

## *Frequency of Stress Hyperglycemia and Its Effect on Disease Outcome in COVID-19 Patients Referred to the Imam Khomeini Medical Education Center in Sari*

Maryam Mosayyebi<sup>1</sup>

Zahra Kashi<sup>2</sup>

Adele Bahar<sup>2</sup>

Reza Ali Mohammadpour<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medical Student, Mazandaran University of Medical Sciences

<sup>2</sup> Professor, Department of Internal Medicine, Diabetes Research Center, Imam Khomeini Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Professor, Department of Biostatistics, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 10, 2023; Accepted December 24, 2023)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Stress hyperglycemia is a neuroendocrine physiological response to medical stress, hyperglycemic stress increases the risk of mortality and morbidity in ill patients. This study aimed to investigate the frequency of hyperglycemic stress and its related factors, as well as the relationship between hyperglycemia and the severity and clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19.

**Materials and methods:** This cross-sectional study was conducted in Imam Khomeini Hospital in Sari in 2019. The patients were diagnosed based on clinical symptoms, CBC, CRP, ESR tests, RT-PCR test, and CT scan of the lungs and were hospitalized in the Covid ward. Data analysis was performed using SPSS Software.

**Results:** 312 COVID-19 patients were investigated, and 22 (7.1%) suffered from hyperglycemic stress. Hyperglycemic stress patients had more mortality, hospitalization in ICU, respiratory ventilation, and length of hospital stay compared to the normoglycemic subjects, but only in terms of mortality, there was a statistically significant difference between the two groups ( $P=0.46$ )

**Conclusion:** Considering the effect of hyperglycemia on the outcome of the disease and the death rate in ill and hospitalized patients compared to patients with normal blood sugar, it shows the importance of timely diagnosis and proper control of blood sugar in these patients.

**Keywords:** stress hyperglycemia, COVID-19, hyperglycemia, disease severity, clinical outcome

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 33 (228): 57-67 (Persian).

**Corresponding Author:** Adele Bahar - Diabetes Research Center, Imam Khomeini Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: Doctor\_bahar2000@yahoo.com)

# فراوانی استرس هایپرگلیسمی و تاثیر آن بر پیامد بیماری در بیماران کووید ۱۹ مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره) ساری

مریم مسیبی<sup>۱</sup>  
زهرا کاشی<sup>۲</sup>  
عادل بهار<sup>۲</sup>  
رضاعلی محمدپور<sup>۳</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** استرس هایپرگلیسمی یک پاسخ فیزیولوژیک نورو اندوکراین در برابر استرس های پزشکی است و قند خون بالاتر از ۲۰۰ mg/dl در شرایط استرس زا مانند سپسیس، شوک، استروک، تروما، انفارکتوس میوکارد و سوختگی می باشد و ریسک مورتالیتی و موربیدیتی را در بیماران بد حال افزایش می دهد. لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی فراوانی استرس هایپرگلیسمی و عوامل مرتبط با آن و هم چنین ارتباط هایپرگلیسمی با شدت و پیامدهای بالینی بیماران بستری با کووید ۱۹ بود.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه مقطعی تمامی بیماران بالای ۱۸ سال بستری شده با تشخیص کووید ۱۹ در مرکز آموزشی درمانی امام خمینی ساری در سال ۱۳۹۹ وارد مطالعه شدند. تشخیص بیماری براساس علائم بالینی، نتایج مثبت در آزمایش های CBC، CRP، ESR و تست RT-PCR و سی تی اسکن ریه بود. داده های مطالعه با نرم افزار SPSS26 تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته ها:** در مجموع، ۳۱۲ نفر از بیماران مبتلا به کووید ۱۹ مورد بررسی قرار گرفتند، که ۲۲ نفر (۷/۱ درصد) دچار استرس هایپرگلیسمی شدند. بیماران استرس هایپرگلیسمی نسبت به افراد نرموگلیسمی میزان مرگ و میر، بستری در ICU، ونتیلاسیون تنفسی و مدت زمان بستری در بیمارستان بیشتری داشتند، اما فقط از نظر میزان مرگ و میر بین دو گروه تفاوت معنادار آماری وجود داشت (P=۰/۰۴۶).

**استنتاج:** با توجه به تاثیر هیپرگلیسمی در پیامد بیماری و میزان مرگ و میر در بیماران بد حال و بستری مبتلا به کووید ۱۹ نسبت به بیماران با قند خون نرمال، اهمیت تشخیص به موقع و کنترل مناسب قند خون در این بیماران مشخص می شود.

**واژه های کلیدی:** کووید ۱۹، هایپرگلیسمی، شدت بیماری، پیامد بالینی

## مقدمه

استرس هایپرگلیسمی یک پاسخ فیزیولوژیک نورو اندوکراین در برابر استرس های پزشکی است (۱). استرس هایپرگلیسمی قند خون بالاتر از ۲۰۰ mg/dl در شرایط استرس زا (۲،۱) مانند سپسیس،

E-mail: Doctor\_bahar2000@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** عادل بهار - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استاد، گروه داخلی، مرکز تحقیقات دیابت، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استاد، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۷/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۹/۳۰ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۱۰/۳

کووید ۱۹ شدند و ۱۴۴،۴۰۹ نفر جان خود را از دست دادند (۱۷). نرخ مورتالیتی کووید ۱۹ ۲/۳ درصد ذکر شده است (۱۸).

مطالعات نشان داده اند که نرخ بستری بیماران کووید ۱۹ بسیار متغیر و بین ۳ تا ۱۰۰ درصد می باشد (۱۹) و در میان افراد بستری، بیش از یک چهارم نیاز به پذیرش در بخش مراقبت های ویژه (ICU) داشتند، که حدود ۵ تا ۱۰ درصد از کل موارد مبتلا را شامل می شود (۲۰). با توجه به آمار بالای ابتلا به این بیماری و درصد قابل توجه بستری این بیماران در بیمارستان و بخش مراقبت های ویژه، ریسک فاکتورهای مستعد کننده بیماری به سمت مرگ و میر و پروگنوز بد، حائز اهمیت می باشد. در طول عفونت ناشی از کووید ۱۹، ویروس SARS-COV-2 از طریق گیرنده های ACE2 موجود در سلول های پانکراس این سلول ها را آلوده کرده و موجب اختلال عملکرد سلول های بتا و در نهایت کاهش تولید انسولین می شود، هم چنین در این بیماران سطح مدیاتورهای التهابی مثل IL-6 و TNF- $\alpha$  بالا رفته که سبب مقاومت به انسولین در بافت های محیطی می شود (۲۱). هایپر گلاسمی می تواند منجر به گلیکوزیله شدن غیر آنزیمی شود، گلیکوزیله شدن گیرنده های ACE2 ورود ویروس SARS-COV-2 را به داخل سلول های میزبان تسهیل می کند (۲۲). گلیکولیزیشن بیش از حد گیرنده ACE2 در هایپر گلاسمی کنترل نشده نه تنها احتمال ورود ویروس ها به سلول ها زیاد می کند، بلکه باعث آسیب ارگانی و افزایش شدت بیماری می شود (۲۳، ۲۴). هایپر گلاسمی نه تنها در افراد دیابتی بلکه در افرادی که دیابت ندارند منجر به افزایش مدت زمان بستری در بیمارستان، افزایش مرگ و میر و افزایش میزان استفاده از ونتیلاتور در بیماران کووید ۱۹ می شود (۲۵-۲۷) بیماران غیر دیابتی دچار هایپر گلاسمی نسبت به بیماران دیابتی دچار هایپر گلاسمی در بیماری کووید ۱۹ پروگنوز بدتری دارند (۲۸). در واقع هایپر گلاسمی یک فاکتور مستقل برای پیش بینی جهت پیشرفت اوضاع بالینی به

شوکه، استروک، تروما، انفارکتوس میوکارد و سوختگی می باشد که توسط افزایش مقاومت به انسولین و افزایش هورمون های کانترا رگولاتوری (شامل کورتیزول، گلو کاکگون، هورمون رشد، کاتکول آمین ها) منجر به هایپر گلاسمی می شوند (۳، ۱). در واقع در این شرایط افزایش تولید سایتوکاین های IL-1، IL-6 و TNF- $\alpha$  موجب مقاومت به انسولین در بافت هایی مانند عضلات اسکلتی، قلب، بافت چربی که دریافت گلوکز در آن ها وابسته به انسولین می باشد، می شوند (۴). این سایتوکاین ها هم چنین با تحریک محور هیپوفیز-هیپوتالاموس-آدرنال (HPA) و افزایش فعالیت سمپاتیک منجر به افزایش گلیکوزولیز و گلوکونئوز می شوند (۵-۷). استرس هایپر گلاسمی منجر به اختلال عملکرد اندوتلیال، افزایش استرس اکسیداتیو در نتیجه افزایش تولید رادیکال های آزاد و هم چنین القا و ضیعت ترومبوتیک در بیماران بدحال می شود (۸). هایپر گلاسمی در بیماران بستری می تواند نشان دهنده کنترل ضعیف دیابت یا نشانه یک پاسخ فیزیولوژیک گذرا یا ترکیبی از این دو باشد (۹). در واقع استرس هایپر گلاسمی به عنوان مارکری از شدت بیماری شناخته شده و در تعیین پروگنوز بیماری کمک کننده است (۱۰). استرس هایپر گلاسمی به عنوان یک نشانگر شدت و پروگنوز بیماری شناخته شده است (۱۱، ۱۲). پاندمی پنومونی ناشی از ویروس کرونا به نام SARS-COV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) از سال ۲۰۱۹ تاکنون وجود دارد و این ویروس دستگاه تنفسی تحتانی را مورد هدف قرار می دهد. سازمان بهداشت جهانی این بیماری را COVID-19 (coronavirus disease 2019) نامیده است (۱۳، ۱۴). برای درمان این بیماری داروهایی همانند رمدسیویر (۱۵) و واکسن های متعدد حاوی mRNA ( messenger ribonucleic acid) مانند مادونا تهیه شده است (۱۶). تا سپتامبر ۲۰۲۲ در سرتاسر جهان ۷۹۶،۴۱۰،۶۱۳ نفر مبتلا به کووید ۱۹ شدند، که از این میان ۶،۵۱۸،۷۴۹ نفر جان باختند. تا این مدت در ایران نیز ۷،۵۴۷،۷۰۶ نفر مبتلا به

سمت شرایط بدخیم مانند بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، نیاز به ونتیلاسیون، مرگ و میر در بیماران کووید ۱۹ که شرایط بالینی وخیمی ندارند و هم‌چنین یک فاکتور مستقل برای مرگ و میر در بیماران بدحال می‌باشد (۲۹) و ثابت شده است که اقدامات سریع جهت پایین آوردن قندخون به حد مطلوب منجر به بهبود پیامد بالینی می‌شود (۳۱،۳۰) لذا این مطالعه با هدف بررسی شیوع استرس هایپرگلیسمی و عوامل مرتبط با آن و بررسی ارتباط هایپرگلیسمی با پیامد و شدت بیماری در بیماران کووید ۱۹ بستری شده در مرکز آموزشی درمانی امام خمینی ساری انجام شده است.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی تمامی بیماران بالای ۱۸ سال بستری شده با تشخیص کووید ۱۹ در مرکز آموزشی درمانی امام خمینی ساری در سال ۱۳۹۹ وارد مطالعه شدند. تشخیص بیماری بر اساس علائم بالینی، نتایج مثبت در آزمایش‌های ESR، CRP، CBC و تست RT-PCR و سی‌تی‌اسکن ریه بود. بیماران با سابقه قبلی دیابت و نیز سابقه بیماری اندوکراین کنترل نشده مانند کوشینگ و آکرومگالی، بدخیمی، پیوند کلیه و مصرف داروهای موثر بر قندخون مانند کورتیکوسترئید، سیکلوسپورین و کلوزاپین قبل از بستری از مطالعه حذف شدند. با مرور پرونده‌های بیمارستانی این بیماران داده‌های دموگرافیک مانند سن، جنسیت، سطح تحصیلات و جنس و داده‌های بالینی شامل سابقه بیماری‌های قلبی، میزان قندخون و دیگر یافته‌های آزمایشگاهی (AST، Cr، BUN، CBC، ALT، ESR، CRP، PT و Bilirubin) در بدو بستری، درگیری ریوی، تعداد روزهای بستری، تهویه مکانیکی، بستری در بخش مراقبت ویژه و مرگ و میر گردآوری شد. وضعیت استرس هایپرگلیسمی به صورت قند تصادفی بدو ورود بیشتر مساوی ۲۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در بیماران غیر دیابتی تعریف شد (۲).

شدت کووید در بیماران بستری براساس تعریف WHO به سه دسته تقسیم می‌شود (۳۲):

- متوسط (Moderate):

۱- وجود علائم تنفسی با یا بدون تب بالای ۳۸ درجه سانتی‌گراد

۲-  $93 < \text{Spo}_2 < 90$  درصد

- شدید (Severe):

۱-  $\text{Respiratory rate} > 30$

۲-  $\text{SPO}_2 < 90$  درصد یا  $\text{Pao}_2/\text{fio}_2 \leq 300$  mm Hg

۳- افزایش درگیری ریه بیش از ۵۰ درصد از سی‌تی‌اسکن ریه

- بحرانی (Critical):

۱-  $\text{PO}_2 \leq 60$  درصد علی‌رغم اکسیژن درمانی غیرتهاجمی

۲- بروز نشانه‌های شوک سپتیک

۳- بروز نارسایی چند ارگانی

لازم به ذکر است که ریت تنفسی و دمای بدن زمان مراجعه مد نظر می‌باشد.

برای تحلیل ارتباط بین متغیر استرس هایپرگلیسمی با عوامل زمینه‌ای و هم‌چنین تحلیل ارتباط این متغیر با متغیرهای مرتبط با شدت و پیامد بیماری، از آزمون‌های آماری Mann-Whitney U، Independent T Test، Chi Square با سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  در نرم‌افزار SPSS26 استفاده شد.

## یافته‌ها

در مجموع ۳۱۲ نفر بیمار بستری مبتلا به کووید ۱۹ وارد مطالعه شدند، که از این میان ۲۲ نفر (۷/۱ درصد) استرس هایپرگلیسمی داشتند. نتایج توصیف و مقایسه توزیع فراوانی متغیرهای دموگرافیک بین دو گروه افراد نرموگلیسمیک و هایپرگلیسمیک در جدول شماره ۱ ارائه شده است. یافته‌ها نشان دادند که تفاوت آماری

درگیری ریوی (براساس یافته‌های سی تی اسکن ریه) مشابه بودند؛ البته در بیماران گروه استرس هایپر گلاسمی فراوانی موارد درگیری ریوی به میزان ۵۰-۲۰ درصد (۳۶ درصد) و هم‌چنین موارد درگیری ریوی به میزان (۷۵-۲۵) درصد (فراوانی ۲۷/۳ درصد) بیش‌تر از گروه نرمو گلاسمیک (۱۶/۲ درصد) بود. پیامد بالینی بیماران از نظر بستری در ICU، ونتیلاسیون تنفسی، استفاده از وازوپرسور و مرگ در بیماران با و بدون هایپر گلاسمی در جدول شماره ۳ نشان داده شد. یافته‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری از نظر بستری در ICU ( $P=0/159$ ) و نیاز به ونتیلاسیون تنفسی ( $P=0/102$ ) در گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت، ولی بیماران با استرس هایپر گلاسمی مرگ و میر بیش‌تری نسبت به گروه نرمو گلاسمی داشتند ( $P=0/046$ ).

جدول شماره ۳: وضعیت پیامد بالینی در بیماران کووید ۱۹ در بیماران با و بدون استرس هایپر گلاسمی

سطح معنی‌داری	مجموع تعداد(درصد)	استرس هایپر گلاسمی تعداد(درصد)	نرمو گلاسمی تعداد(درصد)	ICU بستری در	پیامد بالینی
۰/۱۵۹	(۲۰/۲)۶۳	(۳۱/۸)۷	(۱۹/۳)۵۶	۱۱	ونتیلاسیون تنفسی
۰/۱۰۲	(۱۱/۹)۳۷	(۲۲/۷)۵	(۱۱)۳۲	۳۲	استفاده از وازوپرسور
۰/۱۰۲	(۱۱/۹)۳۷	(۲۲/۷)۵	(۱۱)۳۲	۳۲	مرگ
۰/۰۴۶	(۱۰/۳)۳۲	(۲۲/۷)۵	(۹/۳)۲۷	۲۷	

دو گروه مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری از نظر شدت بیماری کووید ۱۹ نداشتند ( $P=0/19$ )؛ در گروه هایپر گلاسمیک تعداد و درصد فراوانی موارد متوسط، شدید و بحرانی به ترتیب ۱۲ نفر (۵۴/۶ درصد)، ۶ نفر (۲۷/۳ درصد) و ۴ نفر (۱۸/۲ درصد) و در گروه نرمو گلاسمیک به ترتیب ۲۰۶ نفر (۷۱ درصد)، ۳۵ نفر (۱۲/۱ درصد) و ۴۹ نفر (۱۶/۹ درصد) بود. هم‌چنین میانگین تعداد روزهای بستری در بیمارستان در دو گروه هایپر گلاسمیک (۹/۲۷ روز) و نرمو گلاسمیک (۸/۴۹ روز) مشابه بود ( $P=0/249$ ). در گروه هایپر گلاسمیک میانگین قندخون اولیه  $279/09$  mg/dl در حالی که در میان افراد نرمو گلاسمی، میانگین قند خون اولیه  $109/56$  mg/dl بود. تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر میانگین

معنی‌داری بین متغیرهای سن، جنس، تحصیلات و محل زندگی بین دو گروه با و بدون هایپر گلاسمی مشاهده نشد. دو گروه بیماران هایپر گلاسمیک (۶۱/۳۶ سال) و نرمو گلاسمیک (۵۴/۲۶ سال) میانگین سنی مشابهی ( $P=0/078$ ) داشتند. در بین دو گروه مورد مطالعه از نظر وضعیت تاهل ( $P=0/599$ ) و تحصیلات ( $P=0/867$ ) تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

جدول شماره ۱: مقایسه توزیع فراوانی متغیرهای دموگرافیک بین دو گروه افراد نرمو گلاسمیک و هایپر گلاسمیک

متغیر	استرس هایپر گلاسمی تعداد(درصد)	نرمو گلاسمی تعداد(درصد)	سطح معنی‌داری
مرد	(۵۰)۱۱	(۵۵/۹)۱۶۲	$P=0/594$
زن	(۵۰)۱۱	(۴۴/۱)۱۲۸	
مجرد	(۴/۵)۱	(۷/۶)۲۲	$P=0/599$
متاهل	(۹۵/۵)۲۱	(۹۲/۴)۲۶۸	
شهر	(۸۱/۸)۱۸	(۶۷/۵۸)۱۹۶	$P=0/16$
روستا	(۱۸/۲)۴	(۳۲/۴۱)۹۴	

یافته‌های جدول شماره ۲ نشان می‌دهد که در بیماران استرس هایپر گلاسمی فراوانی سابقه پرفشاری خون به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از بیماران نرمو گلاسمیک می‌باشد ( $P=0/047$ ). تفاوت معنی‌داری از نظر فراوانی سابقه بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری‌های مغزی عروقی، بیماری‌های ریوی و بیماری‌های کبدی و کلیوی بین دو گروه یافت نشد ( $P>0/05$ ).

جدول شماره ۲: بیماری زمینه‌ای در بیماران کووید ۱۹ با و بدون استرس هایپر گلاسمی

بیماری	گروه نرمو گلاسمی (n=290) تعداد(درصد)	گروه استرس هایپر گلاسمی (n=22) تعداد(درصد)	مجموع تعداد(درصد)	سطح معنی‌داری
فشارخون	(۲۵/۹)۷۵	(۴۵/۵)۱۰	(۲۷/۲)۸۵	۰/۰۴۷
یبلازی قلبی عروقی	(۱۳/۴)۳۹	(۱۳/۶)۳	(۱۳/۵)۴۲	۰/۹۸
بیماری ریوی	(۵/۵)۱۶	(۹/۱)۲	(۵/۸)۱۸	۰/۴۸۸
بیماری مغزی عروقی	(۳/۱)۹	(۴/۵)۱	(۳/۲)۱۰	۰/۷۱۱
بیماری کبدی	(۲/۱)۶	(۰)۰	(۱/۹)۶	۰/۴۹۶
بیماری کلیوی	(۶/۲)۱۸	(۱۳/۶)۳	(۶/۷)۲۱	۰/۱۸

تفاوت معنی‌دار آماری از نظر توزیع فراوانی علائم تنفسی سرفه، خلط، هموپتزی و تنگی نفس بین دو گروه بیماران کووید ۱۹ هایپر گلاسمیک و نرمو گلاسمیک وجود نداشت ( $P>0/05$ ). دو گروه از نظر فراوانی کلی

قندخون زمان پذیرش وجود داشت ( $P=0/000$ ). میانگین فشار خون سیستولی در افراد با و بدون استرس هایپر گلیسمی به ترتیب  $123/82$  و  $115/44$  mmhg بود ( $P=0/020$ ). ولی از نظر میانگین متغیرهای فشار خون دیاستولیک، تعداد ضربان قلب، تعداد ریت تنفس، درجه حرارت اولیه و درصد اکسیژن خون  $92/24$  درصد بین دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت ( $P$  for all  $> 0/05$ ). یافته‌های پاراکلینیک بررسی شده بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت ( $P$  for all  $> 0/05$ ) (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۴: یافته‌های پاراکلینیک بیماران کووید ۱۹ با و بدون استرس هایپر گلیسمی

یافته های پاراکلینیک	نرمو گلیسمی (انحراف معیار ± میانگین)	استرس هایپر گلیسمی (انحراف معیار ± میانگین)	سطح معنی داری
WBC	$8398/85 \pm 7994/74$	$8020/45 \pm 4459/46$	0/714
درصد لنفوسیت	$21/31 \pm 11/93$	$18/05 \pm 15/20$	0/228
درصد نوتروفیل	$71/20 \pm 12/91$	$73/72 \pm 18/14$	0/53
CRP	$39/51 \pm 37/17$	$44/31 \pm 30/01$	0/55
HB	$11/66 \pm 2/40$	$11/35 \pm 2/39$	0/56
PLT	$220/422 \pm 102989/42$	$230/818/18 \pm 121123/56$	0/653
PT	$13/24 \pm 1/96$	$13/18 \pm 2/23$	0/886
PIT	$35/32 \pm 6/78$	$35/59 \pm 9/21$	0/874
INR	$1/095 \pm 0/21$	$1/122 \pm 0/28$	0/58
ALT	$36/95 \pm 39/44$	$31/5 \pm 18/66$	0/521
AST	$49/36 \pm 59/95$	$42/18 \pm 16/81$	0/576
ALP	$244/47 \pm 174/87$	$252/81 \pm 150/70$	0/808
BILI T	$0/73 \pm 0/62$	$0/69 \pm 0/24$	0/732
BILI D	$0/24 \pm 0/09$	$0/27 \pm 0/15$	0/205
BUN	$26/00 \pm 12/15$	$27/31 \pm 9/46$	0/818
Cr	$1/16 \pm 0/55$	$0/19 \pm 0/43$	0/43

## بحث

در این مطالعه، فراوانی استرس هایپر گلیسمی در بیماران کووید ۱۹  $7/1$  درصد بوده است، در حالی که فراوانی هایپر گلیسمی در مطالعه Charoenngam و همکاران در ۴ درصد بیماران غیر دیابتی کووید ۱۹ رخ داده بود، حجم نمونه این مطالعه ۱۴۳۴ بود که ۹۷۶ نفر بیماران غیر دیابتی بودند (۳۳). در مطالعه ناطقی و همکاران شیوع هایپر گلیسمی در کل افراد مورد مطالعه  $13/7$  درصد بود که هایپر گلیسمی در  $22/2$  درصد افراد غیر دیابتی رخ داد؛ در این مطالعه هایپر گلیسمی به صورت  $BS \geq 140$  mg/dl در زمان پذیرش تعریف شد و حجم کل

افراد مورد مطالعه ۸۲۲ نفر بود و شامل افراد دیابتی و غیر دیابتی بوده است (۳۴). در مطالعه Mamtani و همکاران شیوع هایپر گلیسمی در بیماران غیر دیابتی  $20/6$  درصد بوده است، حجم نمونه در این مطالعه ۴۰۳ نفر بود، که از این میان ۲۴۸ نفر دیابتی بودند و هایپر گلیسمی به صورت  $BS \geq 180$  mg/dl در  $48-24$  ساعت اول پذیرش تعریف شد (۳۵). به دلیل تفاوت در تعریف هایپر گلیسمی، تفاوت درصد گزارش شده قابل توجه است. در مطالعه ما تفاوت معنی داری از نظر جنسیت در گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت ( $P=0/594$ ). که با مطالعه Charoenngam و همکاران از این نظر هم راستا و هم سو بوده است ( $P=0/672$ ) (۳۳).

در مطالعه Yang و همکاران مانند مطالعه ما حدود نیمی از بیماران که دچار هایپر گلیسمی ثانویه شدند (به این صورت افراد غیر دیابتی و  $FBS > 7$  mmol/l) مرد بودند (۱۱).

در مطالعه Charoenngam و همکاران نیز مانند مطالعه ما میانگین سن در افراد غیر دیابتی که دچار هایپر گلیسمی شدند (۵۷ سال) نسبت به افراد نرمو گلیسمی (۵۲ سال) بیش تر بود ولی از نظر آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه یافت نشد؛ در این مطالعه بر خلاف مطالعه ما افراد دیابتی هم مورد بررسی قرار گرفتند ( $P=0/055$ ) (۳۳).

در مطالعه حاضر افراد استرس هایپر گلیسمی نسبت به افراد نرمو گلیسمی فشارخون زمینه‌ای بیش تری داشتند و از نظر آماری بین دو گروه تفاوت معنی دار آماری وجود داشت ( $P=0/047$ ). شاید بتوان این تفاوت معنا دار را به این نسبت داد که افراد استرس هایپر گلیسمی مورد مطالعه ما میانگین سنی بیش تری نسبت به افراد نرمو گلیسمی داشتند و هم چنین در مطالعات نیز به افزایش شیوع فشار خون بالا در سنین بالاتر اشاره شده است (۳۶).

در مطالعه Zhang و همکاران که به بررسی ارتباط هایپر گلیسمی و فاکتورهای التهابی و شدت بیماری کووید ۱۹ پرداخته است، هایپر گلیسمی به عنوان یک

از ونتیلاتور (۲۲/۷ درصد در مقابل ۱۱ درصد) و میزان مرگ و میر (۲۲/۷ درصد در مقابل ۹/۳ درصد) و میانگین تعداد روزهای بستری در بیمارستان ( $8/05 \pm 3/61$ ) در مقابل ( $6/60 \pm 5/07$ ) بیش تری داشتند. اما فقط از نظر میزان مرگ و میر بین دو گروه تفاوت معنی دار آماری وجود داشت ( $P=0/046$ ).

در مطالعه Charoenngam و همکاران نیز بیماران استرس هایپر گلاسمی نسبت به گروه نرمو گلاسمی غیر دیابتی، تعداد روزهای بستری در بیمارستان ( $P=0/036$ ) و میزان مرگ و میر ( $P<0/001$ ) و میزان نیاز به intubation ( $P<0/001$ ) و میزان بستری در ( $P<0/001$ ) بیش تری داشتند (۳۳).

در مطالعه Mazori و همکاران نیز، بیماران بدحال کووید ۱۹ غیر دیابتی که دچار هایپر گلاسمی شدند نسبت به بیماران نرمو گلاسمی و دیابتی مرگ و میر و سطح بالاتری از مارکهای التهابی داشتند که با مطالعه ما از نظر ارتباط هایپر گلاسمی و مرگ و میر در بیماران کووید ۱۹ همراستا است (۴۰). هایپر گلاسمی بدو پذیرش در نتیجه هورمون های کاتر رگولاتوری و طوفان سایتوکائینی به وجود می آید که منجر به مقاومت انسولین و اثرات مخرب روی سیستم ایمنی می شود (۴۱). یک ارتباط دو جانبه میان هایپر گلاسمی و کووید ۱۹ وجود دارد، هایپر گلاسمی حاد منجر به افزایش فعالیت گیرنده ACE 2 می شود که در نهایت منجر به افزایش بیماری زایی SARS-COV2 virus می شود، گیرنده ACE 2 در میان سایر بافت ها در سلول های B پانکراس، سلول چربی و سلول ماهیچه ای اسکلتی بیان می شود (۴۱)، در نتیجه ویروس SARS-COV2 می تواند به اندام ها و سیستم هایی که در هموستاز گلوکز نقش دارند آسیب برساند و متعاقب آن منجر به هایپر گلاسمی و یا بدتر شدن دیابت و یا diabetic ketoacidosis در بیماران کووید ۱۹ شود (۴۲-۴۴). با توجه به اهمیت هایپر گلاسمی در مطالعات بحث شده و ارتباط آن با پیامدهای بد بالینی در بیماران کووید ۱۹ و با توجه به این که اصلاح

فاکتور پیش بینی کننده مستقل برای ایجاد بیماری کووید ۱۹ severe و critical شناخته شد ( $P=0/001$ ) به طوری که به ازای افزایش هر ۱ mmol/l در قندخون ریسک ایجاد بیماری critical به میزان ۱۵ درصد افزایش می یابد (۳۷)، اما در مطالعه ما بیماران استرس هایپر گلاسمی نسبت به گروه نرمو گلاسمی از بیماری severe (۲۷/۳ درصد در مقابل ۱۲/۱ درصد) و critical (۱۸/۲ درصد در مقابل ۱۶/۹ درصد) بیش تری برخوردار بودند اما از نظر آماری تفاوت معنی دار آماری از نظر شدت بیماری وجود نداشت ( $P=0/19$ ). در مطالعه ما تفاوت معنی دار آماری از نظر درصد درگیری ریوی بین گروه های مورد مطالعه یافت نشد، در حالی که در مطالعه Iacobellis و همکاران نشان داده شده است که صرف نظر از وجود یا عدم وجود دیابت، قندخون زمان بستری قوی ترین فاکتور پیش بینی کننده جهت یافته های رادیولوژیک بیماران کووید ۱۹ و پیشرفت به سمت acute respiratory distress syndrome در این بیماران می باشد؛ البته در این مطالعه برخلاف مطالعه حاضر بیماران دیابتی نیز بررسی شده است (۳۸). نتایج مطالعه Zhang و همکاران با مطالعه ما همسو و هم جهت بوده است و هیچ گونه تفاوت معنی دار آماری بین گروه های مورد مطالعه از نظر یافته های سی تی اسکن ریوی یافت نشد (۲۷). در مطالعه ما از نظر فشار خون سیستولی اولیه بین گروه های مورد مطالعه تفاوت معنی دار آماری وجود داشت ( $P=0/02$ ) و بیماران استرس هایپر گلاسمی فشار خون سیستولی اولیه بیشتری داشتند. بر اساس مطالعات آنزیم میلوپراکسیداز از طریق کاتالیز هیپو کلروس اسید و سایر گونه های واکنش پذیر، منجر به آسیب دیواره شریان و با کاهش فراهمی زیستی نیتریک اکسید منجر به افزایش فشارخون می شود، هایپر گلاسمی با ایجاد استرس اکسیداتیو منجر افزایش اثر میلوپراکسیداز می شود (۳۹). در بررسی پیامد بالینی در بیماران کووید ۱۹ در مطالعه حاضر، بیماران استرس هایپر گلاسمی نسبت به بیماران نرمو گلاسمی، بستری در ICU (۳۱/۸ درصد در مقابل ۱۹/۳ درصد) و استفاده

بیمارستان امام خمینی ساری در سال ۱۳۹۹، ۷/۱ درصد بوده است. پارامترهای بستری در ICU، ونتیلاسیون تنفسی، مرگ و میر، بیماری قلبی عروقی، بیماری فشار خون، بیماری ریوی، بیماری مغزی عروقی، بیماری کلیوی و میانگین سن، تعداد روزهای بستری در بیمارستان، فشارخون سیستولی و دیاستولی و تعداد ضربان قلب و ریت تنفسی اولیه و میانگین CRP در افراد استرس هایپرگلیسمی بیش تر از افراد نرموگلیسمی بود؛ ولی فقط از نظر میزان مرگ و میر و فشارخون زمینه‌ای و میانگین فشارخون سیستولی اولیه تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه مورد مطالعه وجود داشته است.

### سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان نامه دکتری، پزشکی عمومی خانم مریم مسیبی با کد اخلاق IR.MAZUMS.IMAMHOSPITAL.REC.1400.012 می‌باشد. بخشی از داده‌های این مقاله توسط مرکز تحقیقات دیابت بیمارستان امام خمینی ساری تهیه گردید که بدین وسیله از تمامی همکاران مرکز تحقیقات دیابت ساری تشکر و قدردانی می‌شود.

هایپرگلیسمی در بیماران کووید ۱۹ می‌تواند باعث کاهش سایتوکاین‌های التهابی و کاهش ظرفیت اتصال به گیرنده ACE 2 و متعاقب آن بهبود پیامدهای بالینی بیماران شود، دو استراتژی غربالگری هایپرگلیسمی در بیماران کووید ۱۹ و درمان آن باید تحت توجه ویژه در مدیریت این بیماران قرار گیرند (۴۵). در مطالعه Charoenngam و همکاران مانند مطالعه ما بیماران استرس هایپرگلیسمی نسبت به نرموگلیسمی میزان CRP بیش‌تری داشتند ولی برخلاف مطالعه ما از نظر آماری بین گروه‌های مورد مطالعه Charoenngam تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت ( $P < 0.001$ ) (۳۳). از نظر سایر یافته‌های آزمایشگاهی در مطالعه ما تفاوت محسوسی یافت نشد اما در مطالعه Zhang نشان داده شده است که بیماران استرس هایپرگلیسمی نسبت به گروه نرموگلیسمی و افراد دیابتی میزان WBC ( $P < 0.001$ ) و میزان نوتروفیل ( $P < 0.001$ ) و میزان لنفوبنی ( $P = 0.012$ ) و میزان CRP ( $P = 0.03$ ) و میزان AST ( $P = 0.031$ ) بیش‌تری داشتند، در این مطالعه نیز بر خلاف مطالعه ما افراد دیابتی مورد بررسی قرار گرفتند (۲۷). در مجموع مطالعه ما نشان داد که فراوانی استرس هایپرگلیسمی در بیماران کووید ۱۹ مراجعه کننده

### References

1. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004; 30(5): 748-756.
2. Xiu F, Stanojic M, Diao L, Jeschke MG. Stress hyperglycemia, insulin treatment, and innate immune cells. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 486403.
3. Rau C-S, Wu S-C, Chen Y-C, Chien P-C, Hsieh H-Y, Kuo P-J, et al. Higher mortality in trauma patients is associated with stress-induced hyperglycemia, but not diabetic hyperglycemia: A cross-sectional analysis based on a propensity-score matching approach. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14(10): 1161.
4. Akhtar S, Barash PG, Inzucchi SE. Scientific Principles and Clinical Implications of Perioperative Glucose Regulation and Control. *Anesth Analg* 2010; 110(2): 478-497.
5. Palermo NE, Gianchandani RY, McDonnell ME, Alexanian SM. Stress hyperglycemia during surgery and anesthesia: pathogenesis and clinical implications. *Curr Diab Rep* 2016; 16(3): 33.
6. Preiser J-C, Thooft A, Tironi RM. Stress Hyperglycemia. *The Stress Response of Critical Illness: Metabolic and Hormonal Aspects*; Springer; 2016. p. 89-94.
7. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia:



- an essential survival response! *Critical Care* 2013; 17(2): 305.
8. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3): 978-982.
  9. Roberts GW, Quinn SJ, Valentine N, Alhawassi T, O'Dea H, Stranks SN, et al. Relative hyperglycemia, a marker of critical illness: introducing the stress hyperglycemia ratio. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(12): 4490-4497.
  10. Plummer MP, Finnis ME, Phillips LK, Kar P, Bihari S, Biradar V, et al. Stress induced hyperglycemia and the subsequent risk of type 2 diabetes in survivors of critical illness. *PloS One* 2016; 11(11): e0165923.
  11. Yang Y, Kim T-H, Yoon K-H, Chung WS, Ahn Y, Jeong M-H, et al. The stress hyperglycemia ratio, an index of relative hyperglycemia, as a predictor of clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2017; 241: 57-63.
  12. Plummer MP, Bellomo R, Cousins CE, Annink CE, Sundararajan K, Reddi BA, et al. Dysglycaemia in the critically ill and the interaction of chronic and acute glycaemia with mortality. *Intensive Care Med* 2014; 40(7): 973-980.
  13. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg* 2020; 76: 71-76.
  14. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia—a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(4): 395-403.
  15. Remdesivir EUA Letter of Authorization-FDA. Available from: <https://www.fda.gov/media/137564/download>.
  16. Yang Y, Cai Z, Zhang J. Hyperglycemia at admission is a strong predictor of mortality and severe/critical complications in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2021; 41(2): BSR20203584.
  17. Who Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2022. Available from: <https://covid19.who.int/>
  18. Kenneth McIntosh M. COVID-19: Clinical features. 2022. Available from: <https://pro.uptodatefree.ir/show/128323>.
  19. Mirzaei F, Khodadadi I, Vafaei SA, Abbasi-Oshaghi E, Tayebinia H, Farahani F. Importance of hyperglycemia in COVID-19 intensive-care patients: Mechanism and treatment strategy. *Prim Care Diabetes* 2021; 15(3): 409-416.
  20. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA* 2020; 323(15): 1499-1500.
  21. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(4): 513-517.
  22. Caballero A, Ceriello A, Misra A, Aschner P, McDonnell M, Hassanein M, et al. COVID-19 in people living with diabetes: an international consensus. *J Diabetes Complications* 2020; 34(9): 107671.
  23. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J Med Virol* 2020; 92(7): 770-775.
  24. Fadini GP, Morieri ML, Boscari F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia

- predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 168: 108374.
25. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by Covid-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care* 2020; 43(7): 1408-1415.
  26. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14(4): 813-821.
  27. Zhang Y, Li H, Zhang J, Cao Y, Zhao X, Yu N, et al. The clinical characteristics and outcomes of diabetes mellitus and secondary hyperglycaemia patients with coronavirus disease 2019: a single-center, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(8): 1443-1454.
  28. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 167: 108382.
  29. Wu J, Huang J, Zhu G, Wang Q, Lv Q, Huang Y, et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8(1): e001476.
  30. Singh AK, Singh R. At-admission hyperglycemia is consistently associated with poor prognosis and early intervention can improve outcomes in patients with COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(6): 1641-1644.
  31. Bellido V, Pérez A. Inpatient hyperglycemia management and COVID-19. *Diabetes Ther* 2021; 12(1): 121-132.
  32. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. Geneva, WHO; 2020.
  33. Charoenngam N, Alexanian SM, Apovian CM, Holick MF. Association between hyperglycemia at hospital presentation and hospital outcomes in COVID-19 patients with and without type 2 diabetes: A retrospective cohort study of hospitalized inner-city COVID-19 patients. *Nutrients* 2021; 13(7): 2199.
  34. Nateghi S, Gomari MM, Foroughi A, Mansouri F, Shiva A, Nasrollahzadeh A, et al. Moderately hyperglycemia as an independent prognostic factor for the worse outcome of COVID-19. *Prim Care Diabetes* 2022; 16(3): 361-364.
  35. Mamtani M, Athavale AM, Abraham M, Vernik J, Amarah AR, Ruiz JP, et al. Association of hyperglycaemia with hospital mortality in nondiabetic COVID-19 patients: A cohort study. *Diabetes Metab* 2021; 47(3): 101254.
  36. Cohen L, Curhan GC, Forman JP. Influence of age on the association between lifestyle factors and risk of hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2012; 6(4): 284-290.
  37. Zhang W, Li C, Xu Y, He B, Hu M, Cao G, et al. Hyperglycemia and correlated high levels of inflammation have a positive relationship with the severity of coronavirus disease 2019. *Mediators Inflamm* 2021; 8812304.
  38. Iacobellis G, Penaherrera CA, Bermudez LE, Mizrachi EB. Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-Cov2 in patients with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 164: 108185.
  39. Van der Zwan LP, Scheffer PG, Dekker JM, Stehouwer CD, Heine RJ, Teerlink T. Hyperglycemia and oxidative stress strengthen

- the association between myeloperoxidase and blood pressure. *Hypertension* 2010; 55(6): 1366-1372.
40. Mazori AY, Bass IR, Chan L, Mathews KS, Altman DR, Saha A, et al. Hyperglycemia is Associated With Increased Mortality in Critically Ill Patients With COVID-19. *Endocr Pract* 2021; 27(2): 95-100.
41. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, Falcone M, Tiseo G, et al. Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID-19: the Pisa COVID-19 study. *Diabetes Care* 2020; 43(10): 2345-2348.
42. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020; 63(8): 1500-1515.
43. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes, Obes Metab* 2020; 22(10): 1935-1941.
44. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-onset diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(8): 789-790.
45. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, et al. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med* 2021; 53(1): 103-116.