

新型冠狀病毒對內分泌系統之影響

吳尚賢^{*,1} 黃俊淵^{*,2} 陳柏蒼³

* 共同第一作者

¹ 奇美醫療財團法人奇美醫院內分泌新陳代謝科

² 奇美醫療財團法人奇美醫院內科部

³ 奇美醫療財團法人奇美醫院內分泌新陳代謝科

摘要

新型冠狀病毒(SARS-COV-2)自2019年底開始肆虐全球，疫情在各地迅速蔓延，世界衛生組織也在2020年3月將此狀況宣布為全球大流行(pandemic)，而根據各國追蹤研究報告顯示，部分確診者康復後持續出現所謂長新冠(Long COVID)症狀，例如疲倦、呼吸喘、關節疼痛、胸痛、咳嗽、嗅味覺異常、健忘以及注意力不集中等症狀，嚴重者可能會影響心理健康，甚至降低工作或日常活動的能力，在美國已經造成巨大經濟損失，儼然成為另一場公衛災難。依據現有的研究，產生長新冠的機轉普遍認為與病毒感染後造成的組織破壞、細胞激素風暴以及免疫系統紊亂有關，而內分泌系統也不例外地受到影響，本文將依現有的文獻針對新型冠狀病毒對內分泌系統的影響做一系列深入的探討和回顧。

關鍵詞：長新冠 (Long COVID)

嚴重特殊傳染性肺炎 (Coronavirus Disease-2019, COVID-19)

內分泌 (Endocrine)

前言

嚴重特殊傳染性肺炎 (Coronavirus Disease-2019, COVID-19) 為新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 造成之新興傳染病，最早於2019年12月在中國武漢發跡，並旋即在中國境內和全世界擴散，並陸續出現許多變異病毒株，儘管疫苗的施打逐漸普及，但截至2022年9月，全世界已累積超過6億人確診，且已造成至少650萬人死亡，台灣也在2021及2022年迎來兩波大規模疫情，近期的突變株 Omicron 雖然重症率較低但傳染力驚人，專家和學者們致

力於研究和解決病毒在急性感染期所造成的併發症之餘，也發現到病人即便在疾病逐漸康復後，仍然有殘存的症狀且對個人健康有持續性的影響，目前將這樣的症狀稱為長新冠 (Long COVID)，類似的現象也同樣發生在2003年的SARS以及2012年的MERS，也因為感染新冠病毒的人數眾多，其所帶來的效應更不容小覷。

長新冠之定義、風險因子與成因

長新冠，又稱 COVID-19 急性感染後徵候群 (Post-acute sequelae of COVID-19, PASC)，

目前對於長新冠的定義未有定論，然根據 2021 年刊登在 Nature 的期刊，Long COVID 又可以再依發生的時間，分成染疫後症狀在 4 到 12 周內出現的 subacute or ongoing symptomatic COVID-19 以及症狀在 12 周後出現的 chronic or post-COVID-19 syndrome¹；而英國國家健康與照顧卓越研究院 (The National Institute for Health and Care. Excellence, NICE) 則將 Long COVID 定義為：COVID-19 感染期間或之後，出現持續超過 12 週的症狀；而我國衛福部疾管署則依照世界衛生組織於 2021 年 10 月所公布的臨床定義，在染疫 3 個月後出現之症狀，持續至少 2 個月以上，且無法由其他診斷解釋者，稱之。

長新冠發生的比率並不低，一篇綜合分析發現約 43% 的染疫者康復後有長新冠的症狀²，罹患長新冠的風險因子則包括較高的疾病嚴重度、較高的病毒量、出現 Epstein-Barr virus 的再活化、原本患有糖尿病者、女性以及年長者^{3,4}。長新冠的症狀和影響的層面相當廣，若依據身體各器官系統來分類，肺部、心血管、神經、腎臟、皮膚、血液和內分泌都有被報導⁵。

根據現有的觀察性研究和病例報告，可能的病生理機轉如下。一、直接的病毒組織損傷，新型冠狀病毒進入人體後，必須藉由宿主細胞上的血管緊縮素轉化酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 作為受體，以及宿主跨膜絲胺酸蛋白酶 2 (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2) 作用，才能夠成功感染並大量複製，而 ACE2 在鼻黏膜、胃腸道、胰臟、肝臟、腎臟及血管都有其分布，這些病毒對組織的入侵和破壞或許可以合理解釋急性感染時的複雜症狀、多重器官的併發症和一些肺外的表現 (extrapulmonary manifestations)，若這些受傷的組織修復較慢，可能會造成持續性的影響⁶。二、病態發炎與免疫失調⁷，在病毒入侵人體後，免疫系統為了清除病毒變得相當活躍，甚至可能會引起自體免疫 (autoimmune) 表現、活化凝血 (coagulation) 和纖維化途徑等，也有研究發現，染疫者即便在康復數個月之後，在腸胃道中仍然檢測出病毒，這或許是造成免

疫反應持續進行的原因之一⁸。三、疾病產生之後遺症，在染疫後，因住院隔離、缺少日夜節律調控等，導致病人臨床出現生理機能、認知功能和行為意識的退化，即所謂的加護病房後症候群 (Post-ICU syndrome)，通常只是暫時現象，但有時候不會隨著環境變化而消失。

ACE2 受器也廣泛的分布在許多內分泌器官⁹，包括腦垂體、甲狀腺、腎上腺、胰臟、副甲狀腺、睪丸及卵巢，在急性期和恢復期造成了各個器官獨特的疾病表現。以下我們將針對各個內分泌系統探討新冠病毒造成的影響。

糖尿病

目前許多文獻回顧都發現，糖尿病或高血糖是產生新冠重症的危險因子，且會造成較高的重症率及死亡率¹⁰，這可能是因為糖尿病患者本來就有較多的共病，如心血管疾病和腎臟病等¹¹。另外，長期處於高血糖會導致巨噬細胞和淋巴球功能受損，而持續的糖解作用 (glycolysis) 也會讓病毒更容易複製¹²。再者，糖尿病患者普遍處於先天免疫低下和慢性發炎反應的狀態之下，過度活化的發炎和不均衡的免疫反應可能會讓病程惡化的更快，也有研究發現，糖尿病可能會導致 ACE2 的表現增加¹³，而在動物實驗中，某些類型的降血糖藥物如類升糖素胜 (Glucagon-Like Peptide-1) 及第 2 型鈉-葡萄糖共同轉運蛋白抑制劑 (Sodium-glucose cotransporter 2) 亦發現此一現象，但能不能運用在人類身上可能需要更多研究來佐證。最後，因為胰島素阻抗及高血糖引發的氧化壓力、內皮細胞損傷等，使得糖尿病患者本身就微血管 (microvascular) 和大血管 (macrovascular) 併發症息息相關，而新冠病毒已知會導致凝血異常和微小血栓生成，這些影響加乘後最終導致更差的預後。

糖尿病和新冠病毒彼此間存在著雙向關係，糖尿病導致染疫的預後較差，而染疫會惡化糖尿病的控制¹¹。目前已有充分的證據顯示，新冠病毒感染本身就是致糖尿病 (diabetogenic) 的狀態，這使得未罹患糖尿病者出現高血糖、已罹患糖尿病者的血糖變得難以控制¹⁴。數篇

中國武漢的病例報告發現感染新冠病毒可能導致新生成的糖尿病，且一開始就以糖尿病酮酸血症 (diabetic ketoacidosis) 和高血糖高滲透壓狀態 (hyperglycemic hyperosmolar state) 來表現¹⁵，可能的原因包括新冠病毒對胰島細胞的直接破壞，這使得 beta 細胞中分泌胰島素的分泌顆粒 (secretory granules) 減少且分泌胰島素的機制也失調¹⁶，也有學者推論，新冠病毒會誘發自體免疫抗體的產生，進而對 beta 細胞造成破壞，產生類似第一型糖尿病的結果¹⁷。此外，為了抑制發炎和減低重症率，常會使用全身性類固醇，而依照 RECOVERY trial 給予的治療劑量都是較高的¹⁸，一篇統合分析發現接受全身性類固醇的病人有 32.3% 會導致高血糖，18.6% 的病人成為糖尿病¹⁹。最後，壓力性高血糖 (stress hyperglycemia) 和潛藏糖尿病等，也都是可能的原因。

至於 COVID-19 感染後中長期的影響，近期一篇回溯性世代研究納入 COVID-19 住院病人 (包含加護病房及非加護病房)，並以資料庫的人口做為對照組，發現曾染疫者後續不論是新發生糖尿病或心血管疾病的風險都較高²⁰。而最近一個大型世代研究在平均追蹤 1 年後發現，COVID-19 感染者比沒有感染者增加了 46% 的新發生糖尿病風險，其中住院病人比未住院病人風險高，曾住加護病房者又有更高的風險²¹。此外，一篇印度的系統性回顧則報告了 99 個 COVID-19 相關的白黴菌感染 (mucormycosis) 個案，死亡率約 34%，其中有高達 85% 的人患有糖尿病，是一個需要注意的併發症²²。因此，糖尿病患者染疫期間應該要更小心的監控血糖，而在疾病嚴重度高的非糖尿病患者，後續應注意新發生的糖尿病。

甲狀腺

COVID-19 急性期就有觀察到甲狀腺功能的異常，在非加護病房病人中有 20% 會表現甲狀腺毒症，5% 表現甲狀腺功能低下²³。而另一篇研究發現雖然大部分病人的甲狀腺功能在正常範圍，但入院時甲促素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、游離甲狀腺素 (free T4) 的濃

度比非 COVID-19 的病人低，符合疾病甲狀腺正能症 (sick euthyroid syndrome) 的表現²⁴。COVID-19 感染後約三個月大部分的甲狀腺功能異常都會恢復，但有少數病人出現甲狀腺過氧化酶抗體 (anti-thyroid peroxidase, anti-TPO) 陰性轉陽性，暗示其誘發自體免疫疾病的可能²⁵。

在 COVID-19 恢復期有亞急性甲狀腺炎 (subacute thyroiditis) 的案例被報告，一篇文獻回顧中發現亞急性甲狀腺炎個案大部分為女性，發生在感染後 3 天到 49 天，其中約有一半發生在感染四週後²⁶。病人的臨床表現包括發燒、心悸及頸部疼痛，實驗室檢查有發現紅血球沉降速率 (ESR) 上升、被壓制的 TSH 及上升的 free T4 濃度。這些病人大多使用非類固醇抗發炎藥或類固醇治療，其病程大約為二到四週。亞急性甲狀腺炎的病理機轉可能包括病毒直接的感染破壞和間接由細胞激素風暴引起的發炎反應導致。

病毒和壓力等環境因子常跟自體免疫甲狀腺疾病相關²⁷，數個 COVID-19 相關的葛瑞夫茲氏病 (Graves' disease) 案例報告也被提出²⁶。其中有案例曾有葛瑞夫茲氏病的病史，緩解了三十年卻在 COVID-19 感染後復發，其他案例則是新診斷的葛瑞夫茲氏病²⁸。這些案例大多發生在 COVID-19 感染的一個月到兩個月以後。實驗室數據常表現 TSH 濃度被嚴重壓制 (小於 0.01mIU/mL) 及血中甲促素受器抗體 (TRAb) 抗體陽性。此外，橋本氏甲狀腺炎案例也在 COVID-19 感染後 10 天到六個月之間被發現²⁶，臨床表現以疲倦為主，血中可發現 anti-TPO 抗體及甲狀腺球蛋白抗體 (anti-Tg) 抗體。

雖然在 COVID-19 感染後急性期發生的甲狀腺功能異常大部分都會恢復²⁵，但在康復期仍可能產生亞急性甲狀腺炎或誘發甲狀腺自體免疫疾病如葛瑞夫茲氏病和橋本氏甲狀腺炎。因此，COVID-19 病人感染後若出現甲狀腺功能異常之症狀，要考慮甲狀腺疾病的可能。

腎上腺

細菌和病毒性的腎上腺感染並不少見，解

剖報告也的確在腎上腺偵測到有新型冠狀病毒²⁹。組織病理學研究發現 COVID-19 病人中 42.9% 有腎上腺病灶，包括缺血性壞死、皮質脂質退化、出血及非特異性的局部腎上腺炎，但這些病灶似乎沒有讓病人在臨床上產生腎上腺機能不全的表現³⁰。然而，因為腎上腺豐富的血流供應，腎上腺梗塞造成腎上腺機能不足的案例有被報告在 COVID-19 病人中，其病因可能來自腎上腺出血或微小血管栓塞 (microvascular thrombosis)^{31,32}。研究在 23% 有嚴重肺實質病變之 COVID-19 病人的電腦斷層攝影上看到急性腎上腺梗塞的表現³³。最後，COVID-19 感染後產生促腎上腺皮質激素抗體 (anti-ACTH) 抗體也是造成腎上腺傷害的一個可能機轉³⁴。

雖然 COVID-19 傷害腎上腺的機轉很多，但研究發現 COVID-19 住院病人的皮質醇濃度比非 COVID-19 病人顯著較高³⁵，符合身體應對壓力時的正常皮質醇反應，暗示腎上腺機能不足可能沒有預想的那麼常見。另外，COVID-19 可能導致一種可逆的腎上腺機能不足，稱為重大疾病相關的皮質功能不全 (critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI)，其意義為體內的皮質醇沒有高到足以應對疾病帶來的龐大壓力，原因可能來自下視丘 - 腦垂體 - 腎上腺軸 (hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA axis) 損傷或糖皮質素受器阻抗 (glucocorticoid receptor resistance)³⁶。一篇研究發現 14.5% 的 COVID-19 病人有腎上腺機能不足，18.3% 的病人有 CIRCI³⁷。其他的研究則指出 CIRCI 的盛行率在 4.5% 到 66.7%³⁸⁻⁴⁰，這些研究之間有較大的異質性，所以其盛行率還沒有明確的結論。

腎上腺功能在 COVID-19 恢復期的影響目前還沒有定論。一篇觀察性研究發現 70 名診斷 COVID-19 三個月的病人，在 ACTH 刺激試驗中腎上腺功能皆為正常，其中 COVID-19 嚴重度、是否接受 dexamethasone 治療和是否有恢復期疲倦都不影響基礎和峰值皮質醇濃度⁴¹。然而，一個原發性腎上腺機能不全的案例在 COVID-19 感染後五個月被診斷，以反覆低血鈉來表現⁴²。一個中樞性腎上腺機能

不足案例也被報告在 COVID-19 感染的一周後，臨床表現為消化不良、嗜酸性白血球血症 (eosinophilia)⁴³。總結來說，長新冠常見的症狀包括持續疲倦、虛弱、噁心，跟腎上腺機能的表現有所重疊，雖然大部分病人腎上腺功能在恢復期沒有異常，但急性期對腎上腺傷害的確存在，此傷害是否會持續到恢復期還不清楚。因此，在有相關症狀的病人即使在診斷數個月後也應被考慮腎上腺機能不全的可能。

腦垂體

腦垂體上有 ACE2 的表現，病毒可以藉由血液路徑或直接從篩板 (cribriform plate) 進入中樞神經系統，直接影響腦垂體。COVID-19 相關的腦垂體中風 (pituitary apoplexy) 病例系列已被提出，其臨床表現主要是頭痛及視力受損，少數有發現腦垂體前葉賀爾蒙缺乏⁴⁴。這些個案大多被報告在急性期，但有一例在 COVID-19 診斷後一個月發生。影像學的發現是大多是在腦垂體巨腺瘤 (macroadenoma) 中發生出血，而大部分的病人都有成功地接受手術治療。腦下垂體中風的發生機轉可能是已存在的腦垂體腺瘤在 COVID-19 感染後發生出血，其風險可能跟病毒入侵、血小板下降、凝血功能異常或血壓的急遽下降有關⁴⁴。此外，數個 COVID-19 相關的抗利尿激素不當分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone, SIADH) 的個案也被提出⁴⁵。低血鈉在 COVID-19 住院病人中發生率可達兩成到五成，其發生原因可能跟介白素引起不適當的抗利尿激素分泌有關⁴⁶。最後，腦垂體後葉也可能受病毒的影響。有一個案例在 COVID-19 感染過後兩個月後表現夜尿、多尿及多渴 (polydipsia)，實驗室數據符合中樞性尿崩症，核磁共振造影發現腦垂體柄神經腦垂體炎 (infundibulo-neurohypophysitis)⁴⁷。因此，當恢復期的病人有頭痛、視力缺損、尿崩的表現時，我們需要考慮腦垂體疾病的可能。

性腺

COVID-19 男性病人解剖報告中可以在睪丸

偵測到新冠病毒⁴⁸，組織病理學檢查發現睪丸和副睪有間質性水腫、充血 (congestion)，細精管內的細胞凋亡數量也顯著增加⁴⁹，顯示了睪丸受病毒感染影響的可能。在性腺激素方面，研究發現一半的 COVID-19 住院男性有低血清睪固酮⁵⁰。COVID-19 男性跟健康對照組相比，也可發現血中促黃體素 (luteinizing hormone, LH) 濃度上升，睪固酮跟 LH 之比相應的降低⁵¹，暗示了原發性性腺功能衰竭的可能。此外，身體應對壓力時會增加皮質醇的分泌，可能導致 LH 的釋放被抑制，間接對性腺造成影響⁵²。COVID-19 病人的精液在急性期跟恢復期都曾被偵測到病毒⁵³，精子生成受損也在許多研究被發現，包括精子數量減少及精子活動力下降^{54,55}。此外，精子生成是一個對溫度敏感的過程，因此發燒本身極可造成精子數量減少、活動力下降⁵⁶。

在女性方面，卵巢同樣可被偵測到新冠病毒⁴⁸。COVID-19 感染的生育年齡女性抗穆氏管荷爾蒙 (anti-Müllerian hormone, AMH) 濃度比健康對照組低，暗示卵巢儲備功能的下降⁵⁷。在接近五分之一的 COVID-19 女性病人可發現月經量減少或週期延長⁵⁸。不僅是 COVID-19 本身，疫情下的精神壓力也是一個影響性腺功能的因素，一篇研究發現從疫情開始之後 46% 的參與者有月經週期的改變、53% 有惡化的經前症狀⁵⁹。

COVID-19 對於生殖功能潛在的長期影響也有被觀察到。COVID-19 恢復期的男性 25% 有寡精子症或無精子症，而且無精子症的發生和 COVID-19 的嚴重度有關⁶⁰。一篇縱貫研究發現 COVID-19 病人在精子型態、精子濃度、精液量有顯著的受損，而且這個狀況會持續到感染後 60 天⁶¹。一篇前瞻性研究討論了對繁殖力的影響，用準備受孕的伴侶每排卵周期的受孕機率來計算繁殖力，結果發現在 COVID-19 感染 60 天內的男性有繁殖力下降的現象⁶²。在女性方面，有兩篇案例報告指出 COVID-19 感染後七個月和十二個月被發現有卵巢早衰 (premature ovarian failure) 及不孕的表現⁶³。然而，一篇前瞻性研究納入進行人工生殖治療的女性，發現

COVID-19 感染並不會影響這些人的胚胎數據表現及臨床成果⁶⁴。總結來說，COVID-19 長期對於生殖功能的潛在影響不可被忽視，但需要更多大型的研究來釐清。

副甲狀腺與骨質代謝

在 COVID-19 病人身上急性低血鈣相當常見，盛行率可以高達 62.6 到 82%，並且跟較差的預後有關^{65,66}。COVID-19 的住院病人中維生素 D 缺乏的盛行率可以高達八成⁶⁷，是病人造成低血鈣的一個原因之一。維生素 D 在人體除了參與鈣磷離子的新陳代謝也涉及免疫反應的調控。統合分析文章發現低維生素 D 濃度跟 COVID-19 感染的風險、嚴重度、死亡率有關^{68,69}。因此，維生素 D 補充擁有改善疾病嚴重度的潛力。許多臨床研究使用多種不同的治療策略但也報告了截然不同的結果。有些隨機對照試驗發現維生素 D 治療沒有得到好處^{70,71}，但最近一些統合分析的結論則認為維生素 D 補充對 COVID-19 感染和嚴重度有益處^{72,73}。

除了維生素 D 缺乏之外，COVID-19 病人的低血鈣被認為也跟不足的副甲狀腺代償反應有關⁷⁴。研究發現低血鈣的病人大多表現了維生素 D 缺乏，但其中維生素 D 缺乏的病人僅有五分之一的人有代償性的副甲狀腺高能症 (hyperparathyroidism)⁷⁴。副甲狀腺反應受損的機轉目前還不明確，除了病毒的直接影響，也可能和呼吸性鹼中毒增加副甲狀腺在腎臟的受器阻抗有關⁷⁵。此外，COVID-19 後新發生的原發性副甲狀腺低能症案例已經被報告，這可能是副甲狀腺直接被影響的證據^{76,77}。

COVID-19 病人的鈣離子濃度在康復三個月後就和健康對照組沒有差異了，暗示低血鈣僅是一個暫時性的表現⁷⁸。在恢復期另一個重要議題則是脊椎骨折 (morphometric fracture)，型態測量學的脊椎骨折是骨質疏鬆一個重要的臨床表現，在 COVID-19 病人上其盛行率可以高達 36%，而且這些有脊椎骨折的病人有更高的非侵襲性機械通氣需求及死亡率⁷⁹。住院中有脊椎骨折的 COVID-19 病人在六個月追蹤的時

表一：COVID-19 在各內分泌系統的併發症

內分泌系統	併發症
糖尿病	新生糖尿病 (new-onset diabetes)
甲狀腺	亞急性甲狀腺炎 (subacute thyroiditis) 葛瑞夫茲氏病 (Graves' disease) 橋本氏甲狀腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)
腎上腺	腎上腺機能不足 (adrenal insufficiency)
腦垂體	腦下垂體中風 (pituitary apoplexy) 中樞性尿崩症 (central diabetes insipidus)
性腺	精子生成受損 (impaired spermatogenesis) 卵巢早衰 (premature ovarian failure)
副甲狀腺與骨質代謝	維生素 D 缺乏 (hypovitaminosis D) 副甲狀腺低能症 (hypoparathyroidism)

候也有比較差的呼吸功能⁸⁰。總結來說，曾發生有症狀的低血鈣的 COVID-19 病人在恢復期可以考慮追蹤鈣跟維生素 D 濃度及補充，而有脊椎骨折的病人要注意呼吸功能的衰退。

結 論

目前大部分的資料顯示 COVID-19 急性期觀察到的內分泌功能變化在恢復期傾向於回到正常，然而這些研究的證據力還沒有很強。一些內分泌的併發症仍然可以在恢復期被發現，像是新發生的糖尿病、亞急性甲狀腺炎、被誘發的自體免疫甲狀腺疾病、精子生成異常，甚至包括一些可能危及生命的內分泌疾病，例如腦垂體中風和急性腎上腺機能不足（表一）。目前為止，相關研究的結論還沒有比較有力的證據，因此我們還需要更多大型的研究去評估 COVID-19 對內分泌器官的中長期影響。

參考文獻

- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;27(4):601-15.
- C Chen C, Haupt SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis* 2022;226(9):1593-607.
- Su Y, Yuan D, Chen DG, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell* 2022;185(5):881-95.e20.
- Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med* 2021;114(9):428-42.
- Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol* 2022;322(1):C1-11.
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26(7):1017-32.
- Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med* 2022;54(1):1473-87.
- Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* 2021;591(7851):639-44.
- Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2. *Endocrinology* 2020;161(9):bqaa108.
- Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(1):11-30.
- Unnikrishnan R, Misra A. Diabetes and COVID19: a bidirectional relationship. *Nutr Diabetes* 2021;11(1):21.
- Codo AC, Davanzo GG, Monteiro LB, et al., Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1alpha/Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metab* 2020;32(3):437-46.e5.
- Li G, Chen Z, Lv Z, et al. Diabetes Mellitus and COVID-19: Associations and Possible Mechanisms. *Int J Endocrinol* 2021;2021:7394378.
- Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):513-7.
- Li H, Tian S, Chen T, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(10):1897-906.
- Kamrath C, Monkemoller K, Biester T, et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type

- 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA* 2020;324(8):801-4.
17. Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(6):2211-7.
 18. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693-704.
 19. Liu XX, Zhu XM, Miao Q, et al. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2014;65(4):324-32.
 20. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ* 2021;372:m693.
 21. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(5):311-21.
 22. Pal R, Singh B, Bhadada SK, et al. COVID-19-associated mucormycosis: An updated systematic review of literature. *Mycoses* 2021;64(12):1452-9.
 23. Lania A, Sandri MT, Cellini M, et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol* 2020;183(4):381-7.
 24. Khoo B, Tan T, Clarke SA, et al. Thyroid function before, during, and after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(2):e803-11.
 25. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, et al. Long COVID in Patients With Mild to Moderate Disease: Do Thyroid Function and Autoimmunity Play a Role? *Endocr Pract* 2021;27(9):894-902.
 26. Murugan AK, Alzahrani AS. SARS-CoV-2: emerging role in the pathogenesis of various thyroid diseases. *J Inflamm Res* 2021;14:6191-221.
 27. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2004;150(5):605-18.
 28. Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest* 2020;43(10):1527-8.
 29. Kanczkowski W, Evert K, Stadtmüller M, et al. COVID-19 targets human adrenal glands. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(1):13-6.
 30. Freire Santana M, Borba MGS, Baía-da-Silva DC, et al. Case report: adrenal pathology findings in severe COVID-19: an autopsy study. *Am J Trop Med Hyg* 2020;103(4):1604-7.
 31. Kumar R, Guruparan T, Siddiqi S, et al. A case of adrenal infarction in a patient with COVID 19 infection. *BJR Case Rep* 2020;6(3):20200075.
 32. Frankel M, Feldman I, Levine M, et al. Bilateral adrenal hemorrhage in coronavirus disease 2019 patient: a case report. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(12):3745-9.
 33. Leyendecker P, Ritter S, Riou M, et al. Acute adrenal infarction as an incidental CT finding and a potential prognosis factor in severe SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort analysis on 219 patients. *Eur Radiol* 2021;31(2):895-900.
 34. Pérez-Torres D, Díaz-Rodríguez C, Armentia-Medina A. Anti-ACTH antibodies in critically ill covid-19 patients: a potential immune evasion mechanism of SARS-CoV-2. *Med Intensiva (Engl Ed)* 2022;46(8):472-4.
 35. Tan T, Khoo B, Mills EG, et al. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(8):659-60.
 36. Téblick A, Peeters B, Langouche L, Van den Berghe G. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(7):417-27.
 37. Kumar B, Gopalakrishnan M, Garg MK, et al. Endocrine dysfunction among patients with COVID-19: a single-center experience from a tertiary hospital in India. *Indian J Endocrinol Metab* 2021;25(1):14-9.
 38. Mao Y, Xu B, Guan W, et al. The adrenal cortex, an underestimated site of SARS-CoV-2 infection. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;11:593179.
 39. Tan T, Khoo B, Mills EG, et al. Cortisol concentrations and mortality from COVID - 19 - Authors' reply. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(10):809-10.
 40. Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, et al. The impact of COVID-19 viral infection on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr Pract* 2021;27(2):83-9.
 41. Clarke SA, Phylactou M, Patel B, et al. Normal Adrenal and Thyroid Function in Patients Who Survive COVID-19 Infection. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(8):2208-20.
 42. Perez JS, Cohen M, Zapater JL, Eisenberg Y. Abstract# 1004257: Primary adrenal insufficiency after COVID-19 infection. *Endocr Pract* 2021;27(6):S19.
 43. Chua MWJ, Chua MPW. Delayed onset of central hypocortisolism in a patient recovering from COVID-19. *AACE Clin Case Rep* 2021;7(1):2-5.
 44. Martinez-Perez R, Kortz MW, Carroll BW, et al. Coronavirus disease 2019 and pituitary apoplexy: a single-center case series and review of the literature. *World Neurosurg* 2021;152: e678-7.
 45. Yousaf Z, Al-Shokri SD, Al-Soub H, Mohamed MF. COVID-19-associated SIADH: a clue in the times of pandemic! *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318(6):E882-5.
 46. Berni A, Malandrino D, Parenti G, Maggi M, Poggesi L, Peri A. Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: may all fit together? *J Endocrinol Invest* 2020;43(8):1137-9.
 47. Misgar R, Rasool A, Wani A, Bashir M. Central diabetes insipidus (Infundibuloneuro hypophysitis): A late complication of COVID-19 infection. *J Endocrinol Invest* 2021;44(12):2855-6.
 48. Maccio U, Zinkernagel AS, Schuepbach R, et al. Long-term persisting SARS-CoV-2 RNA and pathological findings: lessons learnt from a series of 35 COVID-19 autopsies. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:778489.
 49. Li H, Xiao X, Zhang J, et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine* 2020;28:100604.
 50. Çayan S, Uğuz M, Saylam B, Akbay E. Effect of serum total testosterone and its relationship with other laboratory parameters on the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in SARS-CoV-2 infected male patients: a

- cohort study. *Aging Male* 2020;23(5):1493-503.
51. Ma L, Xie W, Li D, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: a single center-based study. *MedRxiv* 2020.
 52. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress* 2017;20(5):476-94.
 53. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020;3(5):e208292.
 54. Pazir Y, Eroglu T, Kose A, Bulut TB, Genc C, Kadihasanoglu M. Impaired semen parameters in patients with confirmed SARS-CoV-2 infection: A prospective cohort study. *Andrologia* 2021;53(9):e14157.
 55. Donders GG, Bosmans E, Reumers J, et al. Sperm quality and absence of SARS-CoV-2 RNA in semen after COVID-19 infection: a prospective, observational study and validation of the SpermCOVID test. *Fertil Steril* 2022;117(2):287-96.
 56. Sergerie M, Mieusset R, Croute F, Daudin M, Bujan L. High risk of temporary alteration of semen parameters after recent acute febrile illness. *Fertil Steril* 2007;88(4):970.e1-7.
 57. Ding T, Wang T, Zhang J, et al. Analysis of ovarian injury associated with COVID-19 disease in reproductive-aged women in Wuhan, China: an observational study. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:635255.
 58. Li K, Chen G, Hou H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reproductive biomedicine online* 2021;42(1):260-7.
 59. Phelan N, Behan LA, Owens L. The impact of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health. *Front Endocrinol* 2021;12:642755.
 60. Gacci M, Coppi M, Baldi E, et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Hu Reprod* 2021;36(6):1520-9.
 61. Maleki BH, Tartibian B. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction* 2021;161(3):319-31.
 62. Wesselink AK, Hatch EE, Rothman KJ, et al. A prospective cohort study of COVID-19 vaccination, SARS-CoV-2 infection, and fertility. *Am J Epidemiol* 2022;191(8):1383-95.
 63. Madaan S, Jaiswal A, Kumar S, Talwar D, Halani D. Premature ovarian failure-A long COVID sequelae. *Med Sci* 2021;25(112):1286-90.
 64. Wang M, Yang Q, Ren X, et al. Investigating the impact of asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection on female fertility and in vitro fertilization outcomes: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine* 2021;38:101013.
 65. Di Filippo L, Formenti AM, Rovere-Querini P, et al. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine* 2020;68(3):475-8.
 66. Liu J, Han P, Wu J, Gong J, Tian D. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *J Infect Public Health* 2020;13(9):1224-8.
 67. Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, et al. Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(3):e1343-53.
 68. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open* 2020;3(9):e2019722.
 69. Akbar MR, Wibowo A, Pranata R, Setiabudiawan B. Low serum 25-hydroxyvitamin D (vitamin D) level is associated with susceptibility to COVID-19, severity, and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* 2021;8:660420.
 70. Güven M, Gültekin H. The effect of high-dose parenteral vitamin D3 on COVID-19-related in-hospital mortality in critical COVID-19 patients during intensive care unit admission: an observational cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2021;75(9):1383-8.
 71. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(11):1053-60.
 72. Shah K, Varna V, Sharma U, Mavalankar D. Does vitamin D supplementation reduce COVID-19 severity?: a systematic review. *QJM* 2022;115(10):665-72.
 73. Tentolouris N, Samakidou G, Eleftheriadou I, Tentolouris A, Jude EB. The effect of vitamin D supplementation on mortality and intensive care unit admission of COVID-19 patients. A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Diabetes Metab Res Rev* 2022;38(4):e3517.
 74. di Filippo L, Allora A, Locatelli M, et al. Hypocalcemia in COVID-19 is associated with low vitamin D levels and impaired compensatory PTH response. *Endocrine* 2021;74(2):219-25.
 75. Abobaker A Alzwi A. The effect of COVID-19 on parathyroid glands. *J Infect Public Health* 2021;14(6):724-5.
 76. Elkattawy S, Alyacoub R, Ayad S, Pandya M, Eckman A. A novel case of hypoparathyroidism secondary to SARS-CoV-2 infection. *Cureus* 2020;12(8):E10097.
 77. Georgakopoulou VE, Avramopoulos P, Papalexis P, et al. COVID-19 induced hypoparathyroidism: A case report. *Exp Ther Med* 2022;23(5):346.
 78. Gameil MA, Marzouk RE, Elsebaie AH, Rozaik SE. Long-term clinical and biochemical residue after COVID-19 recovery. *Egypt Liver J* 2021;11(1):74.
 79. di Filippo L, Formenti AM, Doga M, Pedone E, Rovere-Querini P, Giustina A. Radiological thoracic vertebral fractures are highly prevalent in COVID-19 and predict disease outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(2):e602-14.
 80. di Filippo L, Compagnone N, Frara S, et al. Vertebral Fractures at hospitalization predict impaired respiratory function at follow-up of COVID-19 survivors. *Endocrine* 2022; 77(2):392-400.

Impact of COVID-19 on the Endocrine System

Shang-Hsien Wu¹, Chun-Yuan Huang², and Po-Tsang Chen¹

*¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Chi Mei Medical Center, Tainan, Taiwan*

²Department of Internal Medicine, Chi Mei Medical Center, Tainan, Taiwan

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), responsible for coronavirus disease 2019 (COVID-19) has been ravaging the world since the end of 2019. The World Health Organization (WHO) also declared this situation as a global pandemic in March 2020. According to living research and reports, some patients fell victim to so-called Long COVID symptoms after recovery, such as fatigue, shortness of breath, joint pain, chest pain, cough, abnormal smell and taste, memory impairment and concentration impairment...etc. In severe cases, it may affect mental health, and even reduce the ability to do daily activities. Up to now, it has caused huge economic losses in the United States, and it has become another public health disaster. According to currently available research, it is generally accepted that the cause of the Long COVID is probably related to the tissue damage, cytokine storm and immune system disorders caused by viral infection. This effects may affect multiple organ system. In this article, we will make a comprehensive review on the impact of COVID-19 on the endocrine system.