

Гіпоглікемія у хворих на COVID-19: фактори ризику та профілактика ускладнень

О. А. Галушко  *A,B,D, О. В. Процюк  C,E,F, О. І. Погоріла  C,D

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – аналіз наявної наукової інформації та узагальнення основних результатів сучасних досліджень щодо причин і факторів ризику виникнення гіпоглікемії у хворих на COVID-19.

Матеріали та методи. Виконали пошук і аналіз повнотекстових статей у базах даних PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus. Пошук здійснили за ключовими термінами: COVID-19 і гіпоглікемія, hypoglycaemia in COVID-19 patients, лікування COVID-19 і гіпоглікемія – від початку пандемії в грудні 2019 року до 1 липня 2022 року.

Результати. Аналіз відомостей фахової літератури дав змогу визначити три групи факторів, що призводять до виникнення гіпоглікемії у хворих на COVID-19: особливості перебігу цукрового діабету (ЦД) у хворих на COVID-19 і вплив супутніх захворювань, побічні ефекти окремих груп препаратів, методів терапії та профілактики, недоліки в організації лікування і догляду за пацієнтами. Показано, що гіпоглікемія – чинник ризику серцево-судинної та загальної смертності пацієнтів із діабетом, може бути «пусковим механізмом» виникнення цитокинового шторму під час хвороби COVID-19 та негативно впливає на смертність, тривалість перебування в лікарні при COVID-19.

Висновки. Для запобігання гіпоглікемічним станам у хворих слід уникати різких змін виду та дози гіпоглікемічних препаратів, періодично контролювати рівень HbA1c, розширювати охоплення пацієнтів віртуальними консультаціями та програмами телемедицини. Під час визначення програми лікування та щеплення від COVID-19 у хворих на ЦД слід враховувати відомі та можливі гіпоглікемізуювальні ефекти лікарських препаратів і вакцин.

Ключові слова:

COVID-19, гіпоглікемія, лікування, вакцинація.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 1(136). С. 61-71

*E-mail: o.halushko@ukr.net

Hypoglycemia in patients with COVID-19: risk factors and prevention of complications

O. A. Halushko, O. V. Protsiuk, O. I. Pohorila

The aim of the work is to analyze the available scientific information and generalize the main results of modern research on the causes and risk factors of hypoglycemia in patients with COVID-19.

Materials and methods. A search and analysis of full-text articles was carried out in the PubMed, Web of Science, Google Scholar, and Scopus databases. The search was conducted using the key terms: COVID-19 and hypoglycemia, hypoglycemia in COVID-19 patients and treatment of COVID-19 and hypoglycemia from the beginning of the pandemic in December 2019 to July 1, 2022.

Results. The analysis of literary sources made it possible to identify three groups of factors that lead to the occurrence of hypoglycemia in patients with COVID-19: peculiarities of the diabetes course in patients with COVID-19 and the influence of concomitant diseases, side effects of certain groups of drugs and methods of therapy and prevention; shortcomings in the organization of treatment and patient care. Hypoglycemia has been shown to be a risk factor for cardiovascular and total mortality in patients with diabetes, may trigger the development of a cytokine storm during COVID-19 disease, and negatively impact mortality and length of hospital stay in COVID-19.

Conclusions. To prevent hypoglycemic states in patients, one should avoid sudden changes in the type and dose of hypoglycemic drugs, periodically monitor the HbA1c level, expand the reach of patients with virtual consultations and telemedicine programs. In the case of determining the program of treatment and vaccination against COVID-19 in patients with diabetes mellitus, the known and possible hypoglycemic effects of drugs and vaccines should be taken into account.

Key words:

COVID-19, hypoglycemia, treatment, vaccination.

Zaporozhye medical journal 2023; 25 (1), 61-71

На початку 20-х років XXI століття людство стало свідком безпрецедентної пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої SARS-CoV-2. COVID-19 впевнено й агресивно поширюється, зокрема в Україні на 19 липня 2022 року зафіксовано 5 014 929 випадків захворювання, з них 108 605 осіб померли (летальність – 2,2 %) [1]. З-поміж основних факторів ризику виникнення та тяжкого перебігу COVID-19 називають похилий вік, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет (ЦД), хронічні обструктивні захворювання легень, серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання [2]. Так, ризик летального результату від COVID-19 може бути на 50 % вищим у пацієнтів із супутнім ЦД, ніж у хворих без діабету. У цих пацієнтів визначили суттєві коливання рівня глюкози в крові, ймовірно, через нерегулярне

харчування, зменшення фізичних навантажень, підвищену секрецію глюкокортикоїдів і використання глюкокортикоїдів [3]. Істотні коливання рівня глюкози в крові часто призводять до гіпоглікемії.

Згідно з дефініцією Американської діабетичної асоціації (ADA), гіпоглікемія може бути визначена як будь-яка аномально низька концентрація глюкози в плазмі, що може завдати суб'єктивної потенційної шкоди. Зазвичай межею такої глікемії є рівень 70 мг% (3,89 ммоль/л) [4].

Гіпоглікемія – основний лімітуючий фактор в управлінні глікемією при цукровому діабеті 1 і 2 типів. Рекомендації ADA щодо класифікації гіпоглікемії наведено в таблиці 1.

Гіпоглікемію 1 рівня діагностують, коли показник глюкози в крові становить <70 мг/дл (3,9 ммоль/л), але

Таблиця 1. Класифікація гіпоглікемії (ADA-2022)

	Глікемічні критерії / опис
Рівень 1	Глюкоза <70 мг/дл (3,9 ммоль/л) і ≥54 мг/дл (3,0 ммоль/л)
Рівень 2	Глюкоза <54 мг/дл (3,0 ммоль/л)
Рівень 3	Тяжка подія, що характеризується зміною психічного та/або фізичного стану, потребує допомоги для лікування гіпоглікемії

≥54 мг/дл (3,0 ммоль/л). Концентрацію глюкози в крові 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) встановили як порогову для нейроендокринної реакції на зниження рівня глюкози в людей без діабету. Оскільки в багатьох хворих на цукровий діабет виявляють порушення контррегуляторних реакцій на гіпоглікемію, та/або вони не відчують ознак гіпоглікемії, вимірний рівень глюкози <70 мг/дл (3,9 ммоль/л) вважають клінічно важливим (незалежно від тяжкості гострих гіпоглікемічних симптомів). Гіпоглікемія 2 рівня (визначена як концентрація глюкози в крові <54 мг/дл (3,0 ммоль/л)) – межа, коли починають виникати нейроглікопенічні симптоми, потребує вжиття негайних заходів для усунення гіпоглікемічної події. Якщо в пацієнта виявлено гіпоглікемію 2 рівня без адренергічних або нейроглікопенічних симптомів, імовірно, він не усвідомлює гіпоглікемію. Цей клінічний сценарій спричиняє необхідність дослідження та перегляду лікувального режиму. Гіпоглікемію 3 рівня визначають як тяжку подію, що характеризується зміною психічного та/або фізичного функціонування, яке потребує допомоги іншої людини для відновлення [5].

Гіпоглікемія є фактором, що обмежує можливості лікування при цукровому діабеті, і до цього треба уважно й критично ставитися, аби уникнути ускладнень. Локдаун через пандемію COVID-19 ще більше ускладнив проблему гіпоглікемії через обмеження доступу до їжі, амбулаторій, медичних послуг і ліків [6].

Тому вважаємо актуальним завдання підсумувати наявні відомості фахової літератури щодо гіпоглікемії у хворих на COVID-19, дати практичні рекомендації щодо запобігання виникненню цього стану на догоспітальному та госпітальному етапах.

Мета роботи

Аналіз наявної наукової інформації та узагальнення основних результатів сучасних досліджень щодо причин і факторів ризику виникнення гіпоглікемії у хворих на COVID-19.

Матеріали і методи дослідження

Виконали пошук та аналіз повнотекстових статей у базах даних PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus. Пошук здійснили за ключовими термінами: COVID-19 і гіпоглікемія, hypoglycaemia in COVID-19 patients, ліки проти COVID-19 і гіпоглікемія – від початку пандемії у грудні 2019 року до 1 липня 2022 року.

Результати

Шляхом пошуку загалом знайшли 176 публікацій. Аналіз відомостей фахової літератури дав змогу визначити три групи факторів, що, на нашу думку, призводять до виникнення гіпоглікемії у хворих на COVID-19:

- особливості перебігу ЦД у хворих на COVID-19 і вплив супутніх захворювань;
- вплив окремих груп препаратів, методів терапії та профілактики, що застосовують у хворих на COVID-19;
- недоліки в організації лікування та догляду за пацієнтами.

Особливості перебігу ЦД у хворих на COVID-19 і вплив супутніх захворювань.

Відомо, що цукровий діабет асоціюється з численними структурними змінами легень, зокрема з посиленою проникністю судинної оболонки та колапсом альвеолярного епітелію [7]. Так, у дослідженні M. E. Morra et al. було показано, що підвищений рівень глюкози в крові може безпосередньо збільшувати концентрацію глюкози в секретах слизової оболонки дихальних шляхів [8]. In vitro внаслідок впливу підвищених концентрацій глюкози на епітеліальні клітини легень значно посилюються проникнення вірусу та його реплікація. Тому можна припустити, що гіперглікемія може посилити реплікацію вірусу in vivo. Крім того, суттєво ускладнюють перебіг коронавірусної хвороби порушення функції підшлункової залози, що діагностують на фоні інфекції. Вважають, що коронавірус SARS-CoV-2 призводить до тимчасових порушень функції клітин острівців підшлункової залози [9]. Встановлено, що коронавіруси прикріплюються до клітин-господарів за допомогою дипептидилпептидази-4 (DPP-4), яка фізіологічно бере участь у модуляції дії інсуліну, і як фермент відіграє головну роль у метаболізмі глюкози, відповідає за деградацію інкретинів, як-от глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) [10]. У дослідженні D. J. Drucker повідомлено про травму підшлункової залози, що характеризувалася підвищенням рівня плазмової амілази та ліпази у 17 % пацієнтів із COVID-19 [11].

Інша причина, що ускладнює перебіг коронавірусної хвороби, – особливості вегетативної іннервації у хворих на ЦД. Тяжкість COVID-19 при діабеті може бути прихована більш м'якими проявами вірусної інфекції, оскільки пацієнти з ЦД менше відчують лихоманку, озноб, скутість грудної клітки та задишку [12]. Цей феномен нагадує «мовчазні» симптоми, що реєструють при ЦД.

Так, гіпоглікемія зазвичай включає різноманітні неврологічні симптоми, що є наслідком нейроглікопенії. Проте іноді вона перебігає безсимптомно. Відомо, що глюкоза – основний субстрат, який використовується мозком, і дефіцит глюкози запускає складну нейроендокринну реакцію – підвищується секреція кортизолу, глюкагону та адреналіну. Секреція адреналіну, своєю чергою, пов'язана зі збільшенням концентрації лактату, який є можливим субстратом для нейронів у ситуації «енергетичної кризи». Мозок може споживати лактат для забезпечення потреби в енергії [13]. Лактат бере на себе енергозабезпечення мозку в разі нестачі глюкози, «втручаючись» у метаболічний зв'язок між астроцитами та нейронами. Вважають, що лактат допомагає підтримувати синаптичну передачу, особливо в періоди інтенсивної активності [14]. Ці механізми дають змогу пояснити, чому при тяжкій гіпоглікемії на фоні гіпоксії тканин (що характерна для тяжкого перебігу COVID-19) пацієнти можуть зберігати свідомість і навіть зовсім не відчувати симптомів гіпоглікемії – так звана «щаслива» гіпоглікемія [14]. З іншого боку, хворі, котрі не відчують симптомів гіпоглікемії, не отримують вчасної медичної

Таблиця 2. Виникнення гіпоглікемії в разі застосування засобів лікування та профілактики COVID-19 (за R. Parise et al. [23] з доповненнями)

Клас препарату	Назва препарату	Механізм дії	Особливості змін глікемії
Глюкокортикостероїди (ГКС)	Дексаметазон	Пригнічує численні запальні цитокіни, що призводить до зменшення набряку, відкладення фібрину, капілярного витоку та міграції запальних клітин, а отже пригнічення запалення. Блокує цитокиновий шторм	Характерна і гіпер-, і гіпоглікемія. Після скасування ГКС часто діагностують гіпоглікемію.
Противірусні засоби	Камостату месилат	Інгібітор протеази блокує дозрівання вірусу та його потрапляння в клітину	Гіпоглікемія
Протипаразитарний	Івермектин	Запобігає імпорту хазяїном ядерних транспортних білків альфа/бета-1, частини внутрішньоклітинних транспортних процесів, що віруси захоплюють для посилення інфекції шляхом пригнічення противірусної відповіді хазяїна. Може запобігати прикріпленню COVID-19 до клітинної мембрани людини	Можлива гіпоглікемія
Протинфекційні засоби	Гідроксихлорохін, хлорохін	Має протизапальну та імуномодульовальну дію. Підвищує ендосомальний рН клітини-господаря та запобігає потраплянню вірусу	Гіпоглікемія
Макролідний антибіотик	Азитроміцин	Пригнічує синтез поліпептидів і білків, спрямованих на інформаційну РНК. Цю активність здійснює шляхом зв'язування з 50 S рибосомальною субодиноцею	Гіпоглікемія виникає у поєднанні з гідроксихлорохіном
Антицитокинові біологічні препарати	Тоцилізумаб	Інгібітор інтерлейкіну-6 (IL-6). Блокує цитокиновий шторм	Можлива гіпоглікемія
	Анакінра	Посередництво цитокинової відповіді через інгібування інтерлейкіну-1 (IL-1)	
	Баріцитиніб	Інгібітор янус-кінази; може бути посередником у запальній реакції	
Щеплення	Covishield, мРНК-вакцини (Pfizer-BioNTech, Moderna)	Розроблено для підвищення імунітету до інфекції COVID-19, що дає змогу запобігти захворюванню	У всіх вакцин можлива гіперглікемія після введення першої дози. Для м-РНК-вакцин можлива також гіпоглікемія.

допомоги, енергетичний дисбаланс поглиблюється, виникають ускладнення.

Важливе значення для перебігу COVID-19 мають хронічні ускладнення ЦД, що наявні у хворого. Так, діабетична хвороба нирок (ДХН) – значущий фактор ризику виникнення гіпоглікемії. Чинниками, які зумовлюють ризик гіпоглікемії при ДХН, є знижений нирковий кліренс інсуліну, зниження розпаду інсуліну в периферичних тканинах, зниження ниркового глюконеогенезу та порушення ниркової екскреції протидіабетичних засобів, що зазвичай призначають. Поєднання цих факторів може спричиняти підвищення ризику гіпоглікемії в пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю [15]. Так, у дослідженні K. Shah et al. показано: серед хворих із симптоматичною гіпоглікемією майже третина пацієнтів (32,88 %) мала діабетичну хворобу нирок [6].

Термінальна стадія ниркової недостатності (End stage renal disease – ESRD) пов'язана з високим рівнем смертності серед пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19. Майже третина пацієнтів на гемодіалізі та п'ята частина групи хворих після трансплантації нирки мали випадки гіпоглікемії під час госпіталізації через COVID-19 [16].

Важливе значення має також наявність діабетичної мікро- та макроангіопатії, супутня гіпертонічна хвороба. Пацієнти з артеріальною гіпертензією, мікро-, макросудинними ускладненнями діабету та супутніми ускладненнями мали більшу схильність до ризику гіпоглікемії (46,58 %, 33,56 % і 23,29 % відповідно), ніж хворі, у яких такі ускладнення не виявляли [6].

Гіпоглікемію діагностують також при інших коморбідних захворюваннях. Описано випадки глибокої рецидивної гіпоглікемії у хворих на серцеву недостатність і гостру печінкову недостатність внаслідок інфекції дихальних шляхів через COVID-19 [17].

Ще один феномен, який спостерігають під час вірусної інфекції у хворих на ЦД, – взаємообтяжливий вплив захворювань. Так, ЦД є фактором ризику, що впливає на прогресування та прогноз COVID-19. У дослідженні W. Guo et al. встановлено, що хворі на COVID-19, які не мали інших супутніх захворювань, крім діабету, мали високий ризик виникнення тяжкої пневмонії, вивільнення пов'язаних із травмами тканин ферментів, надмірних не-

контрольованих реакцій на запалення та гіперкоагуляційного стану, що спричинений порушенням регуляції обміну глюкози [18]. Крім того, рівень сироваткових біомаркерів запалення: IL-6, С-реактивного білка, сироваткового феритину, протромбінового індексу, D-димера – значущо вищі ($p < 0,01$) у хворих на діабет порівняно з пацієнтами без нього. Це свідчить про виникнення більшого комплексу запальних реакцій у пацієнтів із діабетом, що з часом призводить до швидкого погіршення перебігу COVID-19 [18]. Порушення вродженого імунітету, прозапальне цитокинове середовище, знижена експресія ACE2 та використання антагоністів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів із цукровим діабетом спричиняють поганий прогноз при COVID-19 [19].

COVID-19 також може погіршити перебіг ЦД. За висновками E. Maddaloni, R. Buzzetti, зв'язок між COVID-19 і діабетом може бути двоспрямованим, оскільки SARS-CoV-2 потенційно може погіршити перебіг наявного діабету або навіть схильність до діабету в осіб, у котрих ЦД не діагностовано [12].

Перебіг COVID-19 може характеризуватися диспетичними симптомами, як-от блюванням та діареєю, що поглиблюють зневоднення [20]. COVID-19 використовує рецептор ангіотензинперетворювального ферменту типу 2 (АПФ-2) як «шлюз» для вторгнення в клітини-мішені людини [11]. Цей фермент експресується різними тканинами та типами клітин, включаючи легені, а також ендокринної частини підшлункової залози [11]. Пряме пошкодження β -клітин, резистентність до інсуліну, спричинена цитокінами, гіпокаліємія та препарати, що використовують для лікування COVID-19, можуть зумовлювати погіршення контролю рівня глюкози в пацієнтів із цукровим діабетом. Така складна взаємодія між COVID-19 і ЦД створює «порочне коло», у якому COVID-19 призводить до погіршення дисглікемії, а цукровий діабет, своєю чергою, посилює тяжкість перебігу COVID-19 [19].

Вплив окремих препаратів і методів терапії та профілактики, що застосовують у хворих на COVID-19. Можливість виникнення гіпоглікемії на фоні фармакотерапії та використання біологічних препаратів при COVID-19 узагальнена у таблиці 2.

Глюкокортикостероїди. Нещодавні клінічні випробування підтвердили, що кортикостероїд дексаметазон – ефективний засіб для лікування пацієнтів із COVID-19, яким потрібна штучна вентиляція легень. Втім, відомо, що ГКС впливають на вуглеводний обмін і порушують глікемічний контроль. Так, у дослідженні D. J. Douin et al. показано: приймання ≥ 320 мг еквівалента метилпреднізолону асоціювалося з 4 додатковими днями з рівнями глюкози або < 80 мг/дл або > 180 мг/дл (OR = 4,00, 95 % CI = 2,15–5,85, $p < 0,001$). Отже, застосування ГКС у хворих на COVID-19 пов'язане з вищою частотою і гіперглікемії, і гіпоглікемії [21]. Слід зважати на те, що після скасування ГКС у хворих часто виникають гостра надниркова недостатність і гіпоглікемія [22].

Противірусні препарати. Дослідження інгібітора вірусної протеази мезилату камостата показали зниження рівнів глікемії, і це може бути потенційним альтернативним варіантом противірусного лікування для пацієнтів із ЦД. Однак клінічних доказів застосування при COVID-19 нині немає [23]. Введення інших противірусних препаратів (лопінавір / ритонавір, ремдесивір, дарунавір / кобіцистат) під час COVID-19 супроводжується нечастою помірною гіперглікемією [23].

Антицитокинові біологічні препарати, що призначають під час лікування тяжкого COVID-19, – тоцилізумаб, анакінра та барицитиніб. Виявили, що кожна з цих терапій знижує рівень глікемії в пацієнтів із цукровим діабетом або без нього [19].

Хлорохін – препарат, що одержали з кори хінного дерева, тривалий час його використовували для лікування різних захворювань, включаючи малярію; випадково доведено, що він знижує гіперглікемію [24]. Нині відомо, що хлорохін має імуномодулювальну та гіпоглікемічну дію [25], а також спричиняє зміни в метаболізмі інсуліну через передачу сигналів клітинних рецепторів і пострецепторний кліренс [26]. У тварин, хворих на діабет, показано: хлорохін підвищує рівень інсуліну в сироватці крові навіть без лікування екзогенним інсуліном [24].

Гідроксихлорохін (HCQ) – протималярійний препарат, що привернув увагу світових ЗМІ у лікуванні пацієнтів із коронавірусною хворобою 2019 (COVID-19). Цей препарат використовували, ґрунтуючись на його протимікробних, противірусних властивостях та незважаючи на відсутність певних доказів клінічної ефективності [27].

Гіпоглікемію і подовження інтервалу QT вважають відомими і частими побічними ефектами від застосування HCQ [23,28]. Так, HCQ асоціювався з підвищеним ризиком гіпоглікемії (OR 10,9, 95 % CI 1,72–69,49, $p = 0,011$) і діареї (OR 2,8, 95 % CI 1,4–5,5, $p = 0,003$) [27]. Про гіпоглікемію повідомили 33,56 % пацієнтів, які профілактично отримували 400 мг гідроксихлорохін разом із звичайними антигіперглікемічними засобами без корекції їхньої дози [6].

Гіпоглікемію виявляють як побічний ефект HCQ, що використовують при інфекції COVID-19, навіть у пацієнтів без хронічних захворювань і ЦД [29].

Згідно з наявними доказами, результати лікування хлорохіном і HCQ суперечливі і з погляду ефективності, й в аспекті безпеки (передусім серцево-судинної). Призначення цих препаратів протипоказане пацієнтам з аритміями, відомою гіперчутливістю, а також хворим, які приймають аміодарон. Низька вартість, тривала іс-

торія застосування та доступність – позитивні фактори щодо призначення цих препаратів під час COVID-19 [30], однак відомості фахової літератури ще неоднозначні, здійснюють нові дослідження.

Азитроміцин характеризується імуномодулювальною та противірусною діями. Кілька клінічних випробувань показали суперечливі результати щодо його ефективності. Так, G. Mangkuliguna et al. показали, що азитроміцин не призвів до значущого клінічного покращення в пацієнтів із COVID-19, хоча вони його добре переносили, він був безпечним для використання. Виявили, що лікування азитроміцином істотно не підвищувало ризик виникнення гіпоглікемії (OR, 0,73; 95 % CI, 0,38–1,40) [31].

Гіпоглікемія – найпоширеніший побічний ефект від лікування **комбінацією гідрохлорохіну та азитроміцину**, її виявили в 69 (42,86 %) із 161 пацієнта [32]. У когорті з 21 пацієнта з COVID-19, які перебували на гемодіалізі та отримували лікування HCQ та азитроміцином, у 5 (23,8 %) хворих зареєстрували гіпоглікемію [33].

Протидіабетичні препарати. Майже всі антигіперглікемічні засоби можуть погіршити перебіг COVID-19, незважаючи на їхній клас. Застосування антигіперглікемічного препарату може спричинити побічні ефекти, включаючи епізоди гіпоглікемії, діарею, лактоацидоз, підвищений ризик серцево-судинних і печінкових небезпек. Ці небажані ефекти, пов'язані з антигіперглікемічними препаратами, становлять загрозу виникнення тяжких ускладнень COVID-19 [34].

У дослідженні K. Shah et al. обстежено 146 пацієнтів із ЦД 2 типу (ЦД-2), які звернулися до відділення невідкладної допомоги під час карантину із симптомами гіпоглікемії. Виявилось, що найчастіше гіпоглікемію діагностували на фоні застосування комбінації метформіну та сульфонілсечовини (65,75 %), потім – інсуліну (33,56 %) [6].

Хороші результати отримали в разі призначення **комбінації лінагліптину та інсуліну**. Так, у дослідженні R. Guardado-Mendoza et al. підтверджено: комбінація лінагліптину та інсуліну в госпіталізованих пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 і гіперглікемією знизила відносний ризик допоміжної штучної вентиляції легень на 74 %, покращила рівень глюкози до і після їди з нижчою потребою в інсуліні та без підвищеного ризику гіпоглікемії [35].

COVID-19 може обмежити вибір доступних антигіперглікемічних засобів, що може додатково підвищувати ризик виникнення тяжких ускладнень діабету і власне COVID-19 [34].

Вакцинація. Механізми, що пов'язують вакцини проти COVID-19 і зміни гомеостазу глюкози, остаточно не встановлено. Як правило, противірусні вакцини можуть викликати нестабільний рівень глюкози в крові як реакцію не лише на вірус, але й на допоміжні речовини. Вакцини можуть активувати імунну систему та запалення, і це може погіршити чутливість до інсуліну та підвищити рівень глюкози в крові [36].

У дослідженні G. di Mauro et al. повідомлено про 4275 подій із порушенням метаболізму глюкози після введення вакцин. Найчастіше зареєстровані події належать до групи високого рівня глюкози ($n = 2012$; 47,06 %), потім – гіпоглікемії ($n = 954$; 22,32 %). Covishield, Pfizer-

BioNTech і Moderna пов'язували з гіперглікемією після введення першої дози [23]. Крім того, мРНК-вакцини проти COVID-19 асоціювалися з підвищеною частотою повідомлень про зміни гомеостазу глюкози порівняно з вірусними векторними вакцинами. Так, частота повідомлень про гіпоглікемію після застосування мРНК-вакцин значущо вища (OR 1,62; 95 % CI 1,41–1,86) порівняно з щепленнями вакцинами на основі вірусних векторів [37].

Побічні ефекти, пов'язані з вакцинацією, значно відрізняються залежно від віку та статі, і тяжчі наслідки спостерігали в жінок і молодих людей [38]. У дослідженні М. Е. Trostle et al. проаналізовано досвід роботи з жінками, які отримали мРНК-вакцину проти COVID-19 під час вагітності. Визначили, що у більшості жінок у цій серії були неуспаднені вагітності та пологи в термін; мертворождалих не було. Втім, у новонароджених дітей часто діагностували гіпоглікемію. Зокрема, з-поміж госпіталізацій новонароджених у відділення інтенсивної терапії 61,5 % спричинені гіпоглікемією або обстеженням для виявлення сепсису [39]. Зазначимо, що жінки мали сильнішу імунну відповідь проти патогенів і вакцин, але також більшу сприйнятливість до аутоімунних захворювань [38].

Нині невідомим залишається вплив на рівень глікемії методів лікування із застосуванням плазми реконвалесцентів, моноклональних антитіл, а також щеплення іншими вакцинами, як-от Johnson & Johnson [23].

Недоліки в організації лікування та догляду за пацієнтами. В лікуванні хворих на COVID-19 при супутньому ЦД часто виявляють організаційні недоліки. Відомо, що більшість пацієнтів із діабетом скасовують звичайні візити до ендокринолога. У багатьох хворих виникає надмірний стрес, пов'язаний із соціальною ізоляцією та недостатністю фізичних навантажень, і це спричиняє погіршення глікемічного контролю та підвищує ризик COVID-19 у цієї вразливої категорії пацієнтів [40].

В Індонезії здійснили дослідження за участю 1124 хворих на ЦД віком понад 18 років, проаналізували кореляцію між труднощами лікування діабету та пов'язаними з ним ускладненнями під час пандемії COVID-19. Встановили, що труднощі з лікуванням відчували 69,8 % пацієнтів: відвідування, консультації щодо діабету (30,1 %), доступ до ліків (12,4 %), перевірка рівня глюкози в крові (9,5 %), контроль дієти (23,8 %), виконання регулярних фізичних вправ (36,5 %). Ускладнення, пов'язані з діабетом, виникли у 24,6 % суб'єктів. Ті, хто мав труднощі з лікуванням діабету під час пандемії COVID-19, схильні до ускладнень діабету в 1,4 раза більше (OR: 1,41, 95 % CI: 1,09–1,83), ніж ті, хто не мав [41].

Серед 667 американців віком 18–90 років із ЦД 1 типу (ЦД-1 – 18 %) та ЦД-2 (82 %) 19 % і 17 % опитаних відповідно за типами діабету повідомили про проблеми з доступом до лікування та тест-смужок. Понад чверть повідомили про проблеми з отриманням цукрознижувальних препаратів в аптеці, а більше ніж третина опитаних повідомили про проблеми з консультаціями постачальників послуг з діабету. Пандемія призвела до недотримання терапевтичного режиму (14 %), нормування ліків (17 %) та зниження моніторингу (16 %). Багатьом учасникам було складно відстежувати та контролювати гіпоглікемію (12–15 %), їм бракувало

соціальної підтримки, щоб допомогти впоратися з ризиком (19 %). Майже половина опитаних повідомили про зниження фізичної активності [42]. У цій категорії хворих частота тяжкої та нетяжкої гіпоглікемії становила 0,68 (95 % CI 0,50–0,96) і 2,75 (95 % CI 2,4–3,1) події на людину на місяць відповідно [42].

У хворих на COVID-19 мусульман дотримання суворого посту під час Рамадану призвело до суттєвого збільшення кількості випадків гіпоглікемії. Так, гіпоглікемія (60,7 %), а також гіперглікемія (44,8 %) – основні ускладнення посту під час Рамадану незалежно від віку пацієнтів [43].

Вплив карантину. 288 (28,5 %) пацієнтів із 1010 обстежених хворих на COVID-19 повідомили про тяжку гіпоглікемію під час карантину [44]. Схожі дані отримали в іншому дослідженні, що передбачало веб-опитування серед молодих людей із ЦД-1 (віком 18–30 років) у північній, центральній, південній і західній зонах Індії. Автори встановили, що 72 (34 %) із 212 пацієнтів пережили один або більше епізодів гіпоглікемії під час карантину [45]. Дещо нижчі цифри оприлюднили A. Verma et al.: із 52 пацієнтів 36,5 % мали гіперглікемічні симптоми, 15,3 % – епізоди гіпоглікемії. Автори вважають, що глікемічний контроль пацієнтів із ЦД-1 погіршився передусім через відсутність інсуліну / глюкосмужок під час карантину [46].

Карантин в окремих випадках призводив до обмежень харчування, а в разі незбалансованого харчування швидко виникає дефіцит електролітів і мікроелементів. Так, гіпоглікемія може виникати при дефіциті селену (Se). Нещодавно повідомили, що явна гіпоглікемія (сироватковий рівень глюкози <2,8 ммоль/л) діагностували в 19,2 % цієї випадкової вибірки суб'єктів із дефіцитом Se [47].

Пацієнти, які підтримували зв'язок зі своїми лікарями, повідомляли про нижчі показники тяжкої гіпоглікемії порівняно з тими, хто не спілкувався (25,2 % проти 30,7 % відповідно). Слід заохочувати підтримку віртуальних каналів зв'язку між лікарями та їхніми пацієнтами з ЦД-1 [44].

Незважаючи на обмежену можливість займатися фізичними вправами та на психологічний стрес, глікемічний контроль покращився у пацієнтів із ЦД-1, які припинили працювати під час карантину [48]. Зміни способу життя, пов'язані з карантинном, хоча й шкідливі для здоров'я, можуть призвести до зниження кількості, тривалості випадків гіпоглікемії та зниження варіабельності глікемії [49]. Ці результати свідчать, що наявність більшого часу для самоконтролю може сприяти покращенню контролю глікемії в короткостроковій перспективі [50].

Локдаун. Цікаві результати одержали в тих країнах і регіонах, де з приводу COVID-19 запроваджено локдаун (протокол дій і система обмежувальних заходів, що вживають для стримання поширення захворювання). Під час локдауну діє режим ізоляції населення, обмежується свобода пересувань і дій у межах певної зони. Ці заходи покращили перебіг не тільки COVID-19, але й коморбідних станів. Так, M. Lockhart et al. [51] дослідили рівні HbA1c до та після локдауну в 118 пацієнтів, які відвідували клініку з діабету молодих дорослих у лікарні Бомонт (Дублін). Визначили, що результати HbA1c на 3,81 ммоль/моль нижчі після блокування, вага

збільшилася на 1,8 кг; результати статистично значущі. Не було повідомлень про серйозні випадки гіпоглікемії в періоди до або після карантину. Отже, локдаун пов'язаний із покращенням глікемічного контролю в молодих дорослих пацієнтів із діабетом, а також зі збільшенням маси тіла. Зміни факторів способу життя, пов'язаних із карантинном, можуть пояснити ці висновки [51]. Зіставні результати отримали іспанські дослідники A. Mesa et al., які під час локдауну встановили покращення показників контролю рівня глюкози без збільшення кількості випадків і тривалості епізодів гіпоглікемії [52]. Цікаво, що зменшення кількості епізодів тяжкої гіпоглікемії під час локдауну виявили й у недоношених немовлят, які не були заражені COVID-19 [53]. Під час карантину люди зменшували фізичну активність, мали більшу тривалість сну та витрачали більше часу на лікування діабету. Крім того, вони менше відвідували амбулаторії та частіше зверталися до телемедицини [54]. Важливо зазначити, що частота гіпоглікемії знизилася під час локдауну, але повернулася до вихідних показників після його завершення, а зміни, пов'язані зі способом життя, можуть не мати віддаленого ефекту [54].

Показники глікемії значно покращилися під час локдауну, спричиненого поширенням COVID-19, лише у хворих на ЦД-1, а в пацієнтів із ЦД-2 виявляли короточасне погіршення глікемічних параметрів [55]. Тому потрібні наступні дослідження та рекомендації для покращення організації ефективного лікування ЦД-2 під час COVID-19 та інших варіантів карантину.

Небезпеки гіпоглікемії у хворих на COVID-19

Дослідження, що здійснили, дало відповідь і на питання про те, які небезпеки спричиняє гіпоглікемія для хворих на ЦД під час COVID-19.

Гостра гіпоглікемія зумовлює глибокі фізіологічні зміни, що впливають на серцево-судинну систему та кілька гематологічних параметрів, насамперед як наслідок симпато-адреналової активації та контррегуляторної гормональної секреції [56]. Гострі гемодинамічні та гематологічні зміни можуть збільшити ризик локалізованої ішемії тканин, і гостра гіпоглікемія може спричинити ішемію міокарда та головного мозку. Можливі механізми, на яких ґрунтуються ці спричинені гіпоглікемією ефекти, включають гемореологічні зміни, активацію лейкоцитів, вазоконстрикцію та вивільнення медіаторів запалення, цитокинів [56].

Рівень глюкози в крові – важливий визначальний фактор захворюваності та смертності, особливо в госпіталізованих пацієнтів. Навіть незначне підвищення рівня глюкози в крові може збільшити смертність пацієнтів із COVID-19. Крім того, як показали дослідження, варіабельність рівня глюкози в крові та гіпоглікемія у тяжкохворих осіб без діабету спричиняє надмірні внутрішньолікарняні ускладнення та смертність [57].

Гіпо- та гіперглікемія негативно впливають на смертність і тривалість перебування в лікарні при COVID-19 [58]. Велике американське багатоцентрове дослідження, що охопило 1544 пацієнтів із COVID-19 із 91 лікарні у 12 штатах, показало, що гіпоглікемія в будь-який момент перебування в лікарні й у хворих на діабет, і без нього підвищує ризик смерті. Гіпоглікемія (<70 мг/дл) пов'язана зі збільшенням смертності (OR 2,2; 95 % CI 1,35–3,60) [59].

Щодо механізмів негативного впливу гіпоглікемії на перебіг COVID-19, то окремі дослідники припускають, що гіпоглікемія призводить до посилення прозапального фактора ліпополісахариду під час активної інфекції COVID-19 [60]. Ліпополісахарид підсилює надмірну експресію транспортера глюкози на моноцитах, щоб забезпечити моноцити достатньою кількістю глюкози для боротьби з інфекцією, але водночас може спричинити цитокиновий шторм, погіршуючи результат захворювання COVID-19 [60]. Гіпоглікемія також може призводити до підвищення контррегуляторної гормональної адренергічної активності, зумовлюючи запальний стрес [56].

Отже, гіпоглікемія (крім того, що є фактором ризику серцево-судинної та загальної смертності з усіх причин у пацієнтів із діабетом) може бути «пусковим механізмом» для цитокинового шторму під час хвороби COVID-19 [60].

Рекомендації щодо профілактики виникнення гіпоглікемії у хворих на COVID-19

Амбулаторне лікування. У хворих на COVID-19 із супутнім ЦД дозування пероральних протидіабетичних препаратів може потребувати повторного коригування залежно від параметрів рівня глюкози в крові та умов, що переважають [6]. Під час онлайн-консультацій слід уникати серйозних змін гіпоглікемічних препаратів, а модифікацію лікування здійснювати поетапно [61].

Враховуючи повідомлення про вплив гідроксихлорохіну на метаболізм глюкози, слід бути обережними, призначаючи його пацієнтам з діабетом і COVID-19 [6], особливо в амбулаторних умовах [27]. Пацієнти з ЦД-1, які отримують хлорохін, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо гіпоглікемії [25]. Попередження про гіпоглікемічну дію HCG необхідно додати до рекомендацій щодо лікування COVID-19 [29].

Під час лікування необхідно періодично контролювати рівень HbA1c. Пацієнти з COVID-19 і HbA1c <48 ммоль/моль (6,5 %) або HbA1c >64 (8,0 %) ммоль/моль мали вищий асоційований ризик тяжкого наслідку [2].

Слід розширювати охоплення пацієнтів віртуальними консультаціями та програмами. Телемедицина може підвищити рівень управління та контроль діабету, піти на користь пацієнтам і сприяти зменшенню хронічних ускладнень і супутніх захворювань. Віртуальні медичні програми, телеконсультації та відеоконференції в період пандемії COVID-19 виявилися безпечними, ефективними та результативними, щоб замінити поточні особисті візити [62,63].

У хворих на ЦД-1 під час пандемії доцільно використовувати інсулінову помпу. Так, J. Muthukrishnan et al. показали, що у пацієнтів, які застосовували інсулінову помпу, не зафіксовано епізоди тяжкої гіпоглікемії або госпіталізації з приводу діабетичного кетоацидозу, у 90,0 % виявили покращення рівня HbA1c протягом періоду дослідження порівняно з 64,3 % пацієнтів, які отримували звичайну схему лікування [63].

Доцільно не рекомендувати пацієнтам із діабетом і COVID-19 дотримуватися суворого посту під час Рамадану, щоб уникнути ризику таких небезпечних для життя ускладнень, як серйозне зневоднення та наступне пошкодження нирок [64].

Під час проведення вакцинації клініцисти повинні знати про можливість гіпоглікемії, щоб краще контролювати глікемічні порушення та рівень глюкози в крові

у пацієнтів із високим ризиком, як-от із переддіабетом, ЦД, або в хворих із COVID-19 в анамнезі [37].

Стационарне лікування. Вже під час госпіталізації хворого на COVID-19 слід починати ретельний контроль рівня глюкози в крові всіх пацієнтів, які госпіталізовані, незалежно від наявності ЦД. Враховуючи важливе значення вуглеводного обміну, пропонують вважати рівень глюкози в крові «п'ятою життєво важливою ознакою» (разом із температурою, частотою пульсу, артеріальним тиском і частотою дихання) для будь-якого госпіталізованого пацієнта [57].

Максимально широко слід застосовувати нові технології лікування та догляду за госпіталізованими, включаючи хворих на діабет. Використання систем безперервного моніторингу рівня глюкози (Continuous glucose monitoring, CGM) дає змогу медичним працівникам ухвалювати активні та своєчасні клінічні рішення щодо лікування ЦД, можуть зменшити частоту епізодів гіпоглікемії в госпіталізованих пацієнтів із діабетом [65,66].

Лікувати діабет у відділенні інтенсивної терапії завжди складно, але коли COVID-19 діагностовано у хворих на діабет, ситуація виглядає ще складнішою. Оптиміальний глікемічний контроль, уникнення гострої гіпер-, гіпоглікемії та варіабельності глікемії може істотно покращити результат [67].

Висновки

1. Гіпоглікемія – фактор ризику серцево-судинної та загальної смертності пацієнтів із діабетом, може бути «пусковим механізмом» виникнення цитокінового шторму під час хвороби COVID-19 та негативно впливає на смертність, тривалість перебування в лікарні під час COVID-19.

2. Для запобігання гіпоглікемічним станам у хворих треба уникати різких змін виду та дози гіпоглікемічних препаратів, періодично контролювати рівень HbA1c, розширювати охоплення пацієнтів віртуальними консультаціями та програмами телемедицини.

3. Під час визначення програми лікування та щеплення від COVID-19 у хворих на цукровий діабет необхідно враховувати відомі та можливі гіпоглікемізувальні ефекти лікарських препаратів і вакцин.

Перспективи подальших досліджень. Не викликає сумнівів необхідність продовження пошуку нових оптимальних методів лікування та профілактики COVID-19, враховуючи патогенез коморбідних станів, як-от цукрового діабету. Це дасть змогу покращити прогноз та якість життя пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 22.07.2022

Після доопрацювання / Revised: 23.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 26.08.2022

Відомості про авторів:

Галушко О. А., д-р мед. наук, професор каф. сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-7027-8110](https://orcid.org/0000-0001-7027-8110)

Процюк О. В., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-5038-3375](https://orcid.org/0000-0002-5038-3375)

Погоріла О. І., канд. мед. наук, доцент каф. сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-6824-232X](https://orcid.org/0000-0001-6824-232X)

Information about the authors:

Halushko O. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Family Medicine and Outpatient Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Protsiuk O. V., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Family Medicine and Outpatient Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Pohorila O. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Family Medicine and Outpatient Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Список літератури

- [1] Коронавірус в Україні. URL: <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine> (дата звернення: 19.07.2022).
- [2] 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 / A. Alhakak et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2021. Vol. 24, Iss. 3. P. 499-510. <https://doi.org/10.1111/dom.14604>
- [3] Bangladesh Endocrine Society (BES) Position Statement for Management of Diabetes and Other Endocrine Diseases in Patients with COVID-19 / F. Pathan et al. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2021. Vol. 14. P. 2217-2228. <https://doi.org/10.2147/dmso.s293688>
- [4] Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia / Workgroup on Hypoglycemia; American Diabetes Association. *Diabetes care*, 2005. Vol. 28, Iss. 5. P. 1245-1249. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1245>
- [5] 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022 / B. Draznin et al. *Diabetes Care*, 2022. Vol. 45, Suppl. 1. P. S83-S96. <https://doi.org/10.2337/dc22-s0066>
- [6] Hypoglycemia at the time of Covid-19 pandemic / K. Shah et al. *Diabetes & metabolic syndrome*, 2020. Vol. 14, Iss. 5. P. 1143-1146. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.003>
- [7] Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions / B. Philips, J. Meguer, J. Redman, E. H. Baker. *Intensive care medicine*, 2003. Vol. 29, Iss. 12. P. 2204-2210. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1961-2>
- [8] Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis / M. E. Morra et al. *Reviews in medical virology*, 2018. Vol. 28, Iss. 3. P. 1977. <https://doi.org/10.1002/rmv.1977>
- [9] Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes / J. K. Yang, S. S. Lin, X. J. Ji, L. M. Guo. *Acta Diabetologica*, 2009. Vol. 47, Iss. 3. P. 193-199. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
- [10] Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus / H. Kleine-Weber et al. *Emerging microbes & infections*, 2020. Vol. 9, Iss. 1. P. 155-168. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1713705>
- [11] Drucker D. J. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes – Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocrine Reviews*, 2020. Vol. 41, Iss. 3. P. bnaa011 <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa011>
- [12] Maddaloni E., Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2020. Vol. 36, Iss. 7. P. e33213321. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3321>
- [13] Orban J., Leverve X., Ichai C. Lactate: le substrat énergétique de demain. *Réanimation*, 2010. Vol. 19, Iss. 5. P. 384-392. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2010.05.016>
- [14] The pathophysiology of «happy» hypoglycemia / T. Loeb, A. Ozguler, G. Baer, M. Baer. *International Journal of Emergency Medicine*, 2021. Vol. 14, Iss. 1. P. 23. <https://doi.org/10.1186/s12245-021-00348-7>
- [15] Frequency of Hypoglycemia and Its Significance in Chronic Kidney Disease / M. Moen et al. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*: CJASN, 2009. Vol. 4, Iss. 6. P. 1121-1127. <https://doi.org/10.2215/cjn.00800209>

- [16] High prevalence of Afro-Caribbean ethnicity and hypoglycaemia in patients with diabetes and end stage renal disease hospitalized with COVID-19 / A. Corcillo, S. Cohen, D. Game, J. Karaliedde. *Nephrology*. 2020. Vol. 26, Iss. 3. P. 252-254. <https://doi.org/10.1111/nep.13809>
- [17] A Case Report of Progressive Liver Failure Inappropriate to Decompensated Heart Failure Following Infection With COVID-19 / J. Makarem et al. *Cureus*. 2020. Vol. 12, Iss. 8. P. e10142 <https://doi.org/10.7759/cureus.10142>
- [18] Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 / W. Guo et al. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2020. Vol. 36, Iss. 7. P. e3319 <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
- [19] Pal R., Bhadada S. K. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020. Vol. 14, Iss. 4. P. 513-517. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.049>
- [20] COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management / L. Orioli et al. *Annales D'endocrinologie*. 2020. Vol. 81, Iss. 2-3. P. 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.05.001>
- [21] Corticosteroid Administration and Impaired Glycemic Control in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients / D. Douin et al. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2022. Vol. 26, Iss. 1. P. 32-40. <https://doi.org/10.1177/10892532211043313>
- [22] Clinical indicators of adrenal insufficiency following discontinuation of oral glucocorticoid therapy: A Danish population-based self-controlled case series analysis / K. Laugesen, I. Petersen, H. T. Sørensen, J. O. L. Jørgensen. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, Iss. 2. P. e0212259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212259>
- [23] Impact of COVID-19 therapy on hyperglycemia / R. Parise et al. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2022. Vol. 19, Iss. 3. P. 14791641221095091. <https://doi.org/10.1177/14791641221095091>
- [24] Mahmoud A., Alghriani A., Abdel Shakor A. B. The effect of chloroquine induced hypoglycemia on the levels of major blood serum proteins in diabetic mice. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences. C, Physiology and Molecular Biology*. 2014. Vol. 6, Iss. 2. P. 138-148. <https://doi.org/10.21608/eajbsc.2014.16041>
- [25] Baretic, M. Case report of chloroquine therapy and hypoglycaemia in type 1 diabetes: What should we have in mind during the COVID-19 pandemic? *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020. Vol. 14, Iss. 4. P. 355-356. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.014>
- [26] Hage M. P., Al-Badri M. R., Azar S. T. A favorable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*. 2014. Vol. 5, Iss. 4. P. 77-85. <https://doi.org/10.1177/2042018814547204>
- [27] The Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine in Patients with COVID-19: A Multicenter National Retrospective Cohort / A. Abdulrahman et al. *Infectious Diseases and Therapy*. 2021. Vol. 10, Iss. 1. P. 439-455. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00397-8>
- [28] Kaushal S., Kaur K., Kaushal I. G. Therapeutic status of hydroxychloroquine in COVID-19: A review. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2020. Vol. 36, Suppl. 1. P. 160-165. https://doi.org/10.4103/joacp.joacp_313_20
- [29] Hydroxychloroquine Sulfate Related Hypoglycemia In A Non-Diabetic COVID-19 Patient: A Case Report and Literature Review / N. Imanova Yaghji et al. *Postgraduate Medicine*. 2021. Vol. 133, Iss. 5. P. 548-551. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1889820>
- [30] Shankar P. R., Palaian S., Gulam S. M. Hydroxychloroquine and chloroquine in prophylaxis and treatment of COVID-19: What is known?. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2021. Vol. 13, Iss. 1. P. 4-10. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_404_20
- [31] Mangkulliguna G., Glenardi N., Pramono L. Efficacy and Safety of Azithromycin for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2021. Vol. 84, Iss. 4. P. 299-316. <https://doi.org/10.4046/trd.2021.0075>
- [32] Assessment of COVID-19 Treatment containing both Hydroxychloroquine and Azithromycin: A natural clinical trial / H. M. Abbas et al. *International Journal of Clinical Practice*. 2020. Vol. 75, Iss. 4. P. e13856. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13856>
- [33] Hydroxychloroquine and azithromycin tolerance in haemodialysis patients during COVID-19 infection / P. Giaime et al. *Nephrology, dialysis, transplantation*. Vol. 35, Iss. 8. P. 1346-1353. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa191>
- [34] Covid-19 May Limit the Use of Anti-hyperglycemic Agents. Does it Call for the Development of New Anti-hyperglycemic Agents? / N. Sibiya et al. *Current Diabetes Reviews*. 2022. Vol. 18, Iss. 3. P. e060821195364. <https://doi.org/10.2174/1573399817666210806114200>
- [35] Effect of linagliptin plus insulin in comparison to insulin alone on metabolic control and prognosis in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection / R. Guardado-Mendoza et al. *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12, Iss. 1. P. 536. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04511-1>
- [36] COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management / S. Lim, J. Bae, H. Kwon, M. Nauck. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020. Vol. 17, Iss. 1. P. 11-30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
- [37] European Safety Analysis of mRNA and Viral Vector COVID-19 Vaccines on Glucose Metabolism Events / G. di Mauro et al. *Pharmaceuticals*. 2022. Vol. 15, Iss. 6. P. 677. <https://doi.org/10.3390/ph15060677>
- [38] Bunders M., Altfeld M. Implications of Sex Differences in Immunity for SARS-CoV-2 Pathogenesis and Design of Therapeutic Interventions. *Immunity*. 2020. Vol. 53, Iss. 3. P. 487-495. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.003>
- [39] COVID-19 vaccination in pregnancy: early experience from a single institution / M. E. Trostle et al. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*. 2021. Vol. 3, Iss. 6. P. 100464. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100464>
- [40] Hill M., Mantzoros C., Sowers, J. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism*. 2020. Vol. 107. P. 154217. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154217>
- [41] The Impact of COVID-19 Lockdown on Diabetes Complication and Diabetes Management in People With Diabetes in Indonesia / I. Kshanti et al. *Journal of primary care & community health*. 2021. Vol. 12. P. 215013272110448. <https://doi.org/10.1177/21501327211044888>
- [42] COVID-19 hinterland: surveilling the self-reported impacts of the pandemic on diabetes management in the USA (cross-sectional results of the INPHORM study) / A. Ratzki-Leewing et al. *BMJ Open*. 2021. Vol. 11, Iss. 9. P. e049782. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049782>
- [43] Ramadan fasting in people with type 1 diabetes during COVID-19 pandemic: The DaR Global survey / M. Hassanein et al. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021. Vol. 172. P. 108626. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108626>
- [44] COVID-19 Precautionary Measures and Type 1 Diabetes Patients in Saudi Arabia / A. Alguwaihes et al. *Primary care diabetes*. 2021. Vol. 15, Iss. 5. P. 793-798. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.07.005>
- [45] Knowledge, attitudes and practices towards COVID-19 among young adults with Type 1 Diabetes Mellitus amid the nationwide lockdown in India: A cross-sectional survey / R. Pal et al. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020. Vol. 166. P. 108344. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108344>
- [46] Impact of lockdown in COVID 19 on glycemic control in patients with type 1 Diabetes Mellitus / A. Verma et al. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020. Vol. 14, Iss. 5. P. 1213-1216. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.016>
- [47] Selenium deficiency is linearly associated with hypoglycemia in healthy adults / Y. Wang et al. *Redox Biology*. 2020. Vol. 37. P. 101709. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101709>
- [48] Glycaemic Control Among People with Type 1 Diabetes During Lockdown for the SARS-CoV-2 Outbreak in Italy / B. Bonora et al. *Diabetes Therapy*. 2020. Vol. 11, Iss. 6. P. 1369-1379. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00829-7>
- [49] Reduction of hypoglycaemia, lifestyle modifications and psychological distress during lockdown following SARS-CoV-2 outbreak in type 1 diabetes / I. Caruso et al. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2021. Vol. 37, Iss. 6. P. e3404. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3404>
- [50] Fernández E., Cortazar A., Bellido V. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020. Vol. 166. P. 108348. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108348>
- [51] Lockhart M., Green D., Smith D. The impact of COVID-19 lockdown on glycaemic control in young adults with type 1 diabetes mellitus. *Irish Journal of Medical Science*. 2022. Vol. 14. P. 1-3. <https://doi.org/10.1007/s11845-022-03038-2>
- [52] 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 / A. Mesa et al. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020. Vol. 167. P. 108354. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108354>
- [53] Preterm Infant Outcomes Following COVID-19 Lockdowns in Melbourne, Australia / B. Mulcahy et al. *Children*. 2021. Vol. 8, Iss. 12. P. 1169. <https://doi.org/10.3390/children8121169>
- [54] Glycemic control in children and teenagers with type 1 diabetes around lockdown for COVID-19: A continuous glucose monitoring-based observational study / X. Wu et al. *Journal of diabetes investigation*. 2021. Vol. 12, Iss. 9. P. 1708-1717. <https://doi.org/10.1111/jdi.13519>
- [55] Eberle C., Stichling S. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2021. Vol. 13, Iss. 1. P. 95. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00705-9>
- [56] Wright R. J., Frier B. M. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor?. *Diabetes/Metabolism Research And Reviews*. 2008. Vol. 24, Iss. 5. P. 353-363. <https://doi.org/10.1002/dmrr.865>
- [57] Blood glucose levels should be considered as a new vital sign indicative of prognosis during hospitalization / J. Kesavadev et al. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2021. Vol. 15, Iss. 1. P. 221-227. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.032>

- [58] Glucose dysregulation and its association with COVID-19 mortality and hospital length of stay / S. Mirabella et al. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2022. Vol. 16, Iss. 3. P.102439. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102439>
- [59] Association Between Achieving Inpatient Glycemic Control and Clinical Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19: A Multicenter, Retrospective Hospital-Based Analysis / D. Klonoff et al. *Diabetes Care*. 2020. Vol. 44, Iss. 2. P. 578-585. <https://doi.org/10.2337/dc20-1857>
- [60] Piarulli F., Lapolla A. COVID 19 and low-glucose levels: Is there a link?. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020. Vol. 166. P. 108283. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108283>
- [61] Zhang B. Expert Consensus on Telemedicine Management of Diabetes (2020 Edition). *International Journal Of Endocrinology*. 2021. P. 1-12. <https://doi.org/10.1155/2021/6643491>
- [62] Diabetes Care During COVID-19 Pandemic in Singapore Using a Telehealth Strategy / X. Lian et al. *Hormone and Metabolic Research*. 2021. Vol. 53, Iss. 3. P. 191-196. <https://doi.org/10.1055/a-1352-5023>
- [63] Management of type 1 diabetes mellitus during the COVID-19 pandemic / J. Muthukrishnan et al. *Medical Journal Armed Forces India*. 2021. Vol. 77, Suppl. 2. P. S393-S397. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.04.001>
- [64] Tootee A., Esfahani E. N., Larijani B. Diabetes management during Ramadan amid Covid-19 pandemic. *Daru*. 2020. Vol. 28, Iss. 2. P. 795-798. <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00357-6>
- [65] Continuous glucose monitoring in the hospital: an update in the era of COVID-19 / C. Gothong, L. G. Singh, M. Satyarengga, E. K. Spanakis. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2022. Vol. 29, Iss. 1. P. 1-9. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000693>
- [66] Continuous Glucose Monitoring in the Hospital / M. Perez-Guzman et al. *Endocrinology and Metabolism*. 2021. Vol. 36, Iss. 2. P. 240-255. <https://doi.org/10.3803/enm.2021.201>
- [67] Issues for the management of people with diabetes and COVID-19 in ICU / A. Ceriello et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2020. Vol. 19, Iss. 1. P. 114. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01089-2>
- [10] Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Prokscha, A., Naim, H. Y., Müller, M. A., Drosten, C., Pöhlmann, S., & Hoffmann, M. (2020). Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 155-168. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1713705>
- [11] Drucker, D. J. (2020). Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocrine reviews*, 41(3), bnaa011. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa011>
- [12] Maddaloni, E., & Buzzetti, R. (2020). Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(7), e33213321. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3321>
- [13] Orban, J., Leverve, X., & Ichai, C. (2010). Lactate: le substrat énergétique de demain. *Réanimation*, 19(5), 384-392. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2010.05.016>
- [14] Loeb, T., Ozguler, A., Baer, G., & Baer, M. (2021). The pathophysiology of «happy» hypoglycemia. *International Journal of Emergency Medicine*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12245-021-00348-7>
- [15] Moen, M. F., Zhan, M., Hsu, V. D., Walker, L. D., Einhorn, L. M., Seliger, S. L., & Fink, J. C. (2009). Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 4(6), 1121-1127. <https://doi.org/10.2215/CJN.00800209>
- [16] Corcillo, A., Cohen, S., Game, D., & Karaliedde, J. (2021). High prevalence of Afro-Caribbean ethnicity and hypoglycaemia in patients with diabetes and end stage renal disease hospitalized with COVID-19. *Nephrology*, 26(3), 252-254. <https://doi.org/10.1111/nep.13809>
- [17] Makarem, J., Naghibi, N., Beigmohammadi, M. T., Foroumandi, M., & Mehpooya, M. (2020). A Case Report of Progressive Liver Failure Inappropriate to Decompensated Heart Failure Following Infection With COVID-19. *Cureus*, 12(8), e10142. <https://doi.org/10.7759/cureus.10142>
- [18] Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., Qin, R., Wang, H., Shen, Y., Du, K., Zhao, L., Fan, H., Luo, S., & Hu, D. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(7), e3319. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
- [19] Pal, R., & Bhadada, S. K. (2020). COVID-19 and diabetes mellitus: An unholly interaction of two pandemics. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(4), 513-517. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.049>
- [20] Orioli, L., Hermans, M., Thissen, J., Maiter, D., Vandeleene, B., & Yombi, J. (2020). COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. *Annales D'endocrinologie*, 81(2-3), 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.05.001>
- [21] Douin, D. J., Krause, M., Williams, C., Tanabe, K., Fernandez-Bustamante, A., Quaye, A. N., Ginde, A. A., & Bartels, K. (2022). Corticosteroid Administration and Impaired Glycemic Control in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*, 26(1), 32-40. <https://doi.org/10.1177/10892532211043313>
- [22] Laugesen, K., Petersen, I., Sørensen, H. T., & Jørgensen, J. O. L. (2019). Clinical indicators of adrenal insufficiency following discontinuation of oral glucocorticoid therapy: A Danish population-based self-controlled case series analysis. *PloS one*, 14(2), e0212259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212259>
- [23] Parise, R., Deruiter, J., Ren, J., Govindarajulu, M., Ramesh, S., Nadar, R. M., Moore, T., & Dhanasekaran, M. (2022). Impact of COVID-19 therapy on hyperglycemia. *Diabetes and vascular disease research*, 19(3), 14791641221095091. <https://doi.org/10.1177/14791641221095091>
- [24] Mahmoud, A., Alghriany, A., & Abdel Shakor, A. B. (2014). The effect of chloroquine induced hypoglycemia on the levels of major blood serum proteins in diabetic mice. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences. C, Physiology and Molecular Biology*, 6(2), 138-148. <https://doi.org/10.21608/eajbsc.2014.16041>
- [25] Baretic M. (2020). Case report of chloroquine therapy and hypoglycaemia in type 1 diabetes: What should we have in mind during the COVID-19 pandemic?. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(4), 355-356. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.014>
- [26] Hage, M. P., Al-Badri, M. R., & Azar, S. T. (2014). A favorable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 5(4), 77-85. <https://doi.org/10.1177/2042108814547204>
- [27] Abdulrahman, A., AlSayed, I., AlMadhi, M., AlArayed, J., Mohammed, S. J., Sharif, A. K., Alansari, K., AlAwadhi, A. I., & AlQahatani, M. (2021). The Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine in Patients with COVID-19: A Multicenter Retrospective Cohort. *Infectious diseases and therapy*, 10(1), 439-455. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00397-8>
- [28] Kaur, K., Kaushal, S., & Kaushal, I. G. (2020). Therapeutic status of hydroxychloroquine in COVID-19: A review. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 36(Suppl 1), S160-S165. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_313_20

- [29] Imanova Yaghji, N., Kan, E., Akcan, S., Colak, R., & Atmaca, A. (2021). Hydroxychloroquine Sulfate Related Hypoglycemia In A Non-Diabetic COVID-19 Patient: A Case Report and Literature Review. *Postgraduate Medicine*, 133(5), 548-551. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1889820>
- [30] Shankar, P. R., Palaian, S., & Gulam, S. M. (2021). Hydroxychloroquine and Chloroquine in Prophylaxis and Treatment of COVID-19: What Is Known?. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 13(1), 4-10. <https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS.404.20>
- [31] Mangkuliugina, G., Glenardi, Natalia, & Pramono, L. A. (2021). Efficacy and Safety of Azithromycin for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Tuberculosis and respiratory diseases*, 84(4), 299-316. <https://doi.org/10.4046/trd.2021.0075>
- [32] Abbas, H. M., Al-Jumaili, A. A., Nassir, K. F., Al-Obaidy, M. W., Al Jubouri, A. M., Dakhil, B. D., Abdulrahman, M. M., & Al Khames, Q. A. (2021). Assessment of COVID-19 Treatment containing both Hydroxychloroquine and Azithromycin: A natural clinical trial. *International journal of clinical practice*, 75(4), e13856. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13856>
- [33] Giaime, P., Guenoun, M., Pedinielli, N., Narbonne, H., Bergounioux, J. P., Solas, C., Guilhaumou, R., Sampol, J., Ollier, J., Sichez, H., Serveaux, M., Brunner, F., & Bataille, S. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin tolerance in haemodialysis patients during COVID-19 infection. *Nephrology, dialysis, transplantation*, 35(8), 1346-1353. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa191>
- [34] Sibiy, N., Mbatha, B., Arinietwe, C., Onyekwulje, C., Ngubane, P., & Khathi, A. (2022). Covid 19 May Limit the Use of Anti-hyperglycemic Agents. Does it Call for the Development of New Anti-hyperglycemic Agents?. *Current Diabetes Reviews*, 18(3). <https://doi.org/10.2174/1573399817666210806114200>
- [35] Guardado-Mendoza, R., Garcia-Magaña, M., Martínez-Navarro, L., Macías-Cervantes, H., Aguilar-Guerrero, R., Suárez-Pérez, E., & Aguilar-García, A. (2022). Effect of linagliptin plus insulin in comparison to insulin alone on metabolic control and prognosis in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04511-1>
- [36] Lim, S., Bae, J., Kwon, H., & Nauck, M. (2020). COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(1), 11-30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
- [37] Di Mauro, G., Mascolo, A., Longo, M., Maiorino, M. I., Scappaticcio, L., Bellastella, G., Esposito, K., & Capuano, A. (2022). European Safety Analysis of mRNA and Viral Vector COVID-19 Vaccines on Glucose Metabolism Events. *Pharmaceuticals*, 15(6), 677. <https://doi.org/10.3390/ph15060677>
- [38] Bunders, M., & Altfeld, M. (2020). Implications of Sex Differences in Immunity for SARS-CoV-2 Pathogenesis and Design of Therapeutic Interventions. *Immunity*, 53(3), 487-495. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.003>
- [39] Trostle, M. E., Limaye, M. A., Avtushka, V., Lighter, J. L., Penfield, C. A., & Roman, A. S. (2021). COVID-19 vaccination in pregnancy: early experience from a single institution. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, 3(6), 100464. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100464>
- [40] Hill, M., Mantzoros, C., & Sowers, J. (2020). Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism*, 107, 154217. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154217>
- [41] Kshanti, I. A., Epriliawati, M., Mokoagow, M. I., Nasarudin, J., & Magfira, N. (2021). The Impact of COVID-19 Lockdown on Diabetes Complication and Diabetes Management in People With Diabetes in Indonesia. *Journal of primary care & community health*, 12, 21501327211044888. <https://doi.org/10.1177/21501327211044888>
- [42] Ratzki-Leewing, A., Ryan, B., Buchenberger, J., Dickens, J., Black, J., & Harris, S. (2021). COVID-19 hinterland: surveilling the self-reported impacts of the pandemic on diabetes management in the USA (cross-sectional results of the INPHORM study). *BMJ Open*, 11(9), e049782. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049782>
- [43] Hassanein, M., Alamoudi, R. M., Kallash, M. A., Aljohani, N. J., Alfidhli, E. M., Tony, L. E., Khogeer, G. S., Alfadhly, A. F., Khater, A. E., Ahmedani, M. Y., Buyukbese, M. A., Shaltout, I., Belkhadir, J., Hafidh, K., Chowdhury, T. A., Hussein, Z., & Elbarbary, N. S. (2021). Ramadan fasting in people with type 1 diabetes during COVID-19 pandemic: The DaR Global survey. *Diabetes research and clinical practice*, 172, 108626. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108626>
- [44] Alguwaihes, A., Al-Sofiani, M. E., Alyusuf, E., Almutairi, A., Ibrahim, E., Albunyan, S. S., Alzahrani, S., Hasanto, R., & Jammah, A. A. (2021). COVID-19 Precautionary Measures and Type 1 Diabetes Patients in Saudi Arabia. *Primary care diabetes*, 15(5), 793-798. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.07.005>
- [45] Pal, R., Yadav, U., Grover, S., Saboo, B., Verma, A., & Bhada-da, S. (2020). Knowledge, attitudes and practices towards COVID-19 among young adults with Type 1 Diabetes Mellitus amid the nationwide lockdown in India: A cross-sectional survey. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 166, 108344. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108344>
- [46] Verma, A., Rajput, R., Verma, S., Balaria, V., & Jangra, B. (2020). Impact of lockdown in COVID 19 on glycemic control in patients with type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(5), 1213-1216. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.016>
- [47] Wang, Y., Rijntjes, E., Wu, Q., Lv, H., Gao, C., Shi, B., & Schomburg, L. (2020). Selenium deficiency is linearly associated with hypoglycemia in healthy adults. *Redox Biology*, 37, 101709. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101709>
- [48] Bonora, B., Boscardi, F., Avogaro, A., Bruttomesso, D., & Fadini, G. (2020). Glycaemic Control Among People with Type 1 Diabetes During Lockdown for the SARS-CoV-2 Outbreak in Italy. *Diabetes Therapy*, 11(6), 1369-1379. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00829-7>
- [49] Caruso, I., Di Molfetta, S., Guarini, F., Giordano, F., Cignarelli, A., Natalicchio, A., Perrini, S., Leonardini, A., Giorgino, F., & Laviola, L. (2021). Reduction of hypoglycaemia, lifestyle modifications and psychological distress during lockdown following SARS-CoV-2 outbreak in type 1 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 37(6), e3404. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3404>
- [50] Fernández, E., Cortazar, A., & Bellido, V. (2020). Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 166, 108348. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108348>
- [51] Lockhart, M., Green, D., & Smith, D. (2022). The impact of COVID-19 lockdown on glycaemic control in young adults with type 1 diabetes mellitus. *Irish journal of medical science*, 1-3. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11845-022-03038-2>
- [52] Mesa, A., Viñals, C., Pueyo, I., Roca, D., Vidal, M., Giménez, M., & Conget, I. (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 Research and Clinical Practice*, 167, 108354. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108354>
- [53] Mulcahy, B., Rolnik, D., Matheson, A., Liu, Y., Palmer, K., Mol, B., & Malhotra, A. (2021). Preterm Infant Outcomes Following COVID-19 Lockdowns in Melbourne, Australia. *Children*, 8(12), 1169. <https://doi.org/10.3390/children8121169>
- [54] Wu, X., Luo, S., Zheng, X., Ding, Y., Wang, S., Ling, P., Yue, T., Xu, W., Yan, J., & Weng, J. (2021). Glycemic control in children and teenagers with type 1 diabetes around lockdown for COVID-19: A continuous glucose monitoring-based observational study. *Journal of diabetes investigation*, 12(9), 1708-1717. <https://doi.org/10.1111/jdi.13519>
- [55] Eberle, C., & Stichling, S. (2021). Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes & metabolic syndrome*, 13(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00705-9>
- [56] Wright, R. J., & Frier, B. M. (2008). Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor?. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 24(5), 353-363. <https://doi.org/10.1002/dmrr.865>
- [57] Kesavadev, J., Misra, A., Saboo, B., Aravind, S., Hussain, A., Czupryniak, L., & Raz, I. (2021). Blood glucose levels should be considered as a new vital sign indicative of prognosis during hospitalization. *Diabetes & metabolic syndrome*, 15(1), 221-227. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.032>
- [58] Mirabella, S., Gomez-Paz, S., Lam, E., Gonzalez-Mosquera, L., Fogel, J., & Rubinstein, S. (2022). Glucose dysregulation and its association with COVID-19 mortality and hospital length of stay. *Diabetes & metabolic syndrome*, 16(3), 102439. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102439>
- [59] Klonoff, D. C., Messler, J. C., Umpierrez, G. E., Peng, L., Booth, R., Crowe, J., Garrett, V., McFarland, R., & Pasquel, F. J. (2021). Association Between Achieving Inpatient Glycemic Control and Clinical Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19: A Multicenter, Retrospective Hospital-Based Analysis. *Diabetes care*, 44(2), 578-585. <https://doi.org/10.2337/dc20-1857>
- [60] Piarulli, F., & Lapolla, A. (2020). COVID 19 and low-glucose levels: Is there a link?. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 166, 108283. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108283>
- [61] Zhang, B. (2021). Expert Consensus on Telemedicine Management of Diabetes (2020 Edition). *International Journal of Endocrinology*, 2021, 6643491. <https://doi.org/10.1155/2021/6643491>
- [62] Lian, X., Dalan, R., Seow, C. J., Liew, H., Jong, M., Chew, D., Lim, B., Lin, A., Goh, E., Goh, C., Othman, N. B., Tan, L., & Boehm, B. O. (2021). Diabetes Care During COVID-19 Pandemic in Singapore Using a Telehealth Strategy. *Hormone and metabolic research*, 53(3), 191-196. <https://doi.org/10.1055/a-1352-5023>
- [63] Muthukrishnan, J., Venugopal, N., Basavaraj, A. P., Bagga, G., Jayakrishnan, V. Y., Bharadwaj, K., & Thoke, S. V. (2021). Management of type 1 diabetes mellitus during the COVID-19 pandemic. *Medical journal, Armed Forces India*, 77(Suppl 2), S393-S397. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.04.001>

- [64] Tootee, A., Esfahani, E. N., & Larijani, B. (2020). Diabetes management during Ramadan amid Covid-19 pandemic. *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*, 28(2), 795-798. <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00357-6>
- [65] Gothong, C., Singh, L. G., Satyarengga, M., & Spanakis, E. K. (2022). Continuous glucose monitoring in the hospital: an update in the era of COVID-19. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 29(1), 1-9. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000693>
- [66] Perez-Guzman, M., Shang, T., Zhang, J., Jornsay, D., & Klo-noff, D. (2021). Continuous Glucose Monitoring in the Hospital. *Endocrinology and Metabolism*, 36(2), 240-255. <https://doi.org/10.3803/enm.2021.201>
- [67] Ceriello, A., Standl, E., Catrinou, D., Itzhak, B., Lalic, N. M., Rahelic, D., Schnell, O., Škrha, J., Valensi, P., & "Diabetes and Cardiovascular Disease (D&CVD)" Study Group of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) (2020). Issues for the management of people with diabetes and COVID-19 in ICU. *Cardiovascular diabetology*, 19(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01089-2>