % CI 1,3% έως 12,1%]), σε σύγκριση με HbA1c 31 έως 36 mmol/mol (αναφορά).

Τα συμπεράσματα της έρευνας των Alhakak et al.(2021) έδειξαν ότι οι ασθενείς με COVID-19 και HbA1c < 48 mmol/mol ή bA1c > 64 mmol/mol είχαν υψηλότερο σχετιζόμενο κίνδυνο για το σύνθετο αποτέλεσμα. Ομοίως, μεταξύ των ασθενών χωρίς διαβήτη, τα διαφορετικά επίπεδα HbA1c συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο της σύνθετης έκβασης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

4. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

4.1 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση του ρόλου της υπεργλυκαιμίας στην πρόγνωση ασθενών με Covid-19 σε ΜΕΘ.

4.2 Δείγμα και αναλύόμενα δεδομένα

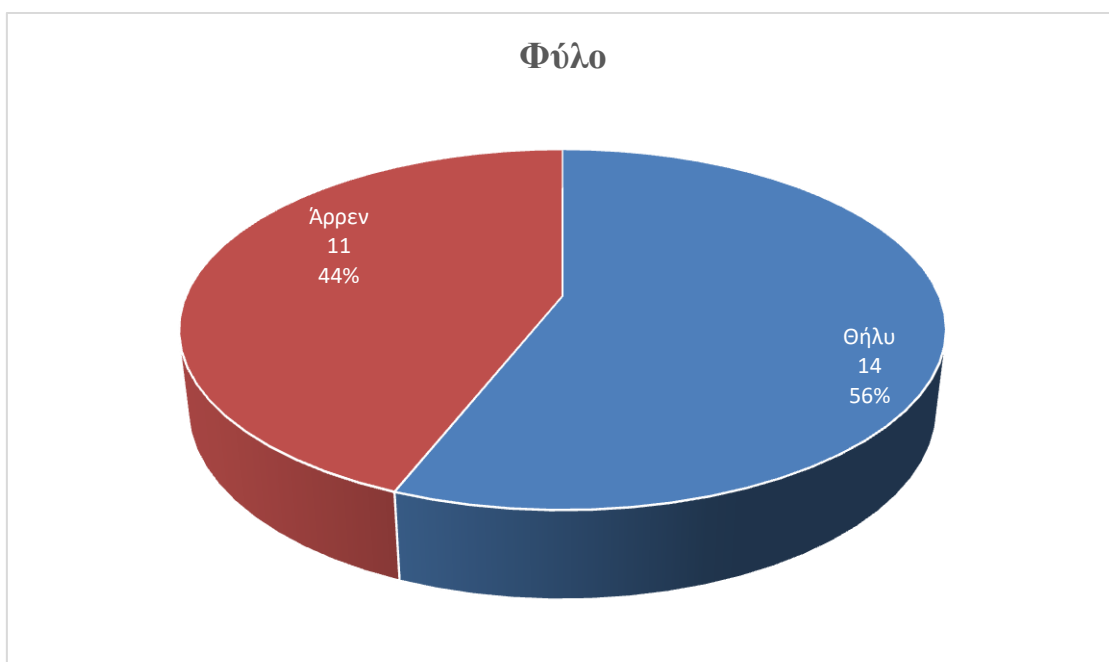
Το δείγμα μελέτης αποτέλεσαν 25 ασθενείς νοσηλευόμενοι στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας με Covid-19. Σε ένα δείγμα ασθενών διαφορετικού φύλου, καπνιζόντων ή μη τα δεδομένα που αναλύθηκαν ήταν : Η διάρκεια νοσηλείας, το BMI, η ηλικία, ο ΣΔ ΜΟ εισαγωγής, ο ΣΔ ΜΟ νοσηλείας, το LAC ΜΟ εισαγωγής, το LAC ΜΟ νοσηλείας, η Φεριτίνη ΜΟ εισαγωγής, η Φεριτίνη ΜΟ νοσηλείας, το CRP ΜΟ εισαγωγής, το CRP ΜΟ νοσηλείας, το D-Dimers ΜΟ εισαγωγής, το D-Dimers ΜΟ νοσηλείας, το PH ΜΟ εισαγωγής, το PH ΜΟ νοσηλείας, το PCO2 ΜΟ εισαγωγής, το PCO2 ΜΟ νοσηλείας, η Κλίμακα Apache. Τέλος, αναλύεται και η έκβαση αυτών των ασθενών.

4.3 Περιγραφική Ανάλυση

Πίνακας 1: φύλο

Φύλο		
Θήλυ	14	56%
Άρρεν	11	44%

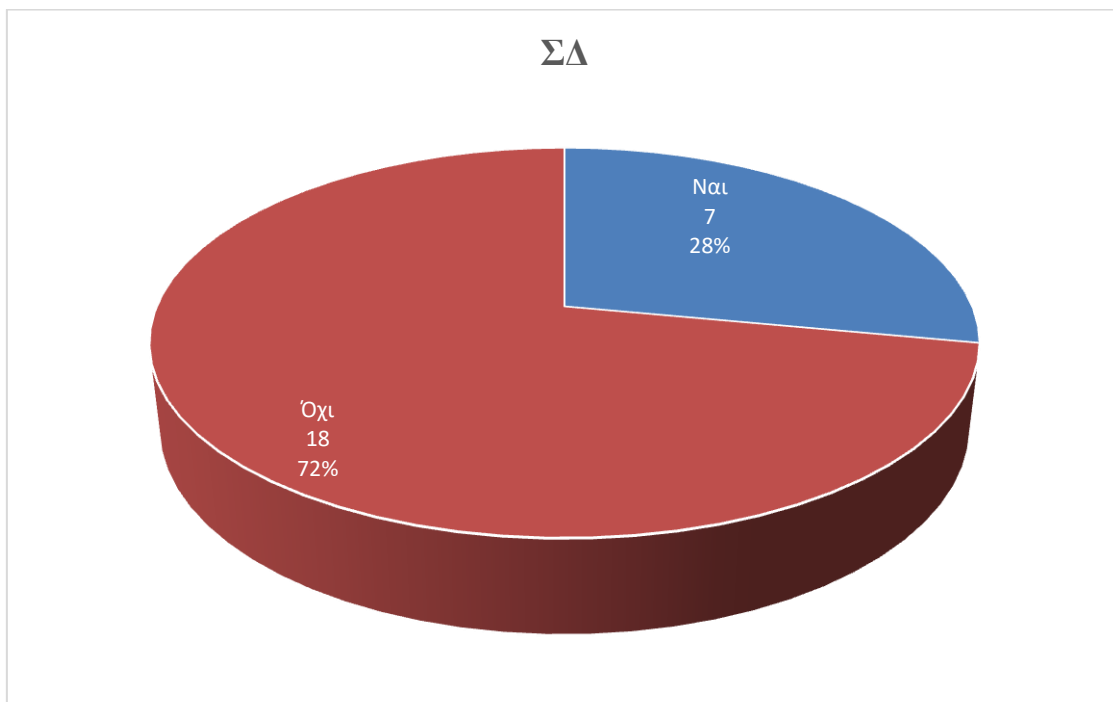
Γράφημα 1: φύλο



Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, οι 14 γυναίκες ήταν οι περισσότερες από τους νοσηλευόμενους με ποσοστό 56%, ενώ οι υπόλοιποι 11 ήταν άνδρες, με ποσοστό 44%.

Πίνακας 2: ΣΔ

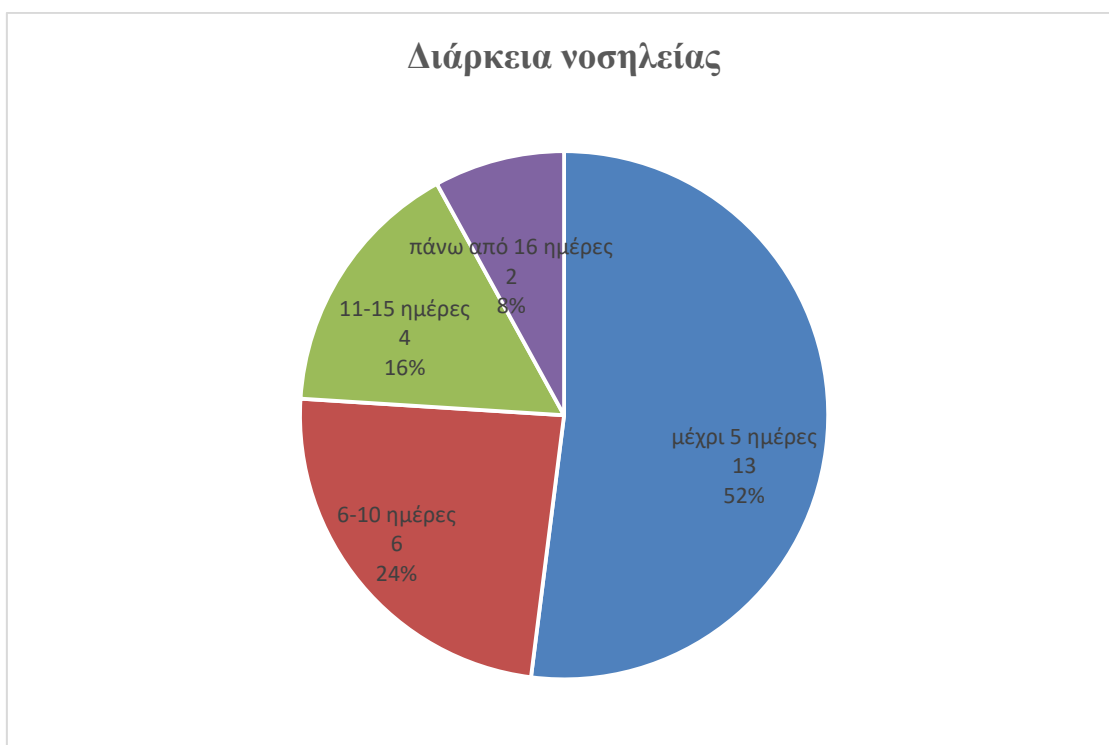
ΣΔ		
Ναι	7	28%
Όχι	18	72%

Γράφημα 2: ΣΔ

Από το δείγμα των 25 ασθενών οι 7 με ποσοστό 28% έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη και οι 18 με ποσοστό 72% όχι.

Πίνακας 3 : Διάρκεια νοσηλείας

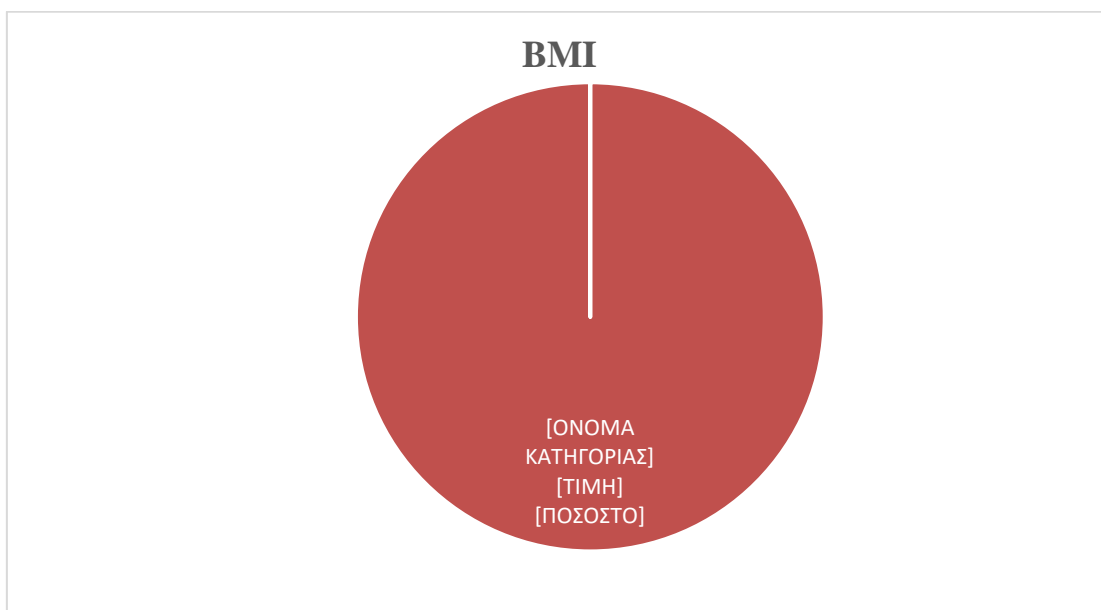
Διάρκεια νοσηλείας		
μέχρι 5 ημέρες	13	52%
6-10 ημέρες	6	24%
11-15 ημέρες	4	16%
πάνω από 16 ημέρες	2	8%

Γράφημα 3 : Διάρκεια νοσηλείας

Σχεδόν οι μισοί νοσηλευόμενοι, δηλαδή οι 13 από τους 25 νοσηλεύθηκαν μέχρι 5 ημέρες με ποσοστό 52%. Ακολουθούν οι νοσηλευόμενοι για 6-10 ημέρες που ήταν 6 με ποσοστό 24%, 4 νοσηλεύτηκαν για 11-15 ημέρες με ποσοστό 16% και τέλος μόνο 2 για πάνω από 16 ημέρες με ποσοστό 8%.

Πίνακας 4 : BMI

BMI		
Φυσιολογικές τιμές	20-25	ποσοστό
κάτω του ορίου	0	0%
εντός ορίων	0	0%
άνω του ορίου	25	100%

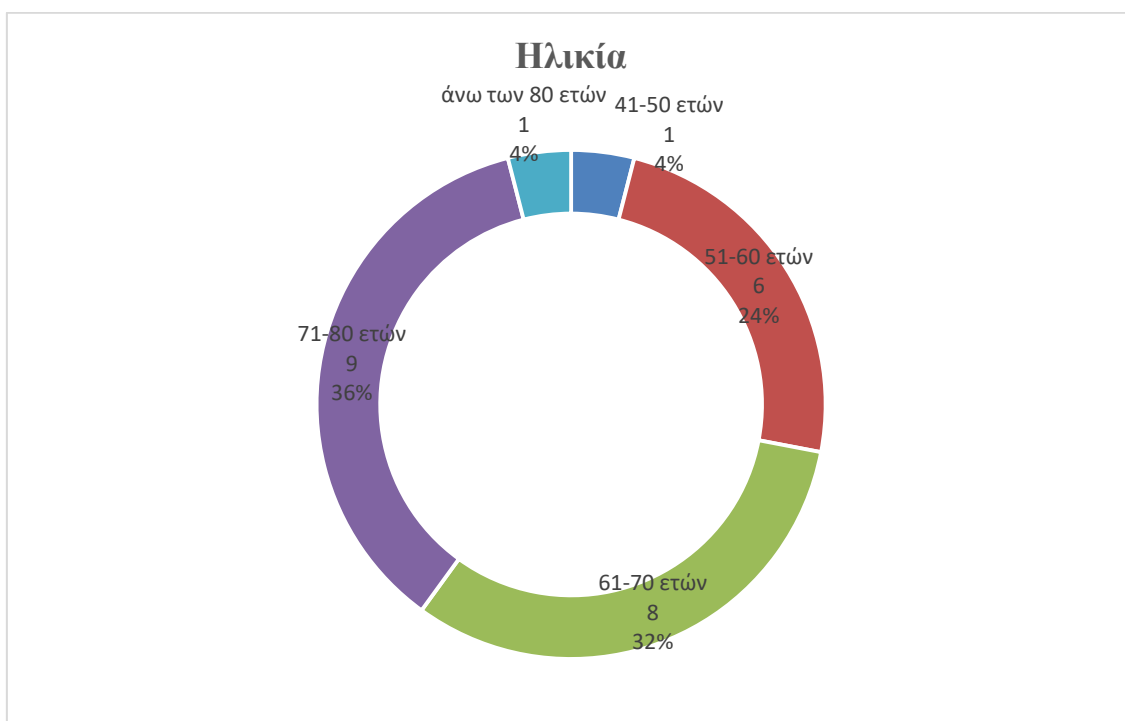
Γράφημα 4: BMI

Όπως φαίνεται ανωτέρω, όλοι εισήχθησαν για νοσηλεία με δείκτη μάζας σώματος (BMI) άνω των φυσιολογικών τιμών.

Πίνακας 5 : Ηλικία

Ηλικία		
41-50 ετών	1	4%
51-60 ετών	6	24%
61-70 ετών	8	32%
71-80 ετών	9	36%
άνω των 80 ετών	1	4%

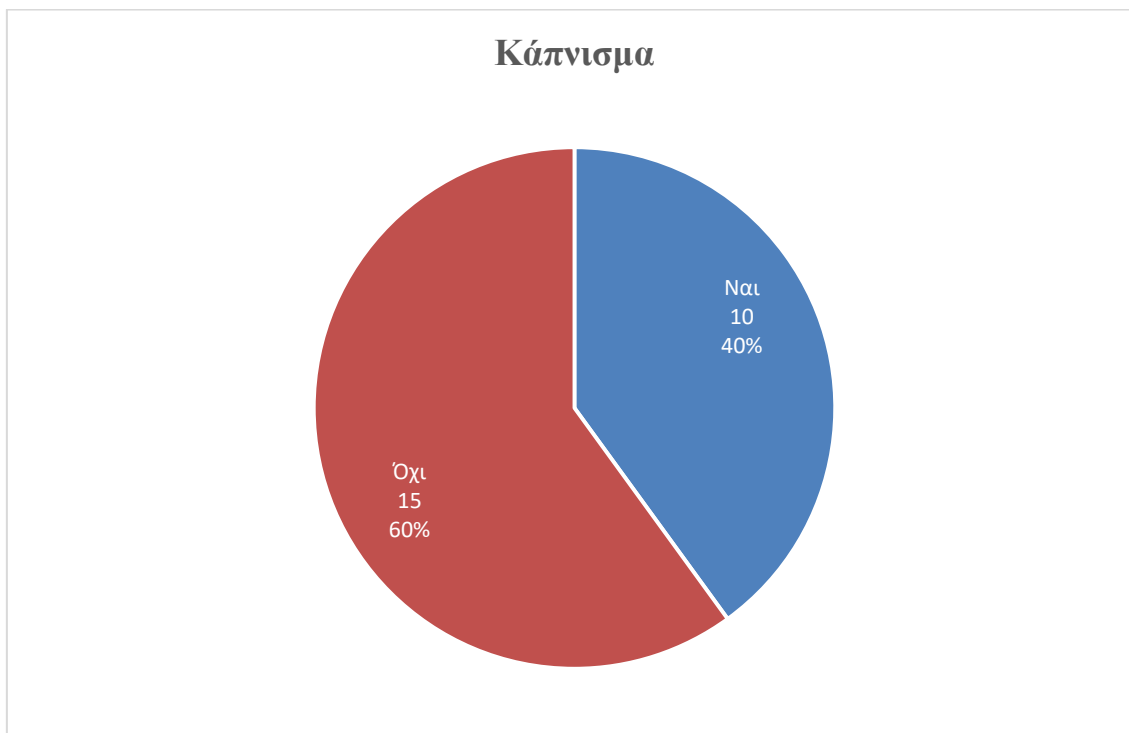
Γράφημα 5 : Ηλικία



Οι 9 από τα περιστατικά ήταν 71-80 ετών (36%), 8 ήταν 61-70 (32%) και ακολουθούν οι 6 που ήταν 51-60 ετών με ποσοστό 24%. Ένας ήταν 41-50 ετών και ένας άνω των 80 με ποσοστό 4% έκαστος.

Πίνακας 6 : Κάπνισμα

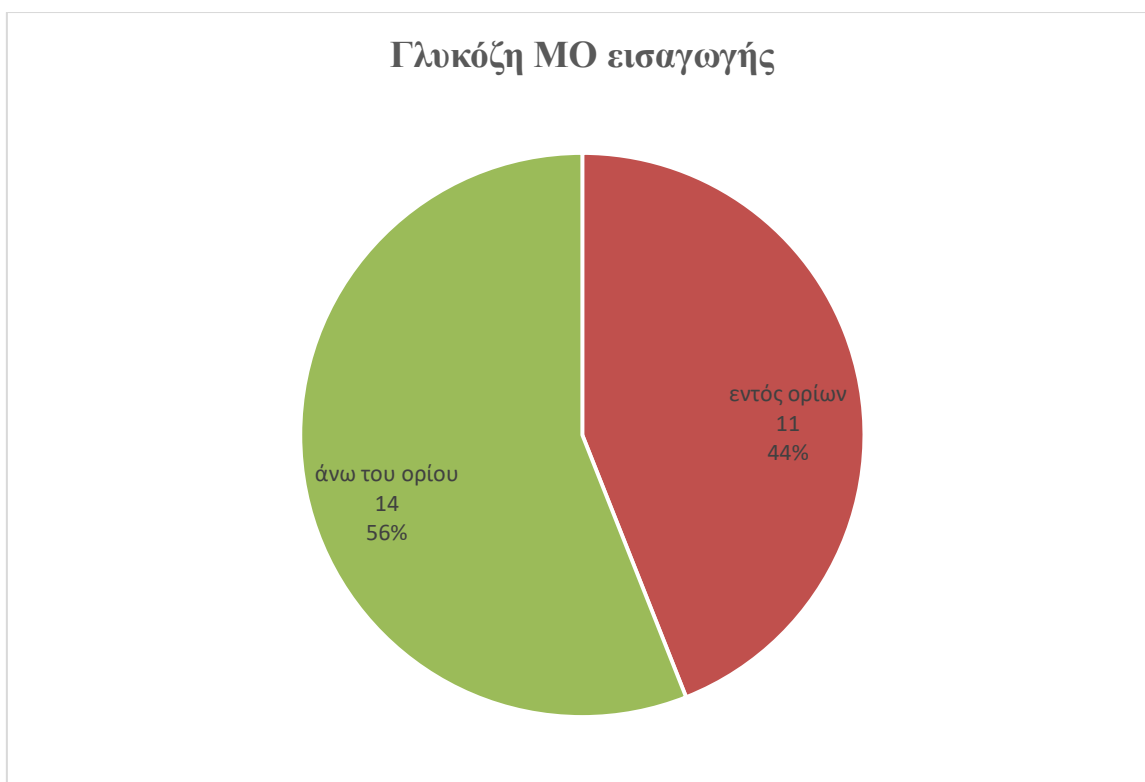
Κάπνισμα		
Ναι	10	40%
Όχι	15	60%

Γράφημα 6 : Κάπνισμα

Από τους 25 νοσηλευόμενους, το 60%, δηλαδή οι 15 ήταν μη καπνιστές και οι 10 ήταν καπνιστές με ποσοστό 40%.

Πίνακας 7 : Γλυκόζη ΜΟ Εισαγωγής

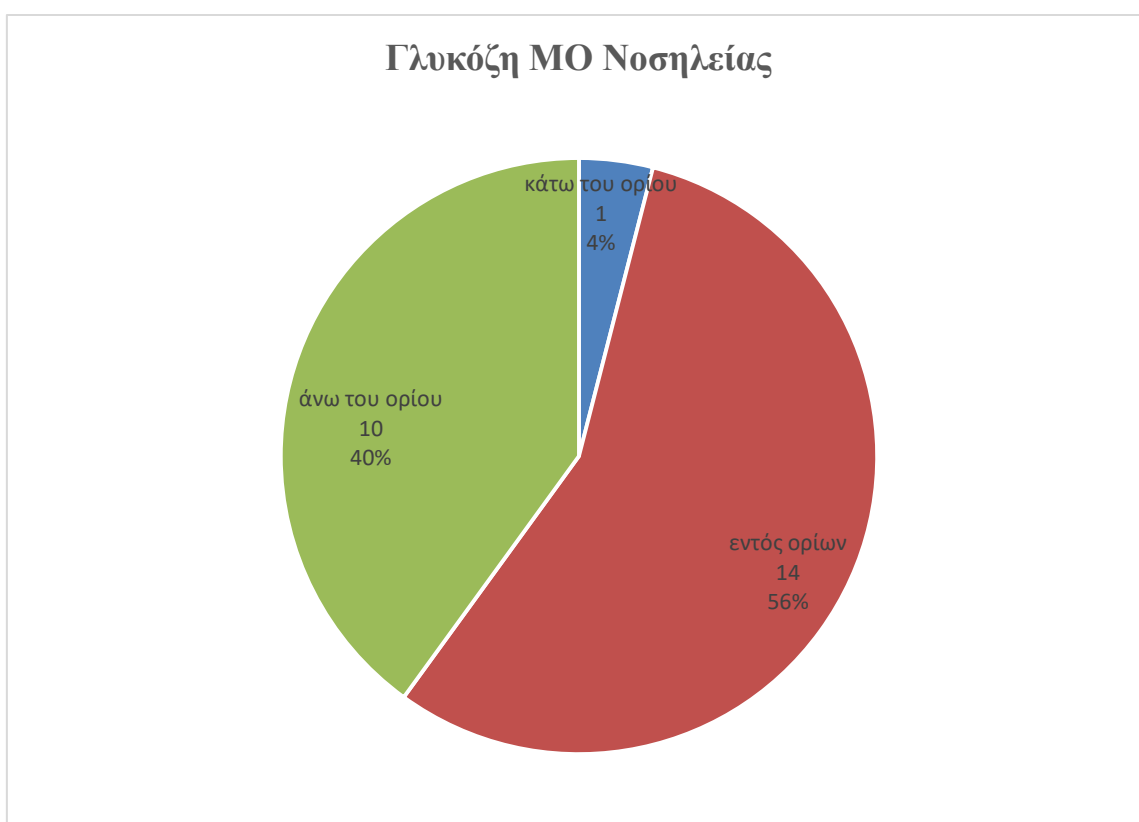
Γλυκόζη ΜΟ εισαγωγής		
Φυσιολογικές τιμές	90-140	ποσοστό
κάτω του ορίου	0	0%
εντός ορίων	11	44%
άνω του ορίου	14	56%

Γράφημα 7 : Γλυκόζη ΜΟ Εισαγωγής

Κατά την εισαγωγή τους, στους 14 ασθενείς (56%) μετρήθηκες γλυκόζη άνω των φυσιολογικών τιμών και οι υπόλοιποι 11 (44%) ήταν εντός των φ.τ.

Πίνακας 8 : Γλυκόζη ΜΟ Νοσηλείας

Γλυκόζη ΜΟ Νοσηλείας		
Φυσιολογικές τιμές	90-140	ποσοστό
κάτω του ορίου	1	4%
εντός ορίων	14	56%
άνω του ορίου	10	40%

Γράφημα 8 : Γλυκόζη ΜΟ Νοσηλείας

Η γλυκόζη κατά τη νοσηλεία των ασθενών διακυμάνθηκε κατά μέσο όρο ακολούθως:

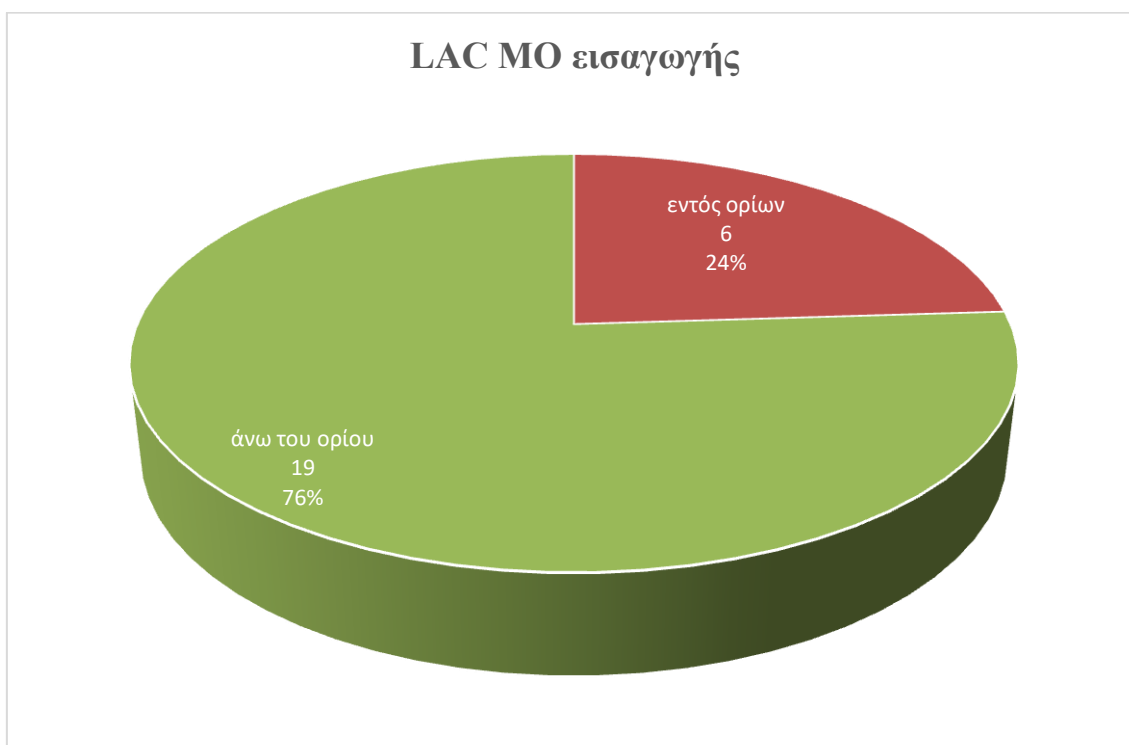
Σε 14 από αυτούς (56%) κυμάνθηκε εντός φυσιολογικών τιμών

Σε 10 από αυτούς (40%) κυμάνθηκε άνω των φ.τ.

Σε έναν μόνο βρέθηκε κάτω από τις φ.τ. με ποσοστό 4%.

Πίνακας 9 : LAC MO Εισαγωγής

LAC MO εισαγωγής		
Φυσιολογικές τιμές	6-14	ποσοστό
κάτω του ορίου	0	0%
εντός ορίων	6	24%
άνω του ορίου	19	76%

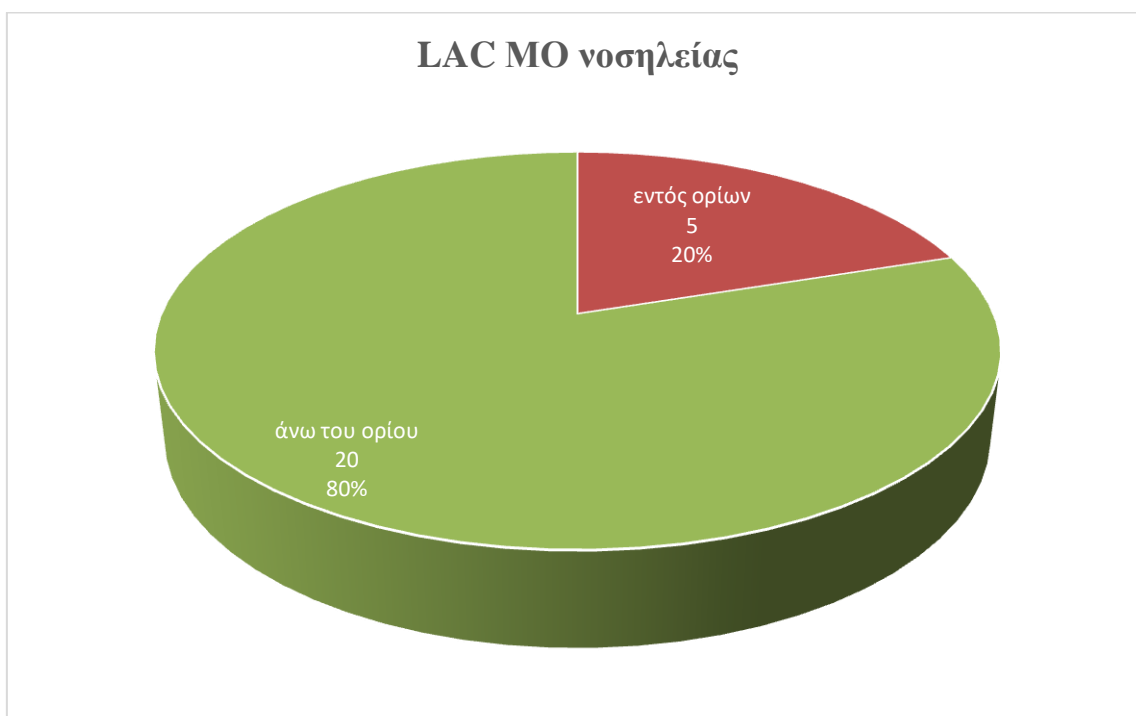
Γράφημα 9 : LAC MO Εισαγωγής

Η πλειοψηφία των ασθενών, δηλαδή οι 19 από τους 25, ποσοστό 76%, παρουσίασαν LAC άνω των φ.τ. ενώ μόνο οι 6, δηλαδή το 24% ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων.

Πίνακας 10 : LAC MO Νοσηλείας

LAC MO νοσηλείας		
Φυσιολογικές τιμές	6-14	ποσοστό
κάτω του ορίου	0	0%
εντός ορίων	5	20%
άνω του ορίου	20	80%

Γράφημα 10 : LAC MO Νοσηλείας

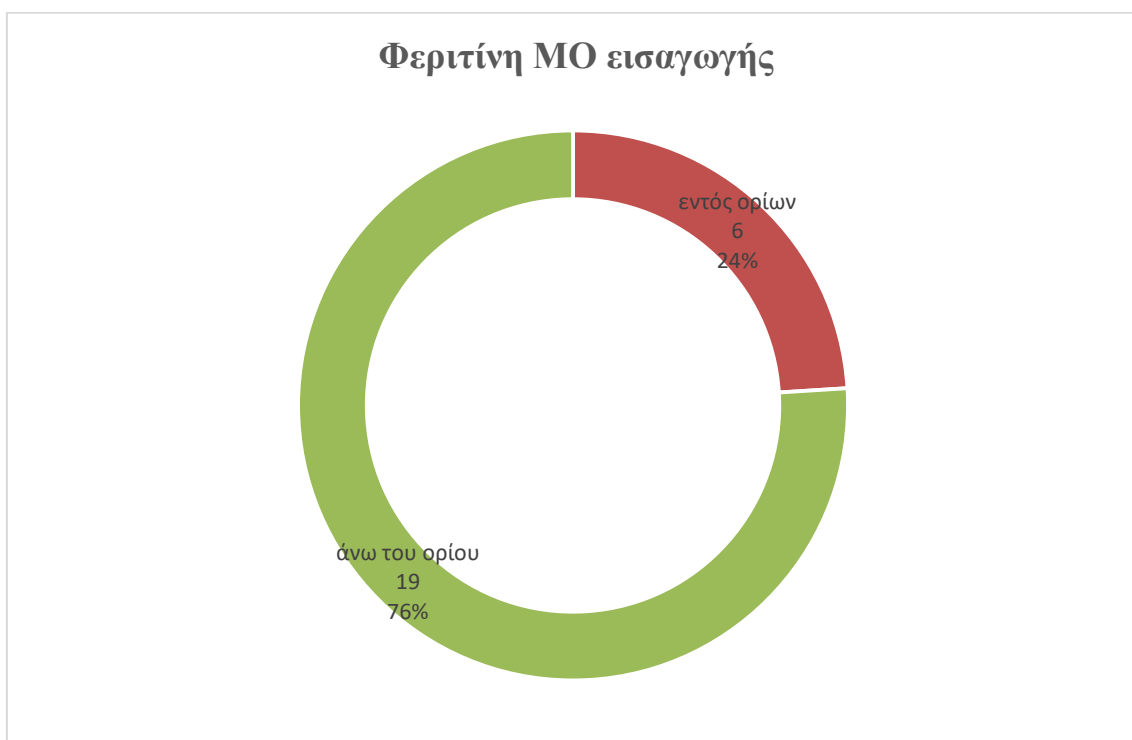


Κατά τη νοσηλεία τους, οι περισσότεροι ασθενείς, δηλαδή οι 20, με ποσοστό 80%, είχαν Μ.Ο. τιμών LAC άνω του φυσιολογικού, ενώ μόνο οι 5, με ποσοστό 20% είχαν Μ.Ο. τιμών εντός των φυσιολογικών.

Πίνακας 11 : Φεριτίνη ΜΟ Εισαγωγής

Φεριτίνη ΜΟ εισαγωγής		
Φυσιολογικές τιμές	12-300	ποσοστό
κάτω του ορίου	0	0%
εντός ορίων	6	24%
άνω του ορίου	19	76%

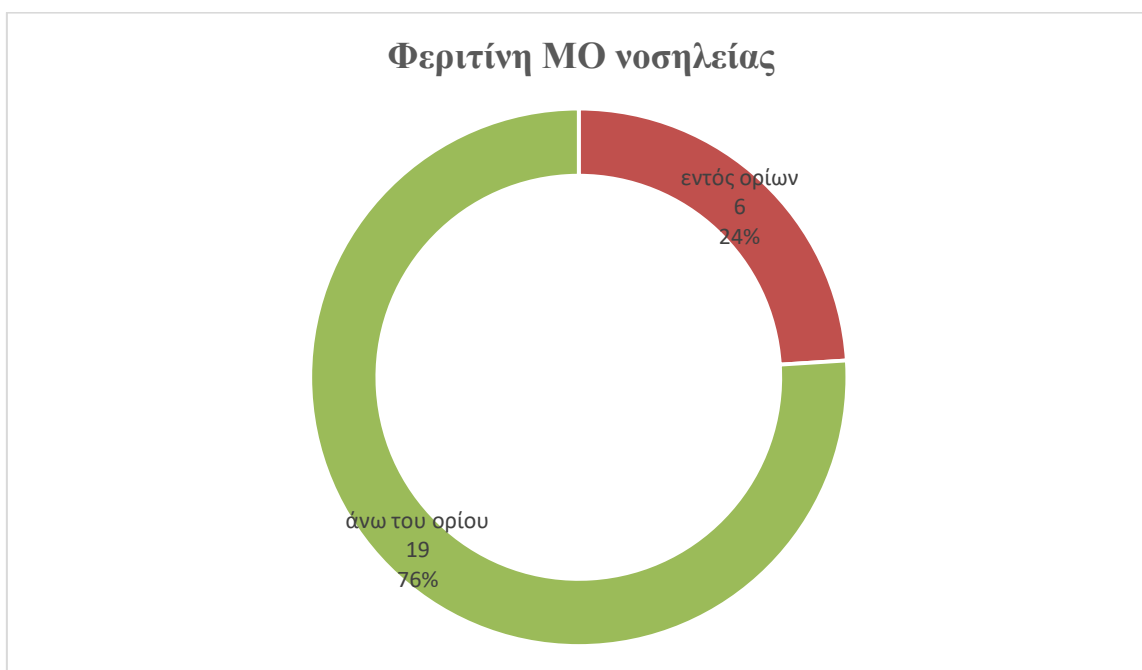
Γράφημα 11 : Φεριτίνη ΜΟ Εισαγωγής



Κατά την εισαγωγή των ασθενών, οι 19 που είναι και οι περισσότεροι με ποσοστό 76% παρουσίασαν ανεβασμένες τιμές φεριτίνης, ενώ μόνο 6 από αυτούς με ποσοστό 24% ήταν εντός φ.τ.

Πίνακας 12 : Φεριτίνη ΜΟ νοσηλείας

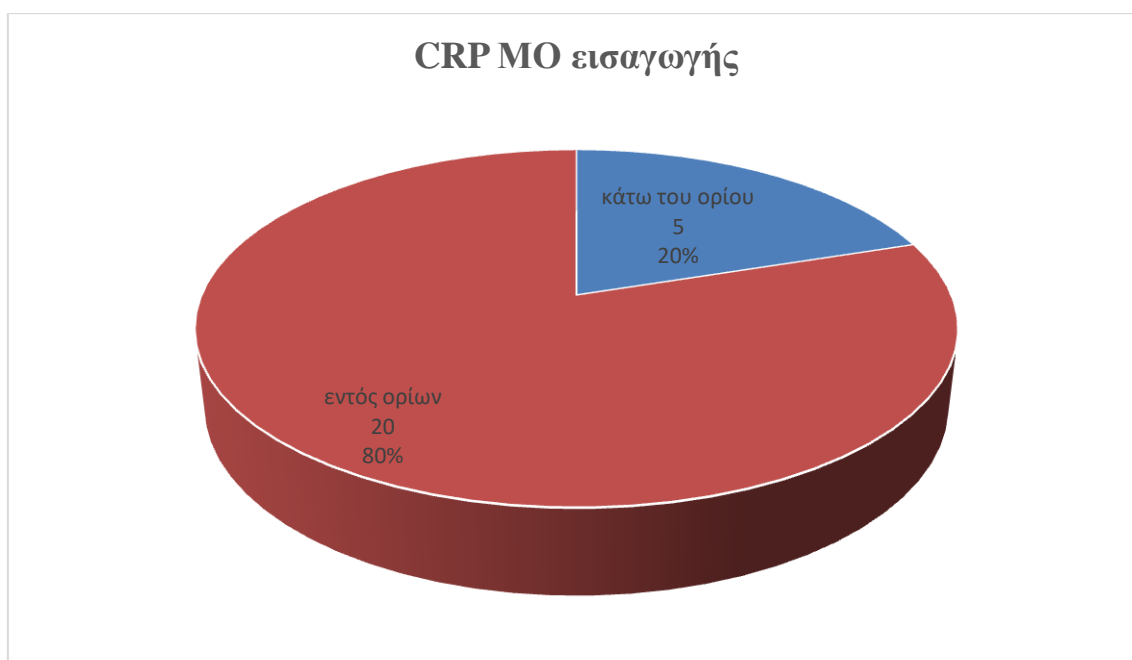
Φεριτίνη ΜΟ νοσηλείας		
Φυσιολογικές τιμές	12-300	ποσοστό
κάτω του ορίου	0	0%
εντός ορίων	6	24%
άνω του ορίου	19	76%

Γράφημα 12 : Φεριτίνη ΜΟ Νοσηλείας

Κατά τη νοσηλεία, ο Μ.Ο. των τιμών της φεριτίνης παρέμεινε στα επίπεδα της εισαγωγής. Και εδώ οι 19 από τους 25, με ποσοστό 76% κυμάνθησαν άνω των ορίων και οι υπόλοιποι 6 (24%) παρέμειναν στις φυσιολογικές τιμές.

Πίνακας 13 : CRP ΜΟ εισαγωγής

CRP ΜΟ εισαγωγής		
Φυσιολογικές τιμές	1-100	ποσοστό
κάτω του ορίου	5	20%
εντός ορίων	20	80%
άνω του ορίου	0	0%

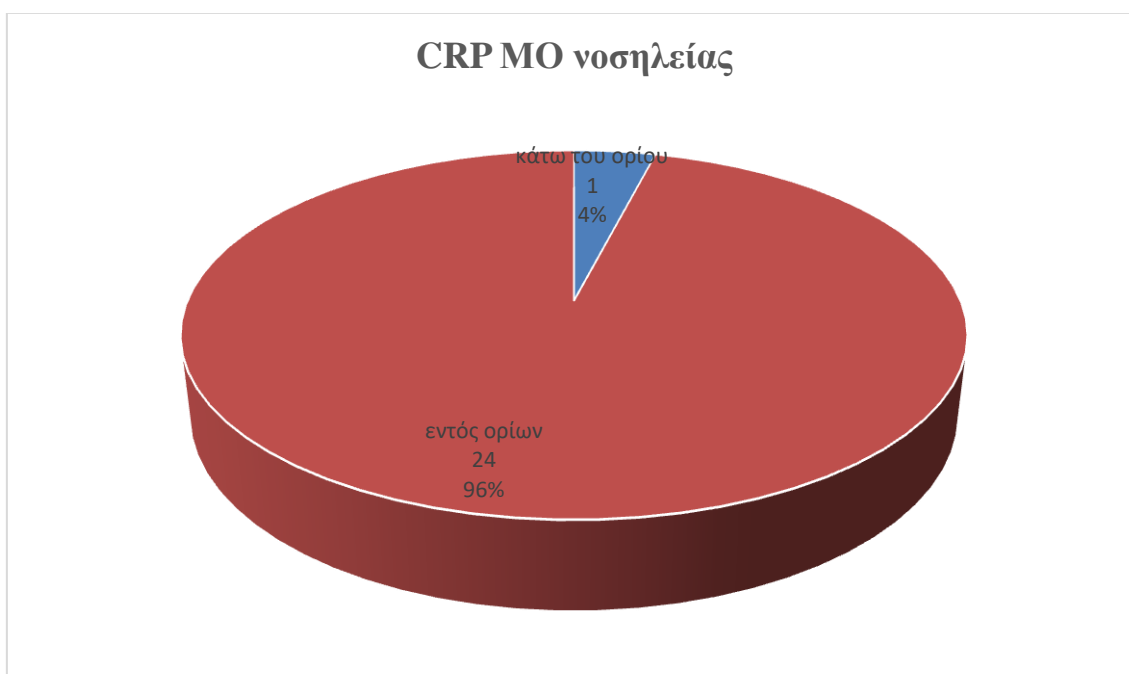
Γράφημα 13 : CRP ΜΟ εισαγωγής

Κατά την εισαγωγή, κανένας ασθενής δεν είχε τιμές CRP άνω των φ.τ. εντός ορίων ήταν οι 20 από τους 25 με ποσοστό 80% και οι υπόλοιποι 5 με ποσοστό 20% ήταν κάτω του ορίου των φ.τ.

Πίνακας 14 : CRP MO Νοσηλείας

CRP MO νοσηλείας		
Φυσιολογικές τιμές	1-100	ποσοστό
κάτω του ορίου	1	4%
εντός ορίων	24	96%
άνω του ορίου	0	0%

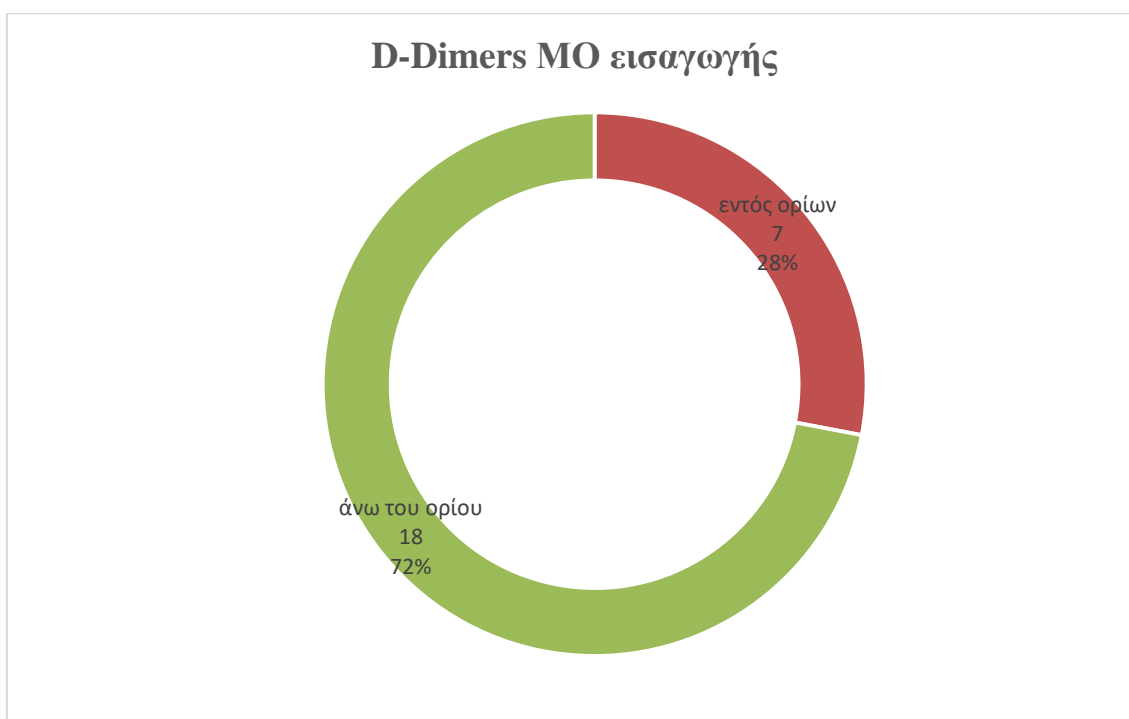
Γράφημα 14 : CRP MO Νοσηλείας



Στη διάρκεια της νοσηλείας, οι αναλογίες του Μ.Ο. των τιμών CRP δεν άλλαξε δραστικά. Η συντριπτική πλειοψηφία των 24 ασθενών εμφάνισε Μ.Ο. τιμών εντός των φ.τ. με ποσοστό 96%, ενώ μόνο ένας ήταν κάτω από τα όρια.

Πίνακας 15 : D-Dimers MO Εισαγωγής

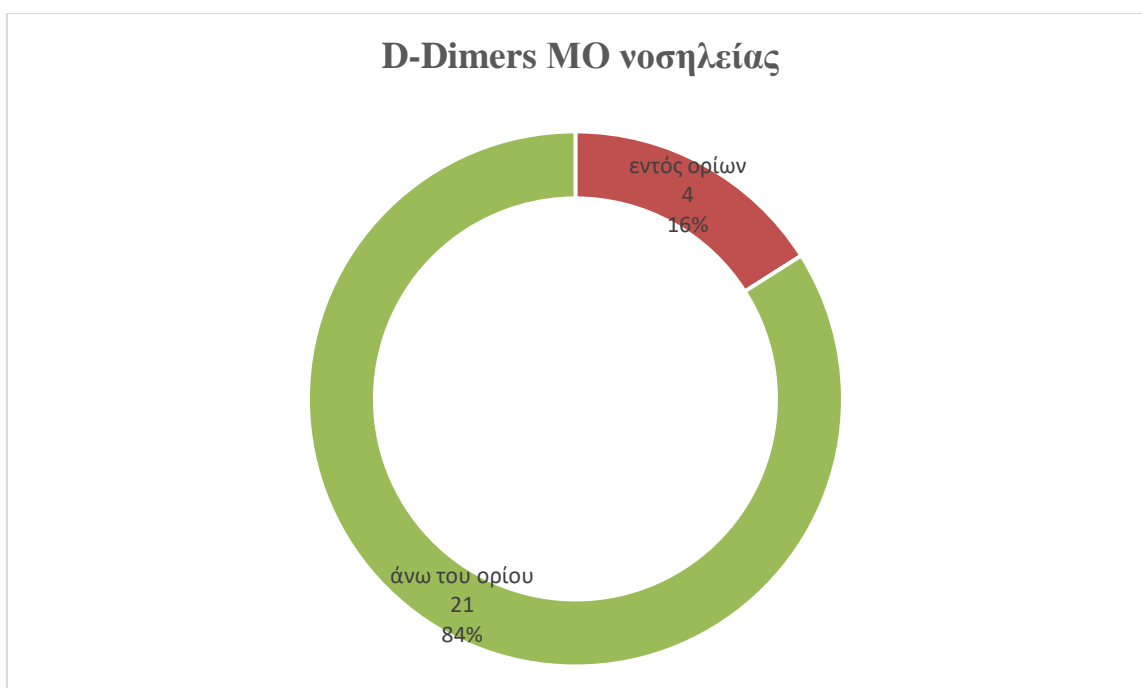
D-Dimers MO εισαγωγής		
Φυσιολογικές τιμές	0-750	ποσοστό
κάτω του ορίου	0	0%
εντός ορίων	7	28%
άνω του ορίου	18	72%

Γράφημα 15 : D-Dimers MO Εισαγωγής

Η μέτρηση D-Dimers έδειξε πως κατά την εισαγωγή οι περισσότεροι 18 νοσηλευόμενοι με ποσοστό 72% εμφάνισαν τιμές άνω των φυσιολογικών και μόνο 7, το 28% ήταν εντός φ.τ.

Πίνακας 16 : D-Dimers MO Νοσηλείας

D-Dimers MO νοσηλείας		
Φυσιολογικές τιμές	0-750	ποσοστό
κάτω του ορίου	0	0%
εντός ορίων	4	16%
άνω του ορίου	21	84%

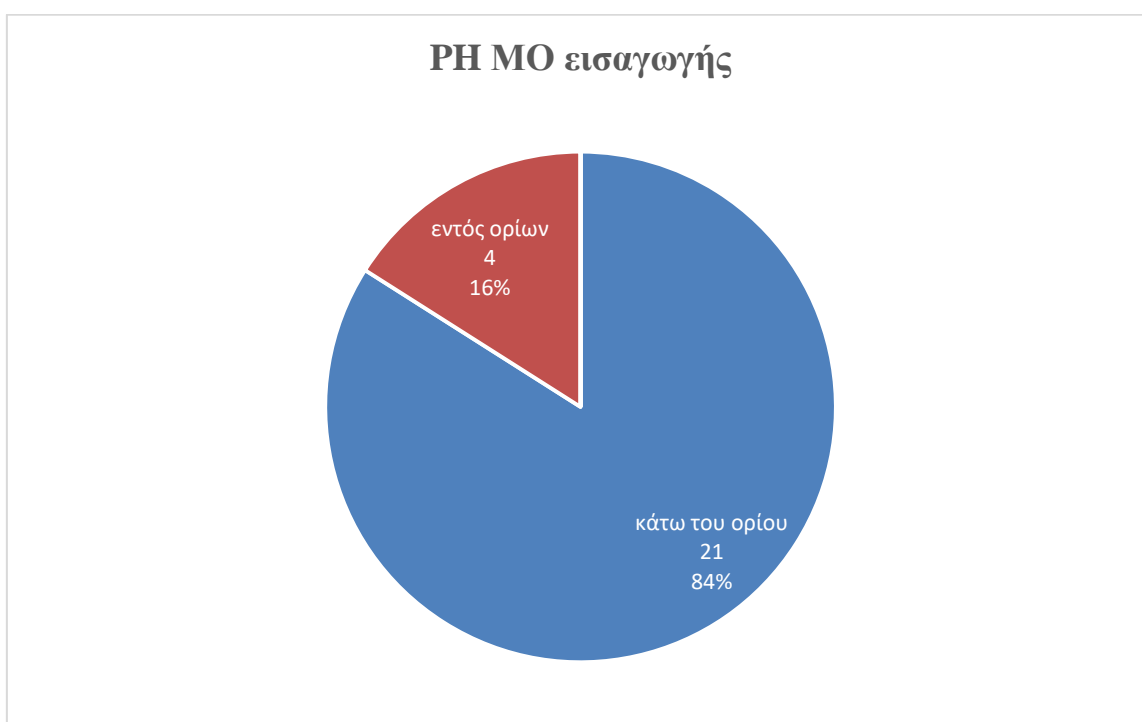
Γράφημα 16 : D-Dimers MO Νοσηλείας

Κατά τη νοσηλεία, ο Μ.Ο. των μετρήσεων D-Dimers κυμάνθηκε άνω του φυσιολογικού σε 21 από τους 25 ασθενείς, με ποσοστό 84% και μόνο 4, με ποσοστό 16% παρουσίασαν φυσιολογικές τιμές.

Πίνακας 17 : PH MO Εισαγωγής

PH MO εισαγωγής		
Φυσιολογικές τιμές	7,35-7,45	ποσοστό
κάτω του ορίου	21	84%
εντός ορίων	4	16%
άνω του ορίου	0	0%

Γράφημα 17: PH MO Εισαγωγής

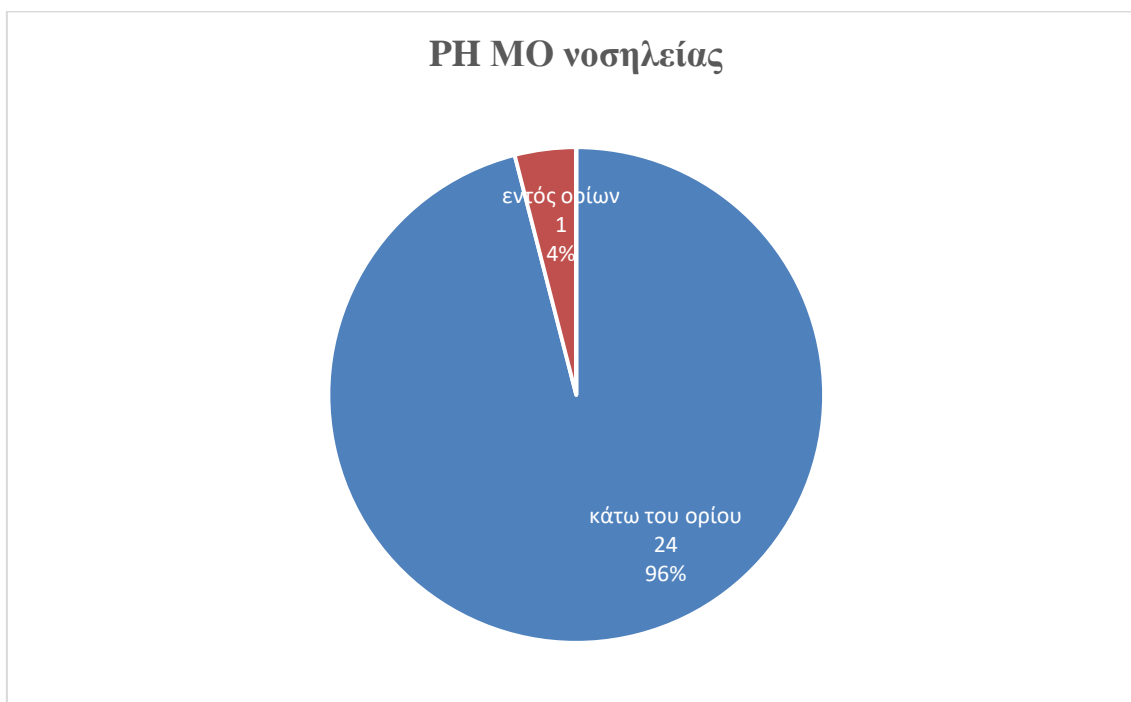


Το Ph που μετρήθηκε στους 21 ασθενείς ήταν κάτω του φυσιολογικού και αντιπροσωπεύει ποσοστό 84%. Εντός φυσιολογικών τιμών ήταν μόνο 4 με ποσοστό 16%.

Πίνακας 18 : PH MO Νοσηλείας

PH MO νοσηλείας		
Φυσιολογικές τιμές	7,35-7,45	ποσοστό
κάτω του ορίου	24	96%
εντός ορίων	1	4%
άνω του ορίου	0	0%

Γράφημα 17 : PH MO Νοσηλείας

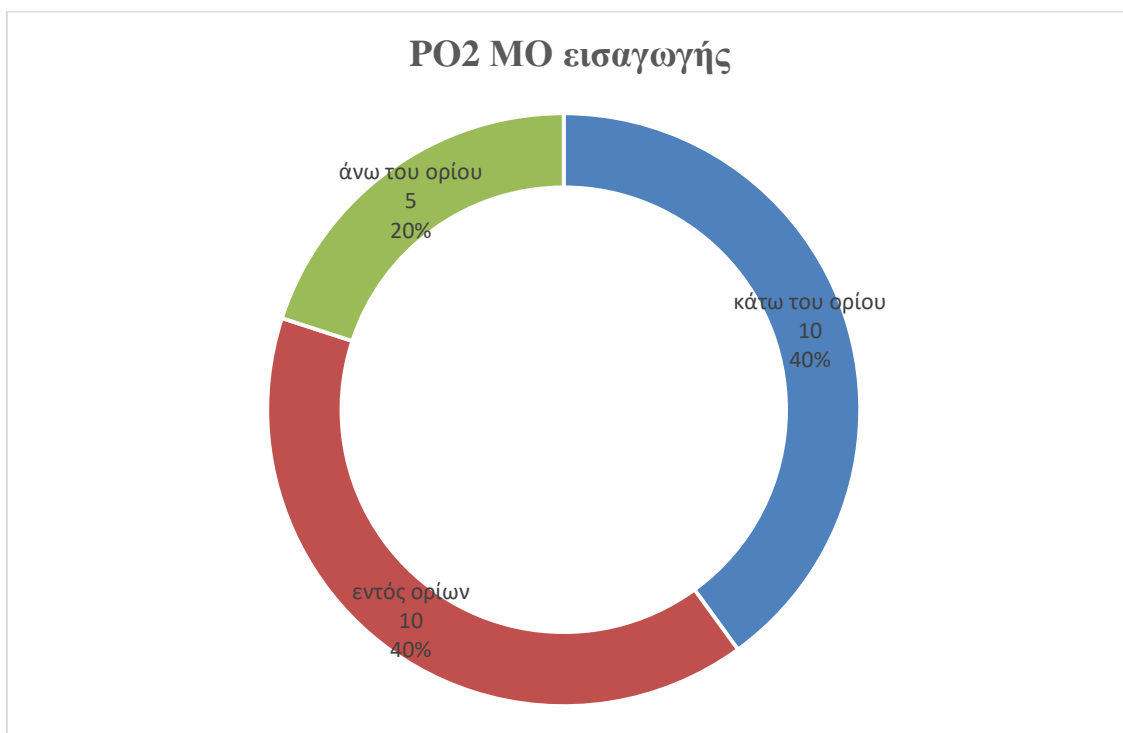


Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, μόνο ένας από το δείγμα των 25 ασθενών παρουσίασε Μ.Ο φυσιολογικών τιμών Ph (4%), ενώ όλοι οι υπόλοιποι 24 (96%) ήταν κάτω των φ.τ.

Πίνακας 18 : PO2 MO Εισαγωγής

PO2 MO εισαγωγής		
Φυσιολογικές τιμές	80-100	ποσοστό
κάτω του ορίου	10	40%
εντός ορίων	10	40%
άνω του ορίου	5	20%

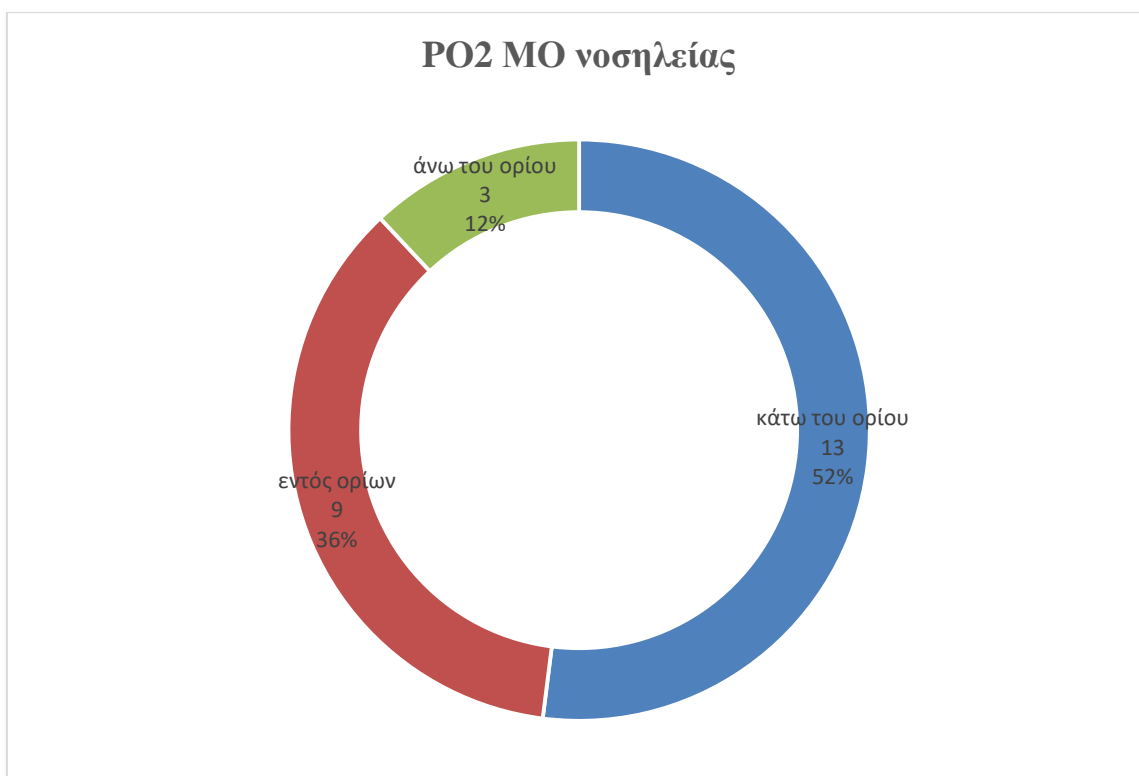
Γράφημα 18 : PO2 MO Εισαγωγής



Οι 10 ασθενείς με ποσοστό 40%, παρουσίασαν τιμές PO2 εντός φ.τ. Άλλοι 10 με το ίδιο ποσοστό του 40% ήταν κάτω από το όριο, ενώ 5 άτομα με ποσοστό 20% μετρήθηκαν κάτω των φυσιολογικών τιμών.

Πίνακας 19 : PO2 MO Νοσηλείας

PO2 MO νοσηλείας		
Φυσιολογικές τιμές	80-100	ποσοστό
κάτω του ορίου	13	52%
εντός ορίων	9	36%
άνω του ορίου	3	12%

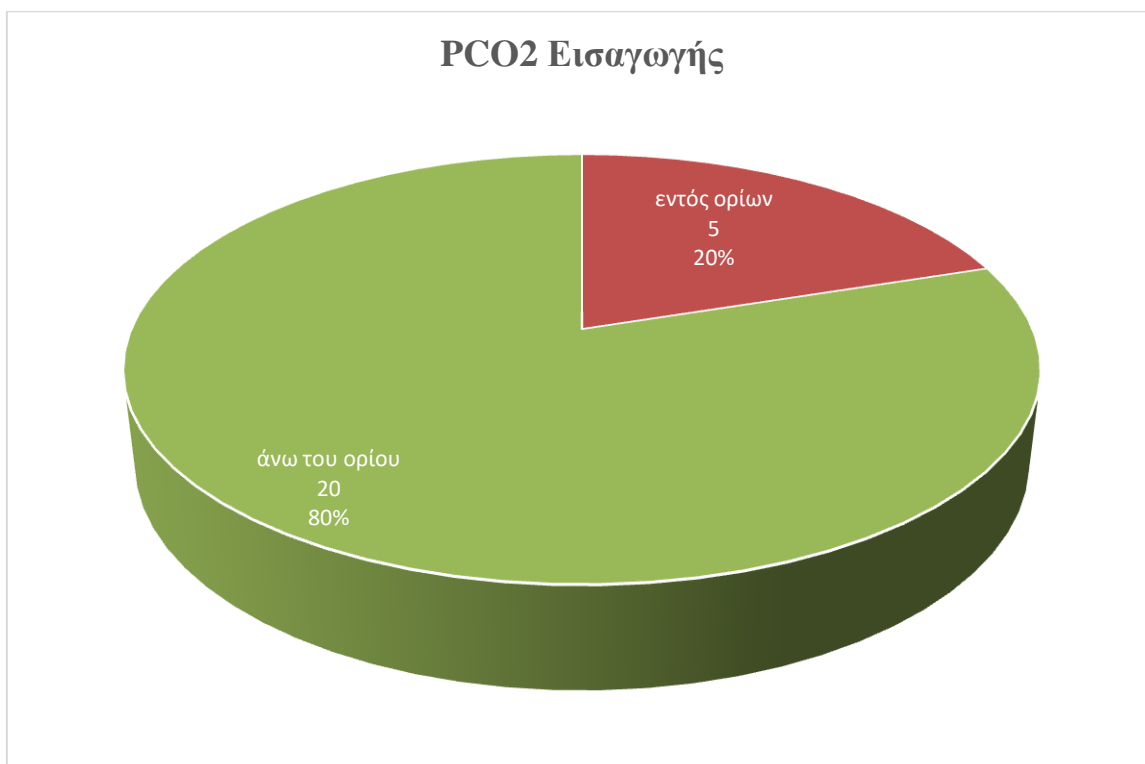
Γράφημα 19 : PO2 MO Νοσηλείας

Κατά τη νοσηλεία τους, οι 9 από τους 10 ασθενείς παρέμειναν σε Μ.Ο. φυσιολογικές τιμές PO2 με ποσοστό 36%, ενώ ανεβασμένες τιμές έδειξαν οι 13, με ποσοστό 52%. Κάτω των ορίων βρέθηκαν 3, με ποσοστό 12%.

Πίνακας 20 : PCO2 Εισαγωγής

PCO2 Εισαγωγής		
Φυσιολογικές τιμές	35-45	ποσοστό
κάτω του ορίου	0	0%
εντός ορίων	5	20%
άνω του ορίου	20	80%

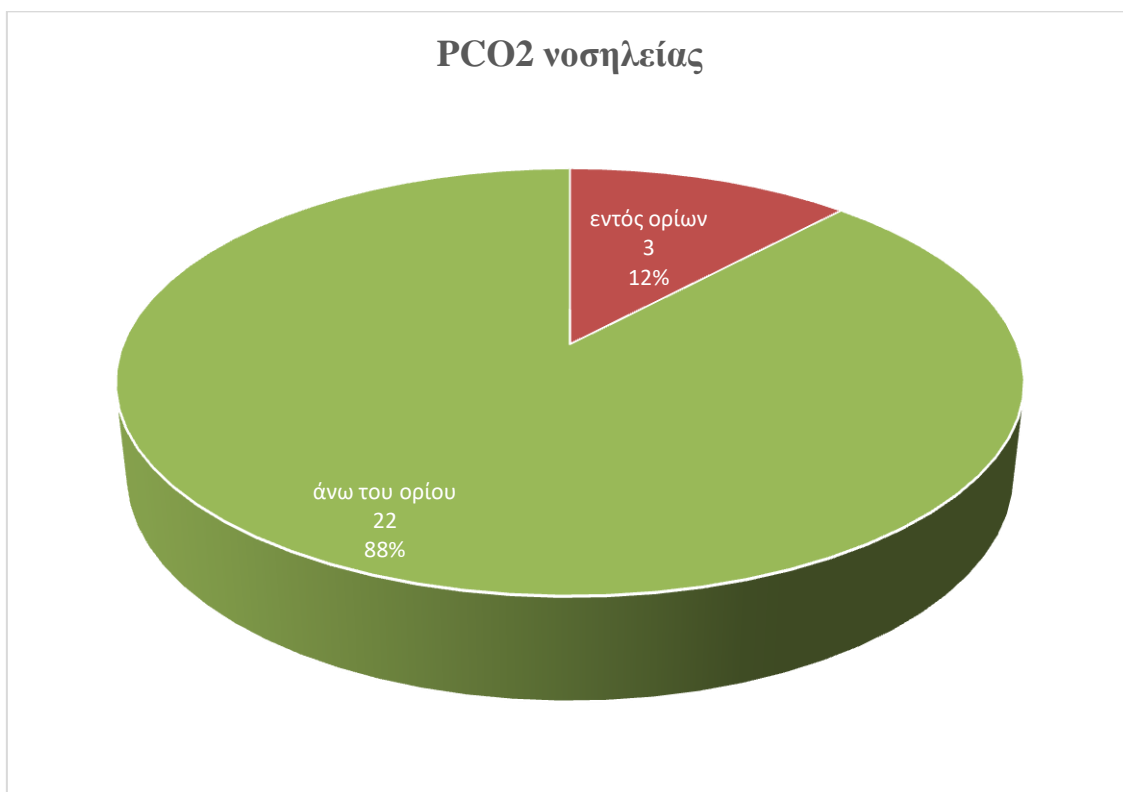
Γράφημα 20 : PCO2 Εισαγωγής



Κατά την εισαγωγή, οι 20 από τους 25 ασθενείς με ποσοστό 80% μετρήθηκαν με PCO2 άνω των φυσιολογικών τιμών. Εντός φ.τ. βρέθηκαν οι υπόλοιποι 5 με ποσοστό 20%, ενώ κανένας δεν εμφάνισε τιμές κάτω του φυσιολογικού.

Πίνακας 20 : PCO2 Νοσηλείας

PCO2 νοσηλείας		
Φυσιολογικές τιμές	35-45	ποσοστό
κάτω του ορίου	0	0%
εντός ορίων	3	12%
άνω του ορίου	22	88%

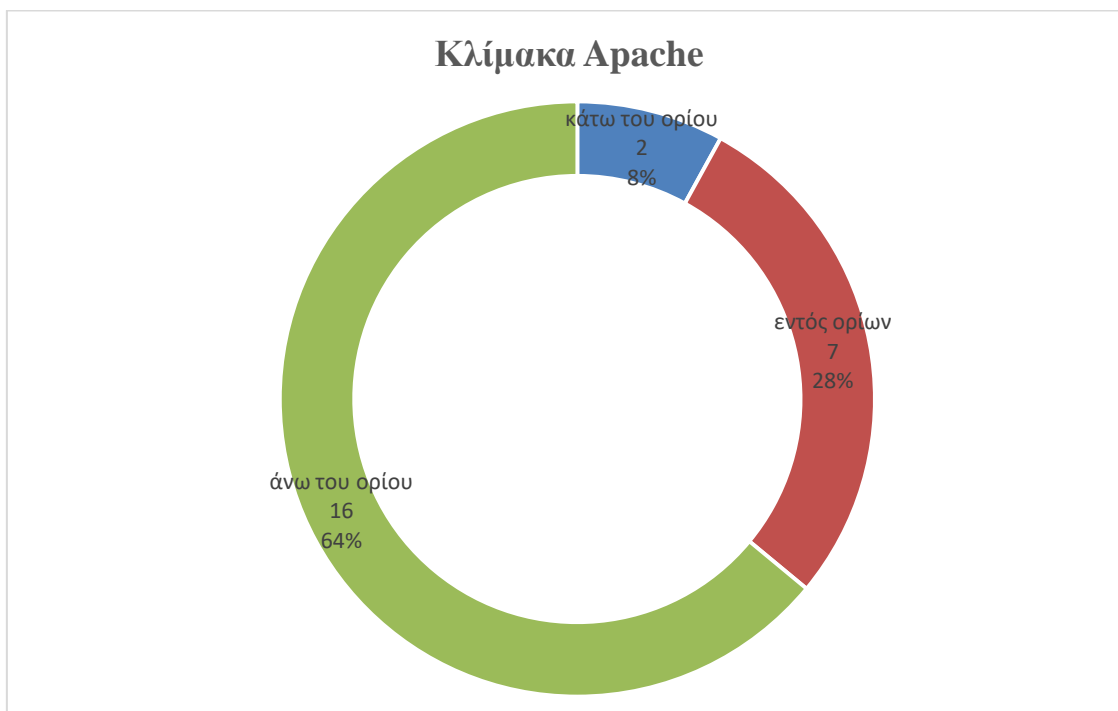
Γράφημα 20 : PCO2 Νοσηλείας

Η συντριπτική πλειοψηφία των 22 από τους 25 ασθενείς, εμφάνισε Μ.Ο. τιμών PCO2 άνω του ορίου και αντιπροσωπεύουν το 88% του δείγματος. Μόνο 3 με ποσοστό 12% ήταν εντός ορίων.

Πίνακας 21 : Κλίμακα Apache

Κλίμακα Apache		
Φυσιολογικές τιμές	1-71	ποσοστό
κάτω του ορίου	2	8%
εντός ορίων	7	28%
άνω του ορίου	16	64%

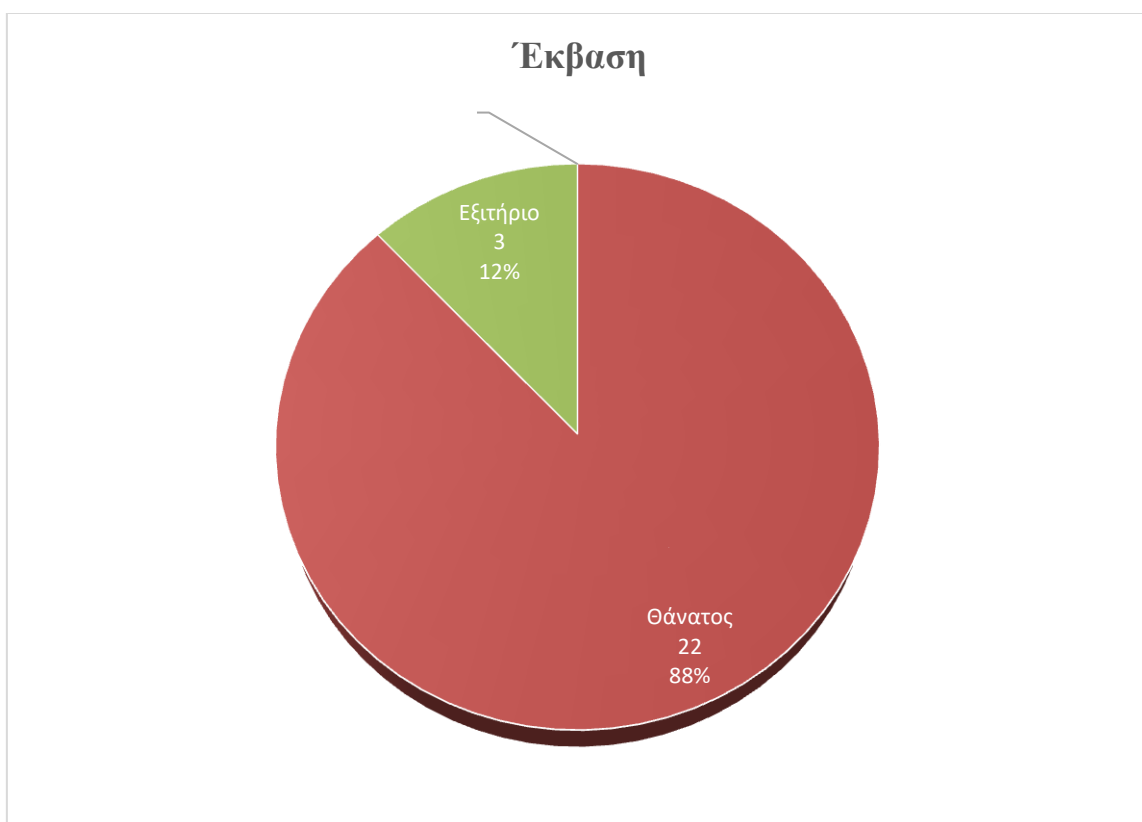
Γράφημα 21 : Κλίμακα Apache



Από το σύνολο των 25 ασθενών, μόνο οι 7 με ποσοστό 28% βρέθηκαν εντός των φυσιολογικών ορίων της κλίμακας Apache. Άνω των ορίων ήταν οι 16 με ποσοστό 64% που ήταν και οι περισσότεροι, και οι υπόλοιποι 2 με ποσοστό 8% ήταν κάτω των ορίων.

Πίνακας 22 : Έκβαση

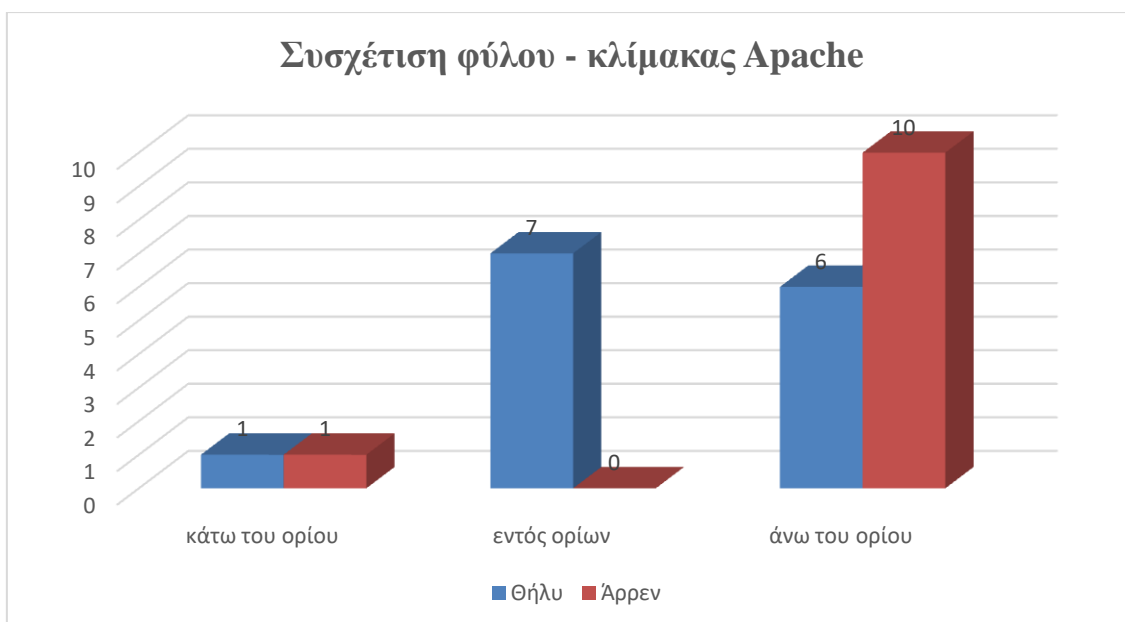
Έκβαση		
Θάνατος	22	88%
Εξιτήριο	3	12%

Γράφημα 22 : Έκβαση

Μόνο 3 από τους 25 του δείγματος κατάφεραν να πάρουν εξιτήριο, με ποσοστό 12%, ενώ οι υπόλοιποι 22, με ποσοστό 88%, απεβίωσαν.

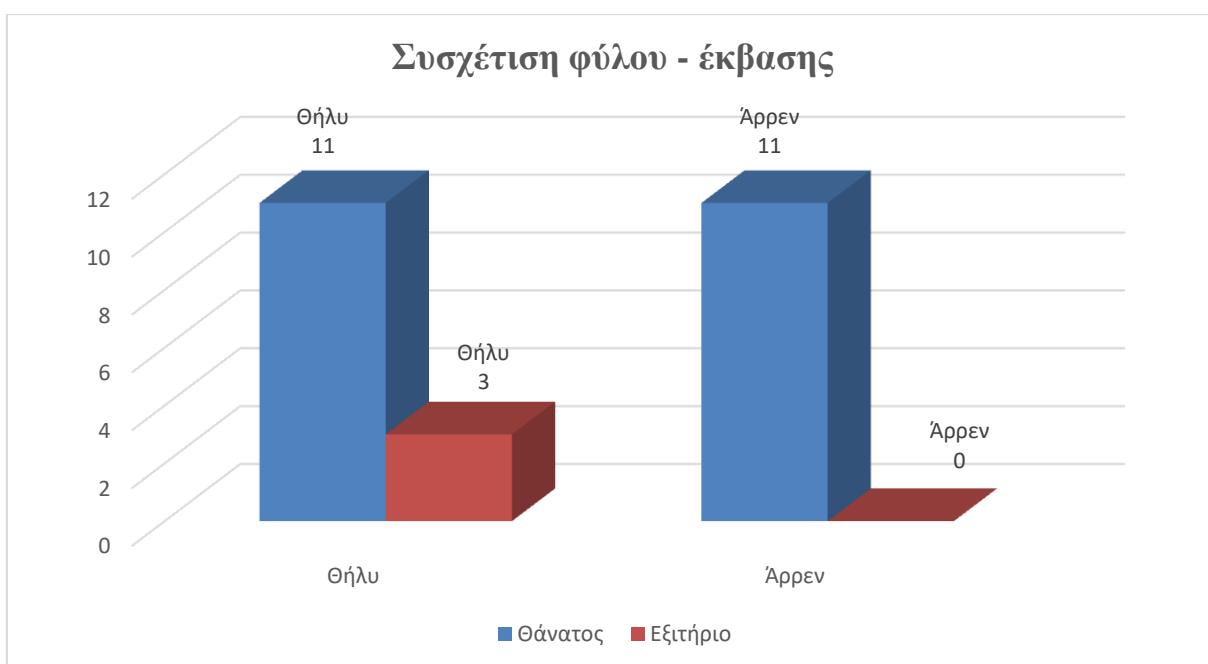
4.4 Συσχετίσεις

Συσχέτιση φύλου - κλίμακας Apache		
	Θήλυ	Άρρεν
Apache κάτω του ορίου	1	1
Apache εντός ορίων	7	0
Apache άνω του ορίου	6	10



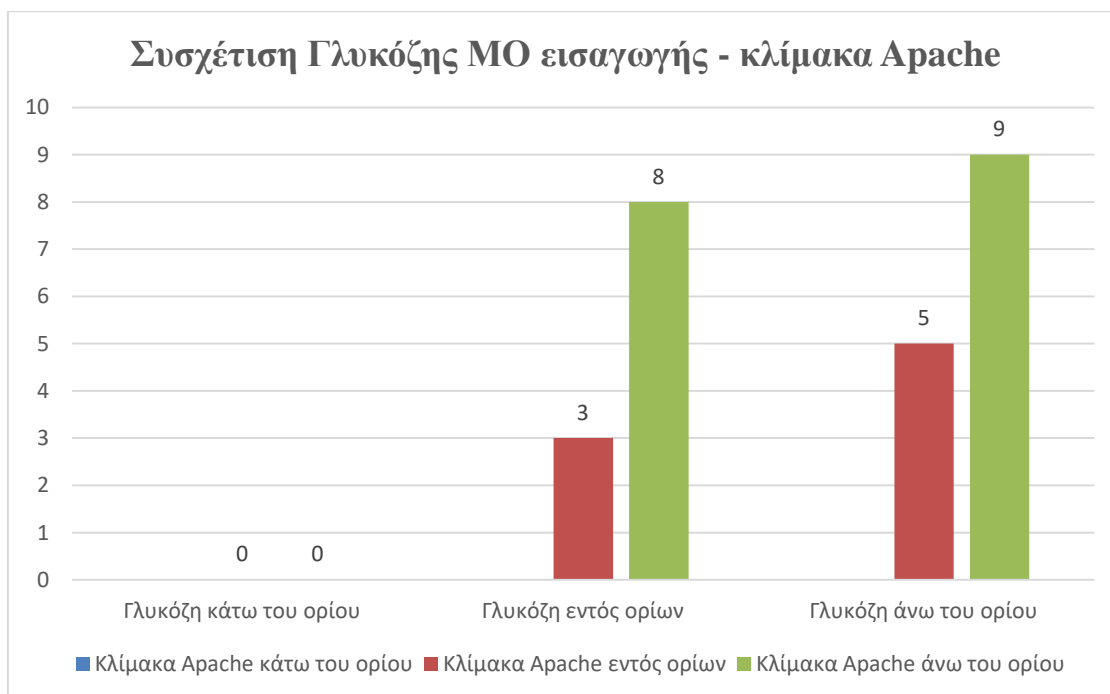
Από την παραπάνω συσχέτιση προκύπτει ότι μόνο 7 γυναίκες και κανένας άνδρας δεν ήταν στις φ.τ. της κλίμακας Apache. Άνω του ορίου ήταν 6 γυναίκες και 10 άνδρες, ενώ από ένας ήταν κάτω του ορίου.

Συσχέτιση φύλου - έκβασης		
Έκβαση	Θήλυ	Άρρεν
Θάνατος	11	11
Εξιτήριο	3	0



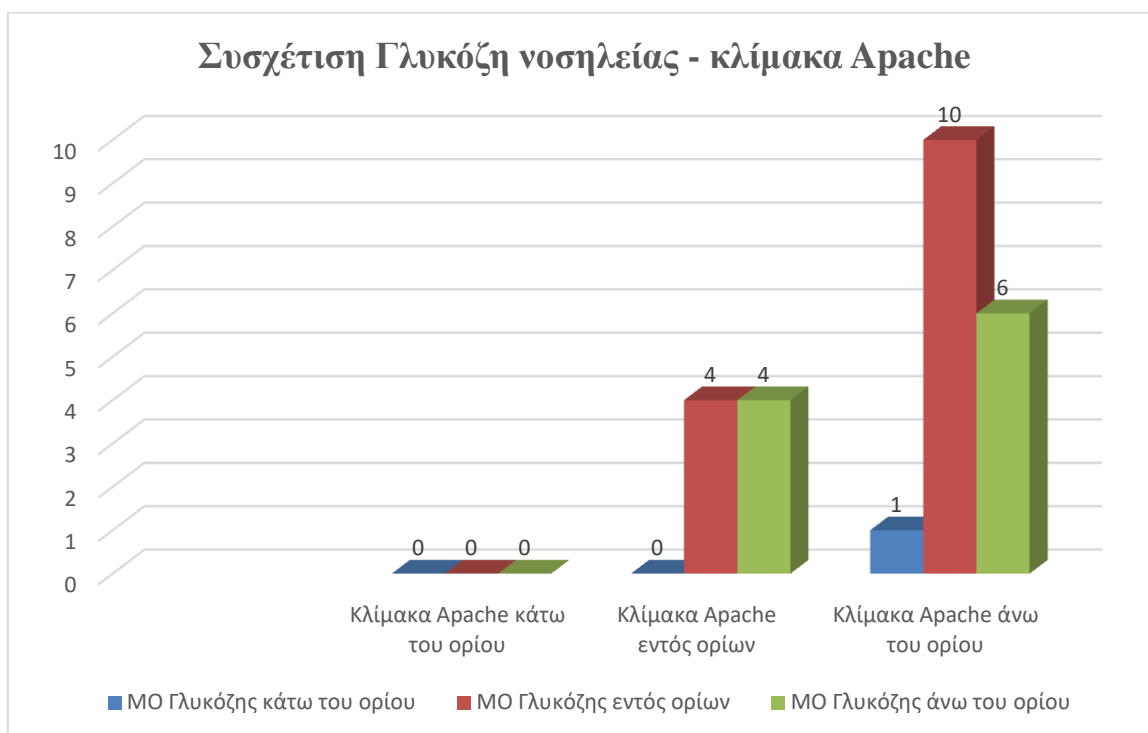
Οι μοναδικοί 3 επιζώντες από τους 25 ήταν όλες γυναίκες. Οι υπόλοιπες 11 και οι 11 άνδρες του δείγματος υπέκυψαν.

Συσχέτιση Γλυκόζης ΜΟ εισαγωγής - κλίμακα Apache			
Γλυκόζη κάτω του ορίου	Γλυκόζη κάτω του ορίου	Γλυκόζη εντός ορίων	Γλυκόζη άνω του ορίου
Κλίμακα Apache κάτω του ορίου	0	0	0
Κλίμακα Apache εντός ορίων	0	3	5
Κλίμακα Apache άνω του ορίου	0	8	9



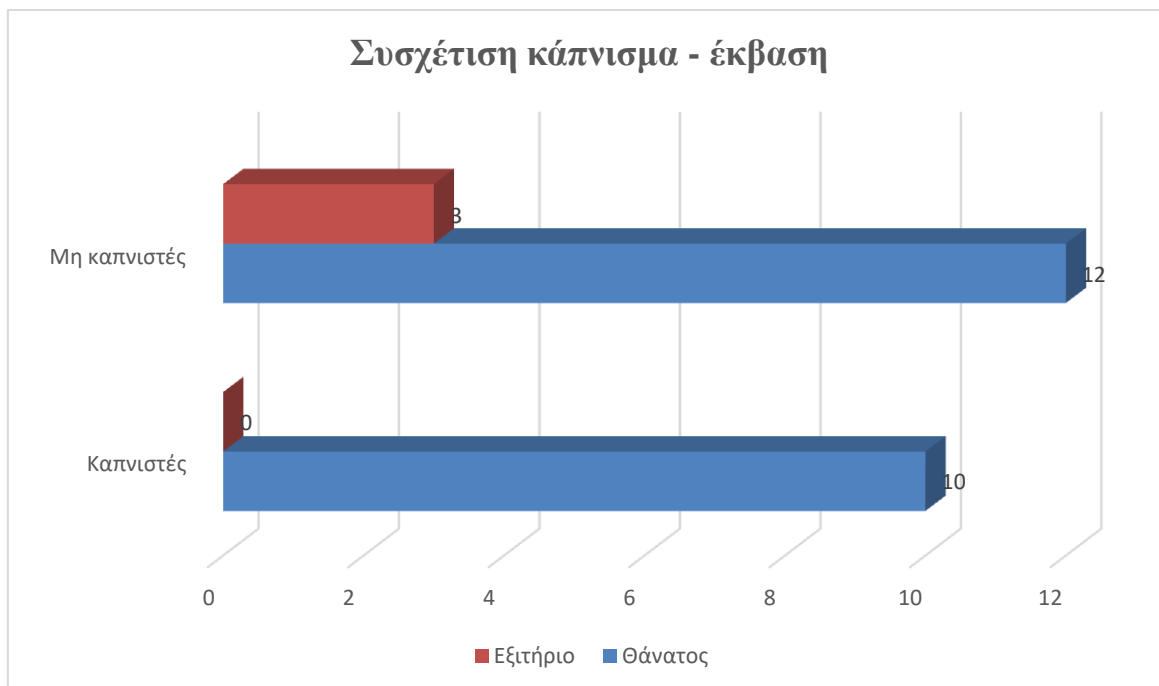
Κανένας που εμφάνισε κατά την Γλυκόζη ΜΟ εισαγωγής κάτω του ορίου δεν βρίσκεται στην κλίμακα Apache κάτω του ορίου. Από αυτούς που εμφάνισαν φ.τ. γλυκόζης, οι 8 ήταν άνω του ορίου στην κλίμακα Apache και οι 3 εντός ορίων. Τέλος από αυτούς που εμφάνισαν Γλυκόζη ΜΟ εισαγωγής άνω του ορίου, οι 9 ήταν άνω του ορίου στην κλίμακα Apache και οι 5 εντός ορίων.

Συσχέτιση Γλυκόζη νοσηλείας - κλίμακα Apache			
Κλίμακα Apache	ΜΟ Γλυκόζης κάτω του ορίου	ΜΟ Γλυκόζης εντός ορίων	ΜΟ Γλυκόζης άνω του ορίου
Κλίμακα Apache κάτω του ορίου	0	0	0
Κλίμακα Apache εντός ορίων	0	4	4
Κλίμακα Apache άνω του ορίου	1	10	6



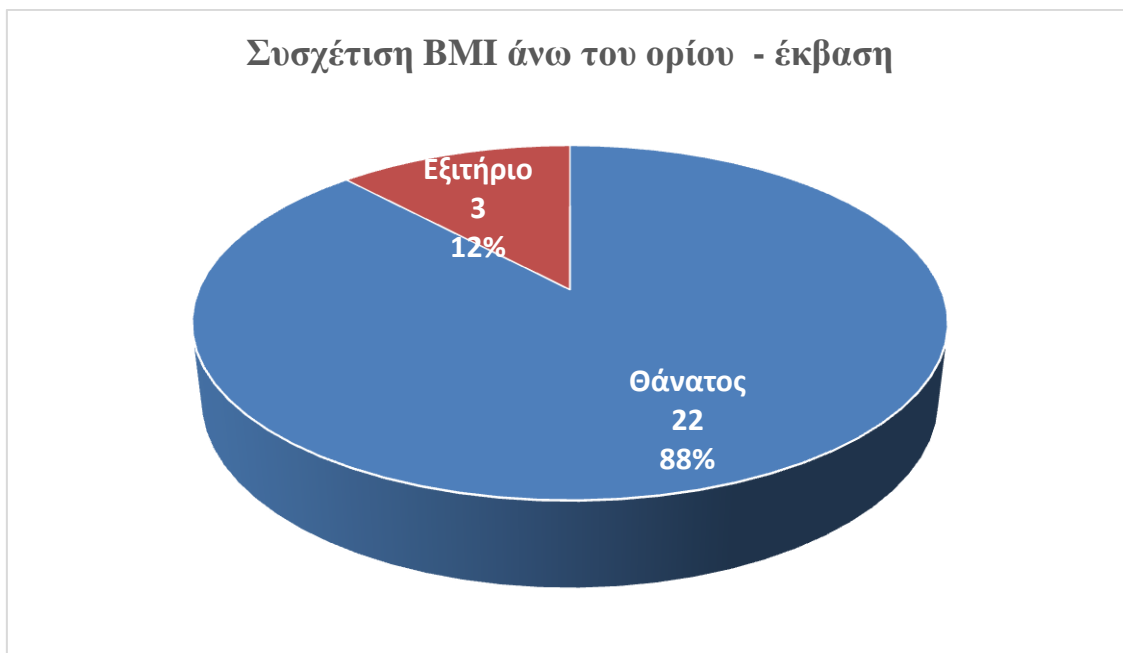
Ξεπερνούν τα όρια της κλίμακας Apache οι 10 από τους 25 που εμφάνισαν Μ.Ο. γλυκόζης εντός ορίων κατά τη νοσηλεία ενώ είναι 6 αυτοί που ήταν άνω των φ.τ γλυκόζης. Ένας ήταν στο Μ.Ο. γλυκόζης κάτω του ορίου. Στα φυσιολογικά όρια της κλίμακας Apache είναι ισάριθμα από 4 ασθενείς που εμφάνισαν Μ.Ο. γλυκόζης άνω του ορίου και οι 4 που εμφάνισαν Μ.Ο. γλυκόζης εντός φ.τ.

Συσχέτιση κάπνισμα - έκβαση		
Έκβαση	Καπνιστές	Μη καπνιστές
Θάνατος	10	12
Εξιτήριο	0	3



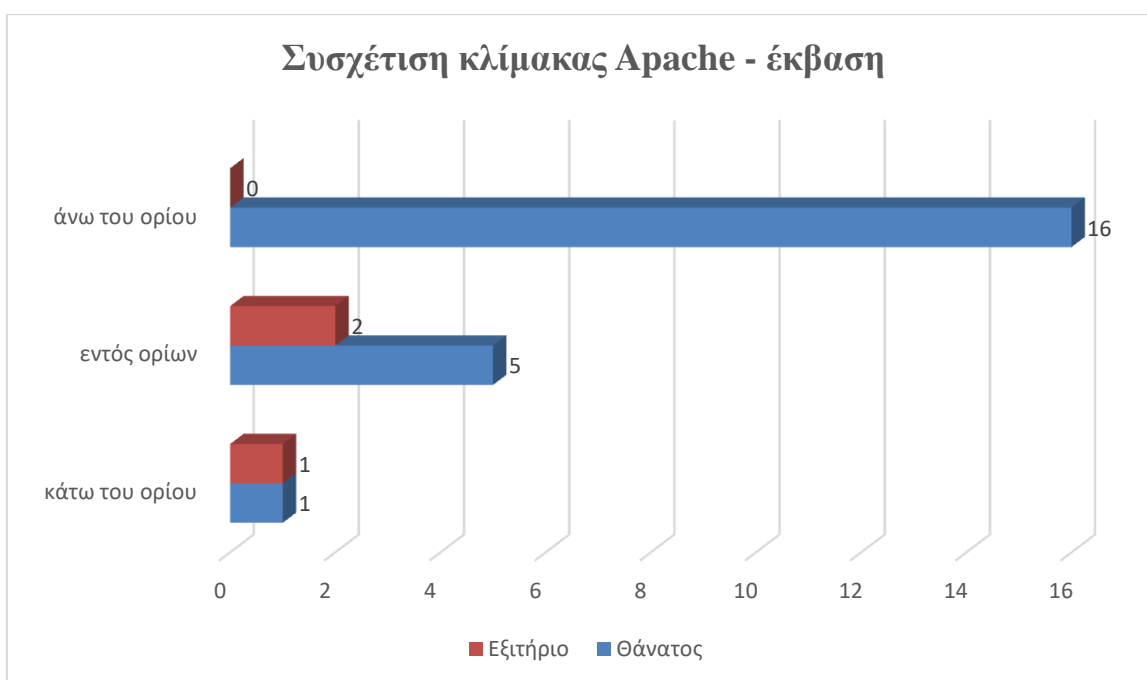
Μόνο οι 3 εκ των καπνιστών πήραν εξιτήριο, ενώ οι υπόλοιποι 12 καπνιστές και 10 μη καπνιστές κατέληξαν.

Συσχέτιση BMI - έκβαση		
άνω του ορίου	25	100%
Θάνατος	22	88%
Εξιτήριο	3	12%



Όλοι οι 25 ασθενείς του δείγματος είχαν BMI άνω του φυσιολογικού ορίου, από τους οποίους οι 3 πήραν εξιτήριο και οι 22 απεβίωσαν.

Συσχέτιση κλίμακας Apache - έκβαση			
Έκβαση	κάτω του ορίου	εντός ορίων	άνω του ορίου
Θάνατος	1	5	16
Εξιτήριο	1	2	0



Και οι 16 νοσηλεύόμενοι που εμφανίζονται άνω του ορίου στην κλίμακα Apache απεβίωσαν, μαζί με τους 5 που ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια και τον ένα που ήταν κάτω του ορίου. Από αυτούς που πήραν εξιτήριο, οι 2 ήταν εντός των ορίων της κλίμακας Apache και ο ένας κάτω του ορίου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη, η οποία αποτελείται από 25 ασθενείς συγκεκριμένα από 14 γυναίκες και 11 άντρες, φάνηκε από τη στατιστική ανάλυση ότι οι 7 εισήχθησαν με ΣΔ, ενώ οι 18 όχι. Η διάρκεια νοσηλείας αυτών ήταν η λιγότερη έως 5 ημέρες και η περισσότερη έως 16 ημέρες στην εντατική. Έπειτα ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) σε όλους τους ασθενείς ήταν άνω του ορίου. Η ηλικία των περισσότερων ασθενών από 71-80 ετών και ένα σημαντικό ποσοστό μόλις 24% αφορά την ηλικία των 51-60 ετών. Παράλληλα οι 10 ασθενείς από τους 25 έκαναν χρήση τσιγάρου.

Σημαντικό επίσης θεωρείται το ποσοστό της γλυκόζης κατά την εισαγωγή πάνω από το φυσιολογικό όριο μόλις το 56%, ενώ κατά την νοσηλεία το MO της γλυκόζης μόλις το 56% ήταν εντός των ορίων. Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι το LAC MO κατά την εισαγωγή ήταν στο 76% άνω του ορίου και κατά την νοσηλεία το 80% άνω του ορίου δεν υπήρχε κάποια βελτίωση. Η τιμή της φεριτίνης κατά την εισαγωγή κατά μέσο όρο ήταν άνω του ορίου στο 76% και κατά την νοσηλεία παρέμεινε ίδιο δεν βελτιώθηκε. Έπειτα το CRP μέσο όρο κατά την εισαγωγή ήταν φυσιολογικό και κατά την νοσηλεία. Το D-Dimers μέσο όρο κατά την εισαγωγή ήταν κατά το 72% άνω του ορίου και σε υψηλά ποσοστά παρέμεινε στο 84%. Το PH ήταν κάτω του φυσιολογικού στο 84% με την εισαγωγή και παρέμεινε σε υψηλό ποσοστό 96% με την νοσηλεία. Το PO₂ κατά την εισαγωγή ήταν 40% κάτω του ορίου και κατά τη νοσηλεία το 52% επίσης κάτω του ορίου. Το PCO₂ κατά την εισαγωγή ήταν άνω του ορίου μόλις στο 80% και κατά την νοσηλεία παρέμεινε στο 88%. Παράλληλα η κλίμακα Apache ήταν άνω του ορίου κατά την εισαγωγή στο 64%. Από τους 25 ασθενείς οι 22 απεβίωσαν.

Από τις συσχετίσεις που έγιναν ανάμεσα στο φύλλο και στην κλίμακα Apache έδειξαν ότι η κλίμακα apache σε 7 γυναίκες ήταν φυσιολογικές, ενώ σε 6 άνω του ορίου, παράλληλα με τους άντρες που σε 10 ήταν άνω του ορίου.

Από τις συσχετίσεις φύλλου και έκβασης υπήρχαν 11 γυναίκες που απεβίωσαν, 11 άντρες και μόνο 3 γυναίκες πήραν εξιτήριο από τη μονάδα εντατικής θεραπείας.

Από τις συσχετίσεις της γλυκόζης κατά την εισαγωγή και την κλίμακα apache προκύπτει ότι οι 8 ήταν εντός ορίου στη γλυκόζη, ενώ στην κλίμακα apache άνω του ορίου. Επίσης οι 9 είχαν αυξημένη γλυκόζη και η κλίμακα ήταν άνω του ορίου. Η συσχέτιση της γλυκόζης με την κλίμακα apache κατά την νοσηλεία έδειξε ότι οι 10 ασθενείς είχαν

φυσιολογική γλυκόζη και άνω του ορίου apache, ενώ οι 6 άνω του ορίου γλυκόζη και άνω του ορίου apache.

Η συσχέτιση του καπνίσματος με την έκβαση έδειξε ότι 10 θανόντες ήταν καπνιστές και οι 3 που πήραν εξιτήριο μη καπνιστές. Η συσχέτιση του BMI με την έκβαση έδειξε και οι 25 ασθενείς ήταν άνω του ορίου και πέθαναν οι 22. Η συσχέτιση apache με την έκβαση έδειξε ότι οι 16 ήταν άνω του ορίου και απεβίωσαν.

5.1 Προτάσεις

Από την παρούσα έρευνα καταλήγουμε σε ορισμένα συμπεράσματα. Δεν ήταν μεγάλο το ποσοστό των εισαγωγών με σακχαρώδη διαβήτη από ιστορικό ωστόσο οι 7 από τους 25 είχαν. Συνεπώς η πρόληψη είναι πολύ σημαντική ενδεχομένως κάποιοι να το γνώριζαν και κάποιοι όχι. Η έρευνα έδειξε ότι οι περισσότεροι ήταν 71-80 ετών επομένως οι άνθρωποι αυτής της ηλικίας χρήζει να προστατεύονται καλύτερα . Επιπλέον ο δείκτης μάζας σώματος σε όλους τους ασθενείς ήταν άνω του φυσιολογικού ορίου. Η διατροφή και η άσκηση είναι αναγκαία για την υγεία. Επίσης η διακοπή της χρήσης του καπνίσματος είναι αναγκαία διότι οι 10 από τους 25 κάπνιζαν. Καταλήγουμε στο ότι είναι αναγκαία η πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας και ο υγιεινός τρόπος ζωής.

5.2 Περιορισμοί της έρευνας

Ένας από τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης είναι ότι η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε ένα μόνο νοσοκομείο της Θεσσαλονίκης γεγονός το οποίο αποτελεί πολύ σημαντικό περιορισμό της έρευνας αυτής και η συμμετοχή των ασθενών ήταν σχετικά μικρή μόνο 25 άτομα. Για το λόγο αυτό δεν μπορούμε να πούμε ότι οι μεταβολές της παρούσας έρευνας εμφανίζονται σε όλους τους ασθενείς το μικρό μέγεθος της έρευνας δεν είναι αντιπροσωπευτικό. Επίσης και το μικρό χρονικό διάστημα των μετρήσεων αποτελεί περιορισμό. Θα έπρεπε να είχαν συλλεχτεί στοιχεία από ασθενείς διαφόρων ηλικιών είτε που να είχαν σακχαρώδη διαβήτη είτε όχι.

Επίσης ένας άλλος περιορισμός αποτελεί το γεγονός ότι άνδρες και γυναίκες ασθενείς πληθυσμιακά δεν ήταν ίσοι στον αριθμό . Συνεπώς υπήρχε και στατιστικά μια διαφορετική εικόνα.

Βιβλιογραφία

- Alhakak, A. Jawad, MD, Butt, H, Thomas, MD. Gerds, A. Emil, D. Fosbel, L. Ulrik, MD, Mogensen, M. Kroll, J. Jannik, MB. et al. (2021). *Glycated haemoglobin levels among 3295 hospitalized COVID-19 patients, with and without diabetes, and risk of severe infection, admission to an intensive care unit and all-cause mortality*.<https://doi.org/10.1111/dom.14604>. Ανάκτηση στις 30.10.2021 από: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14604>
- Arepally, G. M. & Ortel, T. L. (2015). Changing practice of anticoagulation: will target-specific anticoagulants replace warfarin? *Annu. Rev. Med.* 66, 241–253 (2015). CAS PubMed Google Scholar
- Athauda, D. et al. (2017). Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 390, 1664–1675 (2017). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Barrett, C, Park, J. Kompaniyets, L. Baggs, J. Cheng, J.Y. Zhang, P. Imperatore M G, & Pavkov, E.M. (2021). *Intensive Care Unit Admission, Mechanical Ventilation, and Mortality Among Patients With Type 1 Diabetes Hospitalized for COVID-19 in the U.S.* *Epidemiology/Health Services Research* Ανάκτηση στις 10.10.2021 από: <https://care.diabetesjournals.org/content/44/8/1788>.
- Barron E, Bakhai C, Kar P, et al (2020). . Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:813–822. PubMedGoogle Scholar.
- Bastard, P. et al. (2020). Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.abd4585> (2020). Article PubMed Google Scholar
- Beigel, J. H. et al. (2020). Remdesivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 383, 992–994 (2020). Google Scholar
- Beliard K, Ebekozién O, Demeterco-Berggren C, et al (2020). . Increased DKA at presentation among newly diagnosed type 1 diabetes patients with or without COVID-19: Data from a multi-site surveillance registry. *J Diabetes* 2021;13:270–272. Google Scholar
- Beliard K, Ebekozién O, Demeterco-Berggren C, et al (2021). . Increased DKA at presentation among newly diagnosed type 1 diabetes patients with or without COVID-19: Data from a multi-site surveillance registry. *J Diabetes* 2021;13:270–272. Google Scholar.

- Bessiere, F. et al. (2020). Assessment of QT intervals in a case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. *JAMA Cardiol.* 5, 1067–1069 (2020).
- Bode B, Garrett V, Messler J, et al (2020). . Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14:813–821. PubMedGoogle Scholar.
- Brindle M, & Gawande A.(2020). Managing COVID-19 in surgical systems. *Ann Surg.* 2020;272(1):e1–e2. doi: 10.1097/SLA.0000000000003923. DOI : [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- Capaldo, B. et al. (2020). Blood glucose control during lockdown for COVID-19: CGM metrics in Italian adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 43, e88–e89 (2020). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Carey, I. M. et al. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: a matched cohort study. *Diabetes Care* 41, 513–521 (2018).PubMed Google Scholar
- Ceriello, A., Stoian, A. P. & Rizzo, M. (2020). COVID-19 and diabetes management: what should be considered? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 163, 108151 (2020).
- Chen, N. et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507–513 (2020). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Chew MH, & Koh FH, Ng KH.(2020). A call to arms: a perspective of safe general surgery in Singapore during the COVID-19 pandemic. *Singapore Med J.* 2020;61(7):378–380. doi: 10.11622/smedj.2020049. DOI: [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Chung, W. S., Lin, C. L. & Kao, C. H. (2015). Diabetes increases the risk of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based cohort study. *Thromb. Haemost.* 114, 812–818 (2015). PubMed Google Scholar CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Connors, J. M. & Levy, J. H.(2020). COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 135, 2033–2040 (2020). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar

- Driggin, E. et al. (2020). Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 75, 2352–2371 (2020).
- Ebekozien O, Agarwal S, Noor N, et al (2020). . Inequities in diabetic ketoacidosis among patients with type 1 diabetes and COVID-19: data from 52 US clinical centers. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:e1755–e1762. Google Scholar.
- Eketunde, A. O., Mellacheruvu, S. P. & Oreoluwa, P.(2020). A review of postmortem findings in patients with COVID-19. *Cureus* 12, e9438 (2020). PubMed PubMed Central Google Scholar
- Faust, J. S. & Del Rio, C. (2020). Assessment of deaths from COVID-19 and from seasonal influenza. *JAMA Intern. Med.* 180, 1045–1046 (2020). CAS PubMed Google Scholar .
- Garg, S. K., Rodbard, D., Hirsch, I. B. & Forlenza, G. P. (2020). Managing new-onset type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic: challenges and opportunities. *Diabetes Technol. Ther.* 22, 431–439 (2020). CAS PubMed Google Scholar
- Gorricho, J. et al. (2017). Use of oral antidiabetic agents and risk of community-acquired pneumonia: a nested case-control study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 83, 2034–2044 (2017). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
-
- Groop, L. C. et al. (1989). Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 84, 205–213 (1989). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Gregg, W.E. & Willdegrorgi, S.M. (2021). *Diabetes and COVID-19: Population Impact 18 Months Into the Pandemic*. Ανάκτηση στις 1.12.2021 από: <https://care.diabetesjournals.org/content/44/9/1916>
- Guo, M. et al. (2019). Comprehensive functional exercises with patient education for the prevention of venous thrombosis after major gynecologic surgery: a randomized controlled study. *Thromb. Res.* 178, 69–74 (2019). CAS PubMed Google Scholar
- Hahn, K., Kanbay, M., Lanasa, M. A., Johnson, R. J. & Ejaz, A. A. (2017). Serum uric acid and acute kidney injury: a mini review. *J. Adv. Res.* 8, 529–536 (2017). CAS PubMed Google Scholar

- Hahn, K., Ejaz, A. A., Kanbay, M., Lanaspa, M. A. & Johnson, R. J. (2016). Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms. *Nat. Rev. Nephrol.* 12, 711–712 (2016).
- Cao, P. Song, Y. Zhuang, Z. Ran, J. Xu, L. et al. (2021). *Obesity and COVID-19 in Adult Patients With Diabetes*. Ανάκτηση στις 30.10.2021 από: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/70/5/1061>.
- Chakravarti, H. N. & Nag, A. (2020). Efficacy and safety of hydroxychloroquine as add-on therapy in uncontrolled type 2 diabetes patients who were using two oral antidiabetic drugs. *J. Endocrinol. Invest.* <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01330-5> (2020). Article PubMed PubMed Central Google Scholar.
- Chao, W.C. Tseng, C.J. Wu, C.L. Shih, S.J. Yi, C.Y. & Chan, M.C. (2021). Higher glycemic variability within the first day of ICU admission is associated with increased 30-day mortality in ICU patients with sepsis
- Chen, N. et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507–513 (2020). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.
- Chew MH, & Koh FH, Ng KH. (2020). A call to arms: a perspective of safe general surgery in Singapore during the COVID-19 pandemic. *Singapore Med J.* 2020;61(7):378–380. doi: 10.11622/smedj.2020049. DOI: [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study. *Eur. J. Intern. Med.* <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.08.019> (2020).
- Dennis, M.J. Mateen, .AB. Sonabend, R. Thomas, J.N. Patel, A.K. Hattersley, T.A. Denaxas, S. P. McGovern, P.A. & Voomer, J.S. (2021). Type 2 Diabetes and COVID-19–Related Mortality in the Critical Care Setting: A National Cohort Study in England, March–July 2020. *Diabetes Care* 2021 Jan; 44(1): 50–57. <https://doi.org/10.2337/dc20-1444>. Ανάκτηση στις 5.12.2021 από: <https://care.diabetesjournals.org/content/44/1/50>
- Dequin, P. F. et al. (2020). Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 324, 1298–1306 (2020). CAS PubMed Google Scholar.

- Drucker, D. J. (2020). Coronavirus infections and type 2 diabetes—shared pathways with therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 41, 457–470 (2020).
- Gupta, A. (2019). Real-world clinical effectiveness and tolerability of hydroxychloroquine 400 mg in uncontrolled type 2 diabetes subjects who are not willing to initiate insulin therapy (HYQ-Real-World study). *Curr. Diabetes Rev.* 15, 510–519 (2019). CAS PubMed Google Scholar
- Hoffmann, M. et al. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181, 271–280.e8 (2020). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Holman, N. et al. (2020). Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 8, 823–833 (2020). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Huang, C. et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Jose, R. J. & Manuel, A. (2020). COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir. Med.* 8, e46–e47 (2020). CAS PubMed Google Scholar
- Karampelias, V., Spanidis, Y. & Roussakou, E. (2020). Ethical Issues in Intensive Care Units during the COVID-19 Pandemic. *Indian J Crit Care Med.* 2020 Sep; 24(9): 855–856. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23543. PMID: PMC7584844. PMID: 33132572
- Kernan, W. N. et al. (2016). Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N. Engl. J. Med.* 374, 1321–1331 (2016). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Kim, J. H. et al. (2019). Relationship between natural killer cell activity and glucose control in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J. Diabetes Investig.* 10, 1223–1228 (2019). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Klatman, E. L., (2020) Besancon, S., Bahendeka, S., Mayige, M. & Ogle, G. D. COVID-19 and type 1 diabetes: challenges and actions. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 166, 108275 (2020). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Klok, F. A. et al. (2020). Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated

- analysis. *Thromb. Res.* 191, 148–150 (2020).CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Kuba, K. et al. (2005).A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* 11, 875–879 (2005).
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang, HJ.& Hsueh PR. (2019).Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;53(3):105924 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Li, A. C. et al.(2000) Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J. Clin. Invest.* 106, 523–531 (2000).CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Lim, S., Oh, T. J., Dawson, J. & Sattar, N. (2020).Diabetes drugs and stroke risk: intensive versus conventional glucose-lowering strategies, and implications of recent cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes. Metab.* 22, 6–15 (2020).
- Lim, S. Bae, H.J. KWON, H-S. & Nauck (2021).(COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology* volume 17, pages11–30 (2021). Ανάκτηση στις 30.11.2021 από: <https://www.nature.com/articles/s41574-020-00435-4>.
- Liu, H., Dear, A. E., Knudsen, L. B. & Simpson, R. W. (2009).A long-acting glucagon-like peptide-1 analogue attenuates induction of plasminogen activator inhibitor type-1 and vascular adhesion molecules. *J. Endocrinol.* 201, 59–66 (2009).CAS PubMed Google Scholar
- Liu, J. & Wang, L. N. (2017).Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in people with stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12, CD010693 (2017).PubMed Google Scholar,
- Marshall, C.J. Bosco, L. Adhikari, K.N. Connolly, B. Diaz, V.J. Dorman, T. Fowler, A.R. Meyfroidt, Nakagawa, S. Pelosi, P. Vincent, JL. Vollman, K. & Zimmerman, J. (2014). PMID: 27612678. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.07.015. Ανάκτηση στις 5.12.2021 από: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0883944116302404>
- McGurnaghan SJ, Weir A, Bishop J, et al. (2020) Public Health Scotland COVID-19 Health Protection Study Group; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group . Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people

- with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:82–93. CrossRefPubMed Google Scholar.
- Mercuro, N. J. et al. (2020). Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 5, 1036–1041 (2020). PubMed Google Scholar
- Mesa, A. et al. (2020). The impact of strict COVID-19 lockdown in Spain on glycemic profiles in patients with type 1 diabetes prone to hypoglycemia using standalone continuous glucose monitoring. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 167, 108354 (2020). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Moores, L. K. et al. (2020). Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 158, 1143–1163 (2020). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Mueck, W., Kubitzka, D. & Becka, M. (2013). Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 76, 455–466 (2013). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Myers, L. C., Parodi, S. M., Escobar, G. J. & Liu, V. X. (2020). Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an integrated health care system in California. *JAMA* 323, 2195–2198 (2020). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar .
- Nansen, A., Christensen, J. P., Marker, O. & Thomsen, A. R. (1997). Sensitization to lipopolysaccharide in mice with asymptomatic viral infection: role of T cell-dependent production of interferon-gamma. *J. Infect. Dis.* 176, 151–157 (1997). CAS PubMed Google Scholar
- Nauck, M. A., Meier, J. J., Cavender, M. A., Abd El Aziz, M. & Drucker, D. J. (2017). Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 136, 849–870 (2017).
- Nauck, M. A. & Meier, J. J. (2019). Management of endocrine disease: are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur. J. Endocrinol.* 181, R211–R234 (2019).

- Noyan-Ashraf, M. H. et al. (2013). A glucagon-like peptide-1 analog reverses the molecular pathology and cardiac dysfunction of a mouse model of obesity. *Circulation* 127, 74–85 (2013). CAS PubMed Google Scholar
- Novack, V. et al. (2009). The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Intensive Care Med.* 35, 1255–1260 (2009). CAS PubMed Google Scholar
- Olesen, K. K. W. et al. (2019). Diabetes mellitus is associated with increased risk of ischemic stroke in patients with and without coronary artery disease. *Stroke* 50, 3347–3354 (2019). PubMed Google Scholar
- Pedersen, S. F. & Ho, Y. C. (2020). SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest.* 130, 2202–2205 (2020).
- Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, (2020). Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):506–517. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2. DOI: [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Rabbone, I. et al. (2020). Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care* 43, 2870–2872 (2020). CAS PubMed Google Scholar
- Raj, V. S. et al. (2013). Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 495, 251–254 (2013). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Romacho, T. et al. (2020). DPP4 deletion in adipose tissue improves hepatic insulin sensitivity in diet-induced obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 318, E590–E599 (2020). CAS PubMed Google Scholar.
- Rosenbaum L. 2020; Facing COVID-19 in Italy—ethics, logistics, and therapeutics on the epidemic's front line. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1873–1875.
- Saand, R.A. Florew, M. Kewan, T. Alqaisi, S. Alwakeel, M. Gnffiths, L. Wang, X. Han, X. Burtin, R. Al-Jaghbeer, J.M. & Faden, F.A. (2021). Does inpatient hyperglycemia predict a worse outcome in COVID-19 intensive care unit patients? Affiliations expand PMID: 33216443. PMCID: PMC7753721. Ανάκτηση στις 10.12.2021 από: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33216443/>

- Satarker, S. et al.(2020). Hydroxychloroquine in COVID-19: potential mechanism of action against SARS-CoV-2. *Curr. Pharmacol. Rep.* 6, 203–211 (2020). CAS Google Scholar
- Sestan, M. et al. (2018).Virus-induced interferon- γ causes insulin resistance in skeletal muscle and derails glycemic control in obesity. *Immunity* 49, 164–177.e6 (2018). CAS PubMed Google Scholar
- Singh AK, & Singh R (2020). Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;167:108382.Google Scholar.
- Stagakis, I. et al. (2012).Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Res. Ther.* 14, R141 (2012). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Tang, N., Li, D., Wang, X. & Sun, Z. (2020).Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 18, 844–847 (2020). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.
- Tian, S. et al. (2020).Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 15, 700–704 (2020).CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Tom, B., de Vries, R., Saxena, P. R. & Danser, A. H. Bradykinin potentiation by angiotensin-(1-7) and ACE inhibitors correlates with ACE C- and N-domain blockade. *Hypertension* 38, 95–99 (2001).
- Vamvini, M., Lioutas, V. A. & Middelbeek, R. J. W. (2020).Characteristics and diabetes control in adults with type 1 diabetes admitted with COVID-19 infection. *Diabetes Care* 43, e120–e122 (2020). CAS PubMed Google Scholar
- Vangoitsenhoven, R. et al. (2020).No evidence of increased hospitalization rate for COVID-19 in community-dwelling patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 43, e118–e119 (2020). CAS PubMed Google Scholar
- Varga, Z. et al. (2020).Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395, 1417–1418 (2020). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar

- Verity, R. et al. (2019). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect. Dis.* 20, 669–677 (2020). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar CAS PubMed Google Scholar
- Wang, S. et al.(2020). 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* 63, 2102–2111 (2020).
- Wang, Y. et al. (2020).Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 395, 1569–1578 (2020). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar CAS PubMed Google Scholar
- Wargny, M. et al. (2020).Type 1 diabetes in people hospitalized for COVID-19: new insights from the CORONADO study. *Diabetes Care* 43, e174–e177 (2020). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Weinberger, D. M. et al. (2020).Estimation of excess deaths associated with the COVID-19 pandemic in the United States, March to May 2020. *JAMA Intern. Med.* 180, 1336–1344 (2020). CAS PubMed Google Scholar
- Wu, Z. & McGoogan, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 323, 1239–1242 (2020).CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Wu, L., Girgis, C. M. & Cheung,(2020). N. W. COVID-19 and diabetes: insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients. *Clin. Endocrinol.* 93, 390–393 (2020).
- Yang, J. K., Lin, S. S., Ji, X. J. & Guo, L. (2010).M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 47, 193–199 (2010). CAS PubMed Google Scholar
- Yki-Jarvinen, H. (2014).Thiazolidinediones. *N. Engl. J. Med.* 351, 1106–1118 (2004). PubMed Google Scholar.
- Zeng, Z. et al.(2020). Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. *Crit. Care* 24, 525 (2020). PubMed PubMed Central Google Scholar

- Zhao, Z. et al. (2014).Diabetes mellitus increases the incidence of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* 134, 79–83 (2014). PubMed Google Scholar
- Zhou, F. et al.(2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062 (2020). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- Zhong, J., Maiseyeu, A., Davis, S. N. & Rajagopalan, S. DPP4 in cardiometabolic disease: recent insights from the laboratory and clinical trials of DPP4 inhibition. *Circ. Res.* 116, 1491–1504 (2015). CAS PubMed PubMed Central Google Scholar