

VILNIAUS UNIVERSITETAS MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos institutas, Vidaus ligų ir šeimos medicinos klinika

Miglė Miglinaitė VI kursas, 10 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Naujai diagnozuotas cukrinis diabetas po COVID-19 infekcijos

Newly Diagnosed Diabetes Mellitus after COVID-19 Infection

Darbo vadovė

Doc. dr. Žydrūnė Visockienė

Klinikos vadovas

Prof. Vytautas Kasiulevičius

2024-05-10

migle.miglinaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRAUKA	3
2. SUMMARY	4
3. SANTRUMPOS	5
4. SAŲOKOS	6
5. ĮVADAS	7
6. LITERATŪROS APŽVALGA	8
6.1. SARS-CoV-2 VIRUSAS.....	8
6.2. COVID-19 LIGA.....	9
6.3. CUKRINIO DIABETO TIPAI.....	10
6.4. CUKRINIO DIABETO DIAGNOSTIKA.....	12
6.5. VIRUSAI IR CUKRINIS DIABETAS	14
6.6. NAUJAI DIAGNOZUOTAS CUKRINIS DIABETAS PO COVID-19	15
7. TYRIMO METODIKA	16
7.1. TYRIMO TIPAS	16
7.2. PAIEŠKOS METODAI.....	16
7.3. STRAIPSNIŲ ĮTRAUKIMO IR ATMETIMO KRITERIJAI.....	17
7.4. DUOMENŲ PAIEŠKOS STRATEGIJA.....	17
8. REZULTATAI	18
9. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS	27
10. LITERATŪROS ANALIZĖS TRŪKUMAI	27
11. REKOMENDACIJOS	28
12. IŠVADOS	28
13. LITERATŪROS SAŲAŠAS	29

1. SANTRAUKA

Nuo COVID-19 pandemijos pradžios praėjus keturiems metams, mokslininkai ir gydytojai vis dar stebi ilgalaikes ligos pasekmes. Kai kurie simptomai (nuovargis, dusulys, galvos skausmai) po ligos užsitęsia iki kelių savaitių, mėnesių ar net metų ir šiam reiškiniui apibrėžti yra atsiradęs naujas terminas - pokovidinis sindromas (angl. *post-COVID syndrome, long COVID*). Visgi pastaruoju metu atsiranda vis daugiau tyrimų, leidžiančių daryti prielaidą, jog tarp galimų ilgalaikių COVID-19 ligos pasekmių gali būti ne tik užsitęsę simptomai, bet ir naujai atsiradusios ligos, tarp jų - ir cukrinis diabetas.

Darbo tikslas - atlikti mokslinės literatūros apžvalgą apie naujai atsiradusį 1 tipo cukrinį diabetą (1TCD) po COVID-19 infekcijos.

Uždaviniai: 1. Įvertinti galimą ryšį tarp SARS-CoV-2 infekcijos ir 1TCD atsiradimo. 2. Palyginti naujai diagnozuoto 1TCD dažnį tarp pacientų, kurie buvo užsikrėtę COVID-19, lyginant su tais, kurie nebuvo. 3. Įvertinti naujai diagnozuoto 1TCD atvejų dažnį ir paplitimą COVID-19 pandemijos metu ir po jos, lyginant su ankstesniais metais.

Medžiaga ir metodai. Mokslinės literatūros paieška atlikta tarptautinėje medicinos duomenų bazėje PubMed. Paieškai buvo naudojami raktiniai žodžiai anglų kalba ir jų kombinacijos: naujai atsiradęs 1 tipo cukrinis diabetas (angl. *new-onset type 1 diabetes mellitus*), naujai diagnozuotas diabetas (angl. *newly diagnosed diabetes*), po COVID-19 (angl. *after COVID-19*). Buvo atrinkti aktualiausi moksliniai straipsniai, parašyti anglų kalba, atitinkantys darbo tikslą, ir juose cituojami šaltiniai.

Rezultatai. Į galutinę literatūros analizę buvo įtraukta 15 kriterijus atitinkančių publikacijų. Jose vertinamas ryšys tarp SARS-CoV-2 infekcijos ir naujai atsiradusio 1TCD. Aštuoniose publikacijose buvo iškelta duomenų trūkumo problema, jog nepakanka informacijos norint įrodyti tiesioginį SARS-CoV-2 poveikį 1TCD atsiradimui, nors tyrimų metu buvo stebimas padidėjęs 1TCD atvejų skaičius. Keturiuose tyrimuose autoriai kelia prielaidą, jog SARS-CoV-2 infekcija nėra susijusi su 1TCD išsivystymu.

Išvados. 1. Nors kai kurie tyrimai rodo padidėjusį naujai atsiradusio 1TCD atvejų skaičių COVID-19 pandemijos metu, nėra pakankamai įrodymų, kad būtų nustatytas tiesioginis ryšys su SARS-CoV-2 infekcija. 2. Stebėtas didesnis naujai atsiradusio 1TCD diagnozių dažnis pacientams, kurie buvo užsikrėtę COVID-19, lyginant su nesirgusiais. 3. Dalis tyrimų užfiksavo bendrą naujai atsiradusio diabeto atvejų padidėjimą pandemijos metu ir po jos, lyginant su ankstesniais metais.

2. SUMMARY

Four years since the beginning of the COVID-19 pandemic, scientists are still observing the long-term consequences of the disease. Some symptoms (fatigue, shortness of breath, headaches) persist in the human body for weeks, months, or even years after the illness, and a separate term has been coined for this phenomenon - post-COVID syndrome, or long COVID. However, recent studies suggest that among possible long-term consequences of COVID-19, there may not only be prolonged symptoms but also the emergence of some new conditions - diabetes mellitus included.

The purpose of the study is to perform a literature review on newly diagnosed diabetes following COVID-19 infection.

Objectives: 1. To assess the possible relationship between SARS-CoV-2 infection and the onset of type 1 diabetes mellitus (T1DM)s. 2. To compare the frequency of new onset T1DM between patients who were infected with COVID-19 and those who were not. 3. To evaluate the frequency and prevalence of new onset T1DM cases during and after the COVID-19 pandemic, compared to previous years.

Research material and methods. Scientific literature was searched on the international medical database PubMed. Keywords and their combinations were used for the search: new-onset type 1 diabetes mellitus, newly diagnosed diabetes, after COVID-19. The most relevant scientific articles written in English, corresponding to the purpose of the work, and their sources were selected.

Results. The final literature review included 15 publications. These publications used different approaches to assess the relationship between SARS-CoV-2 infection and new onset T1DM), analyzing whether the COVID-19 pandemic influenced the number of T1DM compared to previous years. Eight publications concluded that there is not enough data to prove a direct link between SARS-CoV-2 and the development of T1DM, although an increase in T1DM cases was observed during the studies. In four studies, the authors suggested that SARS-CoV-2 infection is not related to the development of T1DM.

Conclusions. 1. Although some studies indicate an increase in new onset T1DM cases during the COVID-19 pandemic, there is not enough evidence to establish a direct link with SARS-CoV-2 infection. 2. When comparing the incidence of newly diagnosed T1DM between patients who were infected with COVID-19 and those who were not, an increased rate of diagnoses can be observed among those who had COVID-19 3. Some studies have recorded an overall increase in newly diagnosed diabetes cases during and after the pandemic compared to previous years.

3. SANTRUMPOS

ACE2 (angl. Angiotensin-converting enzyme 2) - angiotenziną konvertuojantis fermentas 2

CD (angl. Diabetes mellitus) – cukrinis diabetas

1TCD (angl. Type 1 diabetes mellitus) - 1 tipo cukrinis diabetas

COVID-19 (angl. Coronavirus disease 2019) – koronaviruso liga 2019

CRB - C reaktyvus baltymas

DKA (angl. Diabetic ketoacidosis) - diabetinė ketoacidozė

ENG - eritrocitų nusėdimo greitis

HbA1c - glikozilintas hemoglobinas

LADA (angl. Latent autoimmune diabetes of adults) - latentinis suaugusiųjų diabetas

MERS (angl. Middle East Respiratory Syndrome) - Vidurio Rytų kvėpavimo takų sindromas

MODY (angl. Moderate onset diabetes in youth) - lėtos eigos jaunų žmonių diabetas

PSO (angl. World Health Organization) - Pasaulio sveikatos organizacija

RNR - ribonukleorūgštis

SARS-CoV (angl. Severe acute respiratory syndrome coronavirus) – sunkus ūminio kvėpavimo sindromo koronavirusas 2

SARS-CoV-2 (angl. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) – sunkus ūminio respiracinio sindromo koronavirusas

TMPRSS2 (angl. Transmembrane serine protease-2) - transmembranė serino proteazė 2

4. SĄVOKOS

Diabetinė ketoacidozė - ūminė metabolinė cukrinio diabeto komplikacija, pasireiškianti hiperglikemija, ketonemija ir metaboline acidoze.

Glikozilintas hemoglobinas – hemoglobino, esančio eritrocituose, dalis, susijungusi su gliukoze. Glikozilinto hemoglobino koncentracijos kraujyje tyrimas atspindi gliukozės koncentracijos pokyčius organizme 3 mėnesių laikotarpyje, matuojamas procentais arba milimoliais molyje (mmol/mol).

Glikemija – gliukozės kiekis veninėje kraujo plazmoje, matuojamas mmol/l.

Hiperglikemija – gliukozės kiekio kraujyje padidėjimas, pasireiškiantis bet kurios angliavandenių apykaitos sutrikimo stadijos metu.

Limfopenija - limfocitų kiekio kraujyje sumažėjimas.

Polidipsija - padidėjęs troškulys

Poliurija - gausus šlapinimasis

Virulentiškumas (lot. virulentus – nuodingas) – mikroorganizmo patogeniškumo laipsnis, patogeno gebėjimo sukelti ligą stiprumas.

5. ĮVADAS

Apie sunkaus ūminio respiracinio sindromo virusą 2 (SARS-CoV-2), sukeltą koronaviruso ligą 2019 (COVID-19) pirmą kartą buvo pranešta 2019 metų gruodžio mėnesį Kinijoje, Uhano mieste (1). Netrukus virusas išplito daugelyje šalių (Lietuvoje pirmasis atvejis užfiksuotas 2020 metų vasario 28 dieną) ir Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) 2020 m. kovo 11 d. naujojo koronaviruso protrūkį paskelbė pasauline COVID-19 pandemija (11).

Šiandien, nuo pandemijos pradžios praėjus keturiems metams, vis dar plačiai kalbama apie SARS-CoV-2 viruso sukeltą mirtingumą, trumpalaikes bei ilgalaikes komplikacijas. PSO duomenimis per pastaruosius ketverius metus pasaulyje nuo COVID-19 mirė daugiau kaip 7 milijonai žmonių. Nors pradžioje manyta, jog COVID-19 liga yra susijusi tik su kvėpavimo sistemos ligomis, bet po atliktų tyrimų, kai viruso baltymų buvo rasta ne tik plaučiuose, bet ir kituose organuose, paaiškėjo, jog COVID-19 liga gresia įvairiomis komplikacijomis ir kitoms organų sistemoms, ypač širdies ir kraujagyslių: miokarditas, miokardo infarktas, širdies nepakankamumas, ritmo sutrikimai, venų tromboembolija (27, 44, 57). Po COVID-19 pandemijos buvo pastebėtas naujas reiškinys, vadinamas postkovidiniu sindromu arba „ilguoju COVID-19“. Tai būklė, kai pacientai, pasveikę nuo pirminės infekcijos, vis tiek patiria ilgalaikius simptomus, tokius kaip nuolatinis nuovargis, galvos skausmai, dusulys ar trumpalaikės atminties sutrikimai (29).

Mokslininkų tyrimai, apimantys skirtingas COVID-19 sergančiųjų grupes, atskleidė, kad cukrinis diabetas (CD) yra svarbus veiksnys, padidinantis sunkių COVID-19 pasekmių, tokių kaip hospitalizacija ir mirtingumas, riziką (4, 35). Lėtinės ligos, tokios kaip hipertenzija, širdies ir kraujagyslių ligos, inkstų ligos, nutukimas ir CD, padidina riziką užsikrėsti COVID-19 (26, 53). Be to, sunki ūminio respiracinio sindromo koronaviruso 2 infekcija gali tiesiogiai paveikti CD sergančiuosius, sukeldama nekontroliuojamus hiperglikemijos epizodus, dėl kurių jiems gali prireikti didesnių insulino dozių (19). Manoma, kad ūmios metabolinės komplikacijos atsiranda dėl neigiamo koronaviruso poveikio β -ląstelėms, o tai gali sukelti diabetinę ketoacidozę diabetu sergantiems žmonėms, hiperglikemiją tiems, kurie neturėjo ankstesnės diabeto istorijos, ir net skatinti naujo CD atsiradimą (3).

Tiriant tiesioginį viruso poveikį, susiduriama su iššūkiu: nuo COVID-19 pandemijos praėjo santykinai nedaug laiko, todėl sunku įvertinti ilgalaikes pasekmes. Tikslesni duomenys bus gauti tada, kai pacientai bus stebimi ilgesnį laiką, leidžiant nustatyti galimus naujų ligų atsiradimo modelius. Žinoma, kad cukriniu diabetu sergantiems žmonėms COVID-19 infekcija kelia didesnę sunkių komplikacijų ir blogesnės prognozės riziką, bet keliais pastaraisiais metais tyrinėjamas ir naujas galimas sudėtingas dvikryptis ryšys - ar COVID - 19 liga gali pati savaime sukelti cukrinį diabetą ir koks galėtų būti tokio poveikio mechanizmas?

6. LITERATŪROS APŽVALGA

6.1. SARS-CoV-2 VIRUSAS

Koronavirusai yra *Coronaviridae* šeimos virusai, galintys sukelti ir paprastą peršalimą su įprastais simptomais (karščiavimas, kosulys, gerklės skausmas), ir tokias virusinės kvėpavimo takų ligas, kaip Vidurio Rytų kvėpavimo takų sindromas (MERS) ir sunkus ūminis kvėpavimo sindromas (SARS) (28).

2020 metais pasaulinę pandemiją sukėlęs sunkus ūminis kvėpavimo sindromo koronavirusas 2 (SARS-CoV-2) priklauso *Betacoronavirus* genčiai. SARS-CoV-2 turi teigiamą viengrandę RNR, šio viruso genetinė seka 79 proc. atitinka SARS-CoV ir 50 proc. MERS-CoV (28). Dėl tam tikrų struktūrinių skirtumų (literatūroje daug dėmesio skiriama S baltymo genui) SARS-CoV-2 pasižymi santykinai didesniu mutacijų dažniu, greičiau plinta, skirtingai reaguoja į gydymą.

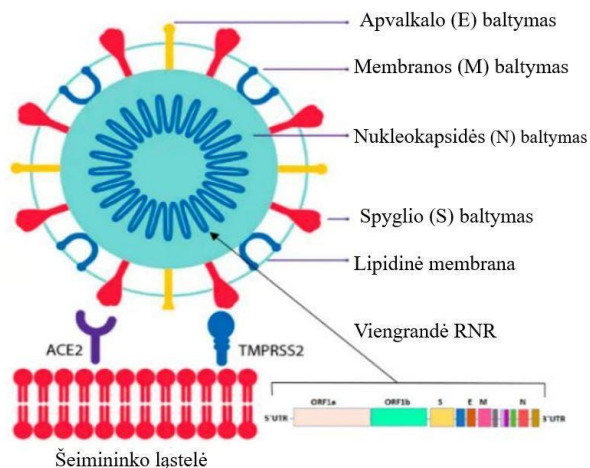
SARS-CoV-2 genomus koduoja 4 struktūrinius baltymus:

N - nukleokapsidės (angl. nucleocapsid)

S - spyglio (angl. spike)

M - membranos (angl. membrane)

E - apvalkalo (angl. envelope)



1 pav. Schematinė SARS-CoV-2 struktūra ir prisijungimas prie angiotenziną konvertuojančio fermento 2 (ACE2) receptoriaus (5)

Viruso spyglio (S) baltymo ir ląstelėje esančių ACE2 ir TMPRSS2 sąveika yra svarbi SARS-CoV-2 patekimui į ląsteles: S baltymas naudoja ACE2 prisijungimui ir TMPRSS2 aktyvavimui (5). Taigi, virusas patenka į ląstelę endosominiu būdu, prisijungia prie ACE2 receptoriaus ir įvyksta proteolizė, lemianti viruso - ląstelės susijungimą (52).

Transmembraninė serino proteazė (TMPRSS2) yra ląstelės paviršiaus baltymas, labiausiai

išreikštas endotelio ląstelėse (kvėpavimo takuose ir virškinamajame trakte). Angiotenziną konvertuojantis fermentas 2 yra SARS-CoV ir SARS-CoV-2 ląstelinis receptorių, itin išreikštas kasos endokrininėse ląstelėse (49).

Pirmame paveiksle (1 pav.) vaizduojamas SARS-CoV-2 viruso prisijungimas prie šeimininko ląstelės paviršiuje esančio angiotenziną konvertuojančio fermento 2 (ACE2) receptoriaus. Genetinės rekombinacijos ir variacijos būdu koronavirusas gali prisitaikyti ir užkrėsti naujus šeimininkus (54).

6.2. COVID-19 LIGA

SARS-CoV-2 sukeltos infekcinės ligos pavadinimas yra COVID-19. Žmonėms pirmą kartą ji buvo nustatyta 2019 metų gruodį, o 2020 metų kovo 11 dieną PSO pranešė apie visuotinę pandemiją. Tarptautinės ekstremalios situacijos pabaiga buvo paskelbta 2023 metų gegužės 4 dieną per Nepaprastųjų situacijų komiteto posėdį. PSO generalinis direktorius šį sprendimą grindė tuo, kad, nors COVID-19 vis dar egzistuoja ir išlieka pasauline sveikatos grėsme, kolektyvinio imuniteto lygis padidėjo, o hospitalizacijų ir mirties atvejų skaičius sumažėjo. Kita vertus, visos viruso vystymosi ir mutacijų galimybės vis dar nėra žinomos, išlieka ilgalaikių COVID-19 komplikacijų rizika.

COVID-19 plinta oro lašeliniu būdu, esant artimam kontaktui. Infekcija gali būti besimptomė arba pasireikšti lengva, vidutine, sunkia ir kritiškai sunkia COVID-19 ligos forma. Vidutinis laikas nuo kontakto iki simptomų pasireiškimo yra 5 dienos, o 97,5 proc. žmonių simptomai išsivysto per 11,5 dienas (54). Dažniausi COVID-19 ligos simptomai: karščiavimas (70-90 proc.), sausas kosulys (60-80 proc.), dusulys (53-80 proc.). Šiek tiek rečiau pasitaikantys simptomai yra nuovargis (38 proc.), raumenų skausmai (15-44 proc.), pykinimas/vėmimas ir diarėja (15-39 proc.), galvos skausmas, kai kurie žmonės praranda uoslę arba skonį (54). Kaip ir daugelio kitų virusinių kvėpavimo takų ligų (pavyzdžiui, gripo) atveju, taip ir sergant COVID-19, kraujyje gali būti nespecifinių laboratorinių pokyčių (padidėję uždegiminiai rodikliai - CRP, ENG; esant sudėtingesnei ligos formai - limfopenija), bet dėl specifiškumo trūkumo COVID-19 diagnostikoje šie tyrimai dažniausiai nėra taikomi (54).

COVID-19 liga yra itin pavojinga turintiems rizikos veiksnių: vyriška lytis, vyresnis amžius (≥ 65 metai), hipertenzija, širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, nutukimas, cukrinis diabetas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, vėžiniai susirgimai (26, 36). Rizikos veiksniai yra susiję ne tik su didesne komplikacijų, bet ir mirtingumo nuo COVID-19 infekcijos rizika (36). Į vykstančius stiprius sisteminius uždegiminius procesus reaguoja visas organizmas, todėl COVID-19 komplikacijos yra susiję ne tik su kvėpavimo sistemos pažeidimais (plaučių uždegimas, ūminis respiracinio distreso sindromas), bet ir kitų organų sistemų funkcijų sutrikimais:

- Ūminis širdies nepakankamumas, širdies ritmo sutrikimai, miokarditas (27)
- Delyras, ilgalaikis nuovargis, kognityvinių funkcijų sutrikimai, nerimas, depresija,

potrauminio streso sutrikimas (9)

- Tromboembolinės komplikacijos (ūminis miokardo infarktas, galvos smegenų insultas, plaučių embolija, giliųjų venų trombozė) (7)

Liga gali būti nustatoma dviem būdais:

- Nustačius koronaviruso SARS-CoV-2 RNR seką su transkripcijos-polimerazės grandininės reakcijos (RT-PGR) testu. Tyrimo jautrumas priklauso nuo mėginio paėmimo laiko, techninių detalių, viruso mutacijų, tiriamosios medžiagos ir kitų veiksnių, todėl klaidingai neigiami (*false-negative*) testo rezultatai gali atsirasti nuo 20 iki 67 proc. pacientų (54)
- Virusų antígeno nustatymas - dažniausiai naudojamas profilaktiniam periodiniam testavimui simptomų neįrašantiems pacientams, kurie turėjo kontaktą su sergančiuoju. Šis diagnostikos būdas labiau rekomenduotinas, kai tiriama ligos židinyje, nustatytas didelis paplitimas ir reikia testuoti didesnę masę žmonių. Svarbu paminėti, jog greitas antigenų testas yra mažiau jautrus nei PGR testas, kuris išlieka COVID-19 ligos diagnostikos aukštesniu standartu.
- Antikūnų tyrimai, naudojami ankstesnės/persirgtos infekcijos diagnostikai.

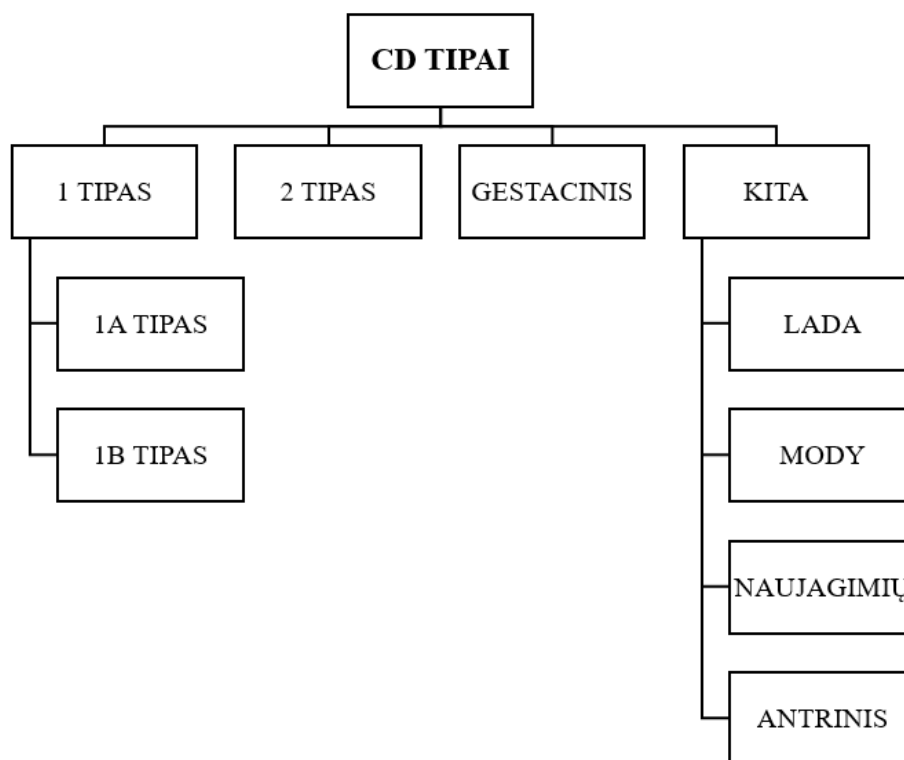
COVID-19 yra liga, paveikianti daugelį organizmo sistemų ir turinti liekamųjų reiškinių, tokių kaip nuolatinis nuovargis, galvos skausmai, dusulys ir trumpalaikės atminties sutrikimai. Kai kurie tyrimai rodo, kad ši liga gali būti susijusi su naujų sveikatos problemų atsiradimu, tokių kaip miokardo infarktas, plaučių fibrozė, aritmija, imuninė trombocitopeninė purpura, o taip pat ir CD. Taip pat yra nemažai studijų, leidžiančių įtarti, kad COVID-19 infekcija gali būti naujai diagnozuoto CD priežastis, tačiau galimi susirgimo mechanizmai dar tiriami.

6.3. CUKRINIO DIABETO TIPAI

Cukrinis diabetas – paveldimų ir įgytų priežasčių sukelta lėtinė liga, kuria sergant dėl insulino gamybos, sekrecijos ar šio hormono poveikio pakitimų sutrinka medžiagų apykaita. Cukrinis diabetas yra vienas labiausiai paplitusių metabolinių sutrikimų visame pasaulyje: tarptautinės diabeto federacijos parengto 10-ojo diabeto atlaso duomenimis, maždaug 537 milijonai suaugusiųjų (20–79 metų) serga cukriniu diabetu. Prognozuojama, kad 2030 m. šis skaičius išaugs iki 643 milijonų, o 2045 m. – iki 783 milijonų.

Cukrinis diabetas yra daug heterogeniškesnė liga nei galima būtų manyti pagal šios ligos

skirstymą į 1TCD ir 2TCD:



2 pav. Cukrinio diabeto tipai

Klinikinėje praktikoje CD klasifikuojamas atsižvelgiant į paciento konstitucines savybes ir amžių ligos manifestavimo metu, glikemiją, ketoacidozę, poreikį insulino terapijai, antikūnus kraujyje (48).

Galima išskirti dar smulkesnę 1 tipo CD tipo klasifikaciją - į 1A ir 1B tipus. A tipas yra autoimuninis diabetas, o B tipui priklauso idiopatinė CD forma, ne autoimuninės kilmės insulino trūkumas (45). 1 tipo autoimuninis CD dažniausiai diagnozuojamas jauniems žmonėms ir jam būdingas autoimuninis atsakas, dėl kurio organizme pradeda gamintis autoantikūnai (įskaitant antikūnus prieš glutamo rūgšties dekarboksilazę, tirozino fosfatazės baltymą ir cinko transportinius baltymus 8, insulino autoantikūnus) prieš insuliną gaminančias kasos β ląsteles, kurios palaipsniui suardomos ir kasa praranda savo endokrininę f-ją (42).

Antro tipo CD susijęs su audinių atsparumu insulinui, kuris vėliau gali pereiti į visišką insulino stygių. Šio tipo diabetas dažnu atveju būna diagnozuojamas vyresnio amžiaus žmonėms, turintiems antsvorio, netinkamus mitybos įpročius bei gyvenantiems sėslų gyvenimo būdą (48). Diagnozuvus 2TCD pradžioje skiriama dieta, rekomenduojama atsisakyti žalingų įpročių ir didinti fizinę krūvį, taip paskatinant medžiagų apykaitą bei atsikratant antsvorio. Taigi, 1TCD paprastai siejamas su visišku kasos išskiriamo insulino kiekio sumažėjimu, o 2TCD – su atsparumu insulinui, insulino

nepakankamumu ir gliukagono pertekliumi (30). Skirtingai nei 1TCD, kurio atveju iš karto paskiriamas insulinas, 2TCD dažniausiai pradedamas gydyti geriamaisiais vaistais.

Nėščiąjų diabetas yra angliavandenių apykaitos sutrikimas, diagnozuojamas nėštumo metu. Patofiziologija primena 2TCD: vyrauja progresuojantis atsparumas insulinui ir yra nuolatinė hiperglikemija (14). Norint išvengti vaisiaus ir motinos komplikacijų, svarbu laiku nustatyti ir gydyti nėščiąjų diabetą. Fizinis aktyvumas ir mitybos pokyčiai išlieka pagrindiniais pagalbinkais, o insulinas į gydymą įtraukiamas, jei reikia tolesnės intervencijos (14).

Latentinis suaugusiųjų diabetas (LADA) priskiriamas 1TCD ir, pasak epidemiologų, iš visų suaugusiųjų, sergančių cukriniu diabetu, pasireiškia tik 2 – 12 proc. pacientų (38). Šis diabeto tipas klinikiniais simptomais turi panašumų į 1TCD, yra siejamas su antikūnais, būdingais 1TCD (antikūnų titras kraujyje prieš glutamo rūgšties dekarboksilazę (anti-GAD)), bet pasižymi lėtesne eiga ir vyresniu amžiumi (>30 metų) (38).

Monogeninis diabetas įprastai yra susijęs su vieno geno mutacija ar pažaida. Labiausiai paplitusi monogeninio diabeto forma, kuri dažniausiai pasireiškia jauname amžiuje ir pasižymi saikia hiperglikemija bei lėta eiga - MODY (*angl. moderate onset diabetes in youth*) - lėtos eigos jaunų žmonių diabetas. Šiuo metu yra nustatyta 14 MODY potipių (47). Dažniausiai pasitaikantys - MODY 2 (GCK genas), MODY 3 (HNF1A genas) ir MODY 1 (HNF4A genas) (10).

Retai, tačiau monogeninis diabetas gali būti ir naujagimiams. Liga dažniausiai diagnozuojama iki 6 mėnesių, jos vystymuisi įtakos turi genetiniai (ZFP57 ir ABCC8 genų mutacijos) ir aplinkos veiksniai (18). Siejama su komplikacijomis, tokiomis kaip vaisiaus augimo sulėtėjimas, dehidratacija, maitinimosi sunkumai.

Antrinis diabetas išsivysto po įvairių kasos ligų (pankreatitas, cistinė fibrozė, kasos navikas, hemochromatozė), kada yra pažeidžiamas arba visiškai pašalinamas kasos audinys, taip pat gali būti sukeltas vaistų ir cheminių medžiagų, pavyzdžiui, vartojant gliukokortikoidus, gydant ŽIV užsikrėtusius žmones arba po organų transplantacijos (2).

Organizme sutrikus angliavandenių apykaitai, kraujyje esanti lėtinė hiperglikemija ženkliai blogina paciento gyvenimo kokybę. Esant nekontroliuojamai ligos eigai ir ilgėjant jos stažui, gresia komplikacijos: diabetinė neuropatija, diabetinė retinopatija, diabetinė nefropatija, širdies ir kraujagyslių ligos, odos būklės pokyčiai (33). Taigi, vieni svarbiausių aspektų yra ankstyva tiksli diagnostika ir tinkamas gydymas.

6.4. CUKRINIO DIABETO DIAGNOSTIKA

Cukrinio diabeto simptomai gali tęstis ilgą laiką ir pasireikšti klasikiniiais hiperglikemijos požymiais: poliurija, polidipsija, mažėjančiu svoriu, padidėjusiu apetitu. Klinikinio ištyrimo metu radus tokius simptomus pirminei diagnozei reikalinga pamatuoti gliukozės kiekį kraujyje, šlapime,

atlikti gliukozės tolerancijos mėginį. Tam tikrais atvejais reikalingi papildomi tyrimai, tokie kaip antikūnų, insulino ar C-peptido tyrimas, leidžiantis įvertinti kasos beta ląstelių sekretinę funkciją (51).

Antikūnų tyrimai yra svarbūs siekiant nustatyti tikslesnę diabeto diagnozę ir patikslinti tipą. Sveikam asmeniui gali rodyti padidėjusią diabeto išsivystymo riziką. Antikūnų buvimas skiriasi priklausomai nuo paciento būklės, ligos stadijos ir kitų veiksnių, todėl diagnozė nustatoma remiantis bendra klinicine ir laboratorine informacija.

Pagrindiniai tiriami autoantikūnai:

<p>Anti-GAD (antikūnai prieš glutamo rūgšties dekarboksilazę)</p>	<p>Anti-GAD tyrimas laikomas vienu jautriausių ir dažniausiai naudojamų antikūnų tyrimų netgi pediatrijoje (13). Jei diagnozavus diabeto požymius anti-GAD yra normos ribose - galima įtarti 2TCD arba gestacinį diabetą, jei koncentracija padidėjusi - 1T CD.</p>
<p>Anti-IA2 (antikūnai prieš tirozino fosfatazės baltymą)</p>	<p>Tirozino fosfatazė randama kasos β ląstelėse tankių granulių pavidalu ir yra siejama su greitu CD progresavimu. Šių antikūnų randama 55–60 proc. naujai susirgusių 1TCD asmenų ir mažiau nei 3 proc. sveikų asmenų. Taip pat naudojama pediatrijoje, yra itin tikslus tyrimas (13).</p>
<p>Anti-IAA (insulino autoantikūnai)</p>	<p>Anti-IAA aptinkami anksčiausiai iš visų autoantikūnų dar prieš 1T CD pradžią, jie kartu su ZnT8 randami salelių lastelėse (24). Šis tyrimas kartu su anamneze ir kitais tyrimais naudojamas ankstyvai 1TCD diagnostikai, alergijos insulinui įvertinimui.</p>
<p>Anti-ICA (antikūnai prieš kasos salelių β – ląsteles)</p>	<p>ICA antikūnų tyrimas naudojamas diagnozuoti arba įtarti 1TCD susirgimą ateityje, pavyzdžiui, jei įtariama autoimuninė diabeto forma. Anti-ICA pradeda cirkuliuoti žmonių kraujyje jau keletą mėnesių ar metų iki išsivystant 1TCD. Viename tyrimų buvo atlikta išvada, jog trijų ar daugiau autoantikūnų derinys padidina diabeto riziką 50 proc. po 5 metų (24). Praėjus tam tikram laikui po ligos išsivystymo, antikūnų sumažėja (arba visai išnyksta).</p>
<p>ZnT8A (Antikūnai prieš cinko transportinius baltymus 8)</p>	<p>Žmogaus cinko transporteris ZnT8 yra 1TCD autoantigenas, daugiausia ekspresuojamas kasos β ląstelėse ir atlieka pagrindinę funkciją palaikant gliukozės koncentraciją kraujyje, yra atsakingas už insulino rezervo ir sekrecijos funkcijas (12).</p>

Šiame darbe bus nagrinėjami galimi mechanizmai, lemiantys naujai diagnozuoto CD atsiradimą po COVID-19. Anksčiau aptarti diagnostikos metodai (antikūnų titrų, C-peptido nustatymas) gali būti naudingi siekiant atskirti naujai atsiradusio CD mechanizmus.

6.5. VIRUSAI IR CUKRINIS DIABETAS

1 tipo CD sukelia autoimuninis insulino gaminančių kasos β ląstelių sunaikinimas T limfocitais, B limfocitais ir makrofagais prieš specifinius β ląstelių antigenus (46). Tikslios kasos ląstelių sunaikinimo priežastys nėra apibrėžtos, tačiau žinoma, kad tai lemia ir genetinių, ir aplinkos veiksnių derinys. Mokslininkai aktyviai ieško daugiau kasos Langerhanso salelių β -ląstelių destruktijos priežasčių ir kai kurie atlikti klinikiniai ir epidemiologiniai tyrimai rodo, kad egzistuoja tam tikras ryšys tarp 1TCD ir virusinių infekcijų (39).

Anksčiau atlikti tyrimai atskleidė, kad kai kurie virusai (enterovirusai, rotavirusai, adenovirusai, raudonukės virusas, herpes simplex ir hepatito virusai) gali sukelti pažeidimą kasoje sukeldami ūmų uždegimą (17, 21, 40, 46, 50). Šios infekcijos gali užkrėsti kasos β ląsteles, sukeldamos funkcinis pažeidimus ir ląstelių mirtį, taip pat gali prisidėti prie autoimuninių procesų atsiradimo organizme ir tolesnio ligos vystymosi (43, 50).

Melburno universiteto mokslininkai atliko tyrimą, kuris atskleidė, kad po rotaviruso vakcinacijos atsiradimo ir paplitimo, 1TCD atvejų tarp jaunesnių nei 4 metų amžiaus vaikų skaičius Australijoje sumažėjo 15 proc (17). Jungtinėse Amerikos Valstijose buvo atliktas panašus kohortinis tyrimas, 2001-2017 metų laikotarpiu su 1 474 535 kūdikiais. Jo metu siekta įvertinti, ar gauta vakcina nuo rotaviruso yra susijusi su vaikų 1TCD sergamumu. Tyrimo metu padaryta išvada, jog vakcinacija yra susijusi su mažesniu 1TCD paplitimu: užbaigus rotaviruso vakcinacijos seriją, palyginti su neskiepytais, 1TCD rizika sumažėjo 33 proc. ir 2006-2017 metais Jungtinėse Valstijose 0-4 metų vaikų sergamumas CD kasmet mažėjo 3,4 proc. (40). Skiepijimas nuo rotavirusinės infekcijos gali prisidėti prie CD pirminės profilaktikos. Be to, kai kurie tyrimai parodė, kad naujagimiams, kurie užsikrečia raudonuke perinataliniu laikotarpiu, yra didesnė rizika susirgti 1TCD jų vystymosi eigoje (40).

Egzistuoja skirtingos teorijos, aiškinančios virusinių susirgimų ir CD ryšį: be tiesioginės kasos β ląstelių destruktijos, galima daryti prielaidą, jog šios infekcijos sukelia imuninės sistemos reakciją, kuri didina organizmo atsparumą insulinui, nukreipia imuninę atsaką prieš panašias baltymų struktūras, esančias organizmo ląstelėse, įskaitant β -ląsteles (50). Pavyzdžiui, manoma, kad enterovirusų grupei priklausantis Koksakio (Coxsackie B) virusas susijęs su 1TCD išsivystymu dviem mechanizmais (46):

1. Sukeltas imuninis atsakas, nukreiptas prieš β ląsteles kasoje, remiantis skirtingų genų koduojamų antigenų struktūriniu panašumu.
2. Koksakio viruso replikacija β ląstelėse sukelia jų mirtį ir taip sutrikdoma insulino sekrecija.

Taigi, nors akivaizdu, kad virusai gali turėti reikšmingos įtakos diabeto etiologijai, svarbu pabrėžti, kad virusinė infekcija nėra vienintelė priežastis – ši liga yra daugiafaktorinė (30).

6.6. NAUJAI DIAGNOZUOTAS CUKRINIS DIABETAS PO COVID-19

Nors COVID-19 pandemija PSO oficialiai paskelbta pasibaigusia dar pernai metų gegužę, tačiau šios ligos ilgalaikės komplikacijos plačiai analizuojamos tyrimuose. Pastaruoju metu daugėja įrodymų, kad SARS-CoV-2 gali sukelti kasos ląstelių pažeidimą ir lemti CD išsivystymą. Ūmi hiperglikemija užsikrėtus koronavirusine infekcija siejama su koronaviruso prisijungimu prie ACE2 receptoriaus kasos salelių ląstelėse, sukeliant citokinų audrą (1, 21). Citokinų audra SARS-CoV-2 užsikrėtusiems žmonėms yra protrombozinė, uždegiminė patologinė būseną, galinti turėti tiesioginį ir netiesioginį poveikį kasos β ląstelėms (21). Tikslūs mechanizmai, lemiantys naujai atsiradusį CD žmonėms, sergantiems COVID-19, nėra žinomi, tačiau skirtingose studijose ir tyrimuose analizuojamas viruso poveikis organizmui, įtraukiami sudėtingi, tarpusavyje susiję procesai, įskaitant anksčiau nediagnozuotą diabetą (prediabetą), tiesioginį ar netiesioginį sunkaus ūminio kvėpavimo takų sindromo koronaviruso 2 poveikį β -ląstelei, ketoacidozę, streso ir steroidų sukeltą hiperglikemiją (21). Taigi, tikėtina, kad SARS-CoV-2 organizme sukelia gliukozės metabolizmo pokyčius, kurie gali apsunkinti jau esamo diabeto patofiziologiją arba sukelti naujus ligos mechanizmus.

Literatūroje dažniausiai aptariami šie po COVID-19 ligos atsiradę nauji CD atvejai:

- Pirmą kartą nustatytas 2TCD - dažnai nustatomas ankstyvajame ligos etape arba jos metu, todėl tikėtina, kad COVID-19 nėra pirminė priežastis, o tik pagreitina anksčiau nediagnozuoto 2TCD pasireiškimą.
- Pirmą kartą nustatytas 1TCD - šie atvejai susiję su insulino deficitu, tačiau galimi skirtingi ligos atsiradimo mechanizmai.

Darbo tikslas - atlikti mokslinės literatūros apžvalgą apie naujai atsiradusį 1 tipo cukrinį diabetą po COVID-19 infekcijos.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti galimą ryšį tarp SARS-CoV-2 infekcijos ir 1TCD atsiradimo.
2. Įvertinti naujai diagnozuoto 1TCD dažnį tarp pacientų, kurie buvo užsikrėtę COVID-19, lyginant su tais, kurie nebuvo.
3. Įvertinti naujai diagnozuoto 1TCD atvejų dažnį ir paplitimą COVID-19 pandemijos metu ir po jos, lyginant su ankstesniais metais.

7. TYRIMO METODIKA

7.1. TYRIMO TIPAS

Atlikta išplėstinė literatūros apžvalga.

7.2. PAIEŠKOS METODAI

Literatūros paieška vykdyta Pubmed duomenų bazėje, naudojant šių raktinių žodžių kombinaciją: ((new-onset type 1 diabetes) OR (newly diagnosed diabetes)) AND (after COVID- 19). Buvo atrinkti aktualiausi moksliniai straipsniai, parašyti anglų kalba, atitinkantys darbo tikslą, ir jų šaltiniai. Atsižvelgiant į pirmųjų COVID-19 atvejų paskelbimo datą, vykdyta ne senesnių nei 2020 metų (2020–2024 metų periodo) straipsnių paieška.

7.3. STRAIPSNIŲ ĮTRAUKIMO IR ATMETIMO KRITERIJAI

Išplėstinėms literatūros apžvalgoms nėra visuotinai priimtinių rašymo rekomendacijų, tad siekiant išlaikyti didesnę nešališkumą, darbe bus naudojami kai kurie sisteminių literatūros apžvalgų elementai: atrankos kriterijai, struktūrinė schema (angl. *flowchart*).

Įtraukimo kriterijai:

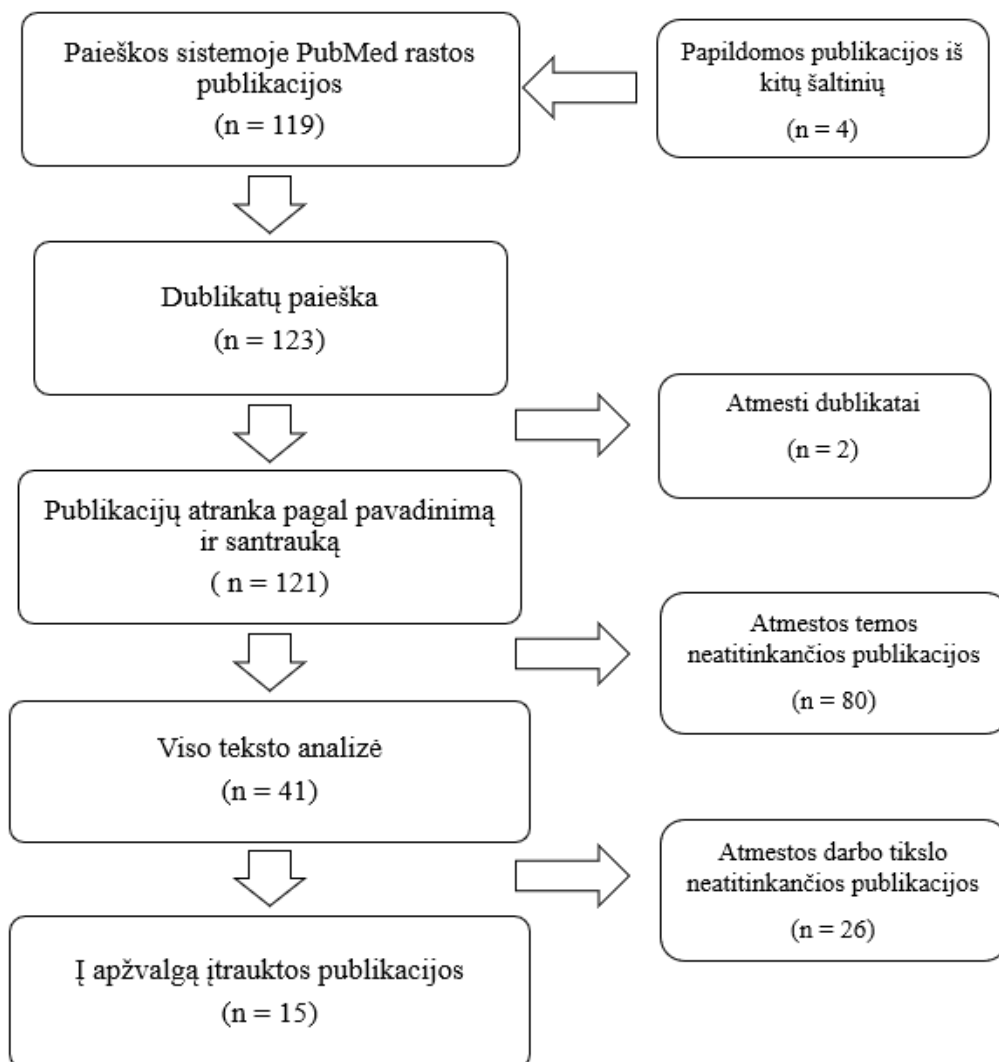
- 2020–2022 m. publikuoti moksliniai straipsniai „PubMed” duomenų bazėje.
- Moksliniai straipsniai anglų kalba.
- Prieiga prie pilno publikacijos teksto.
- Nagrinėjami duomenys apie galimą naujai diagnozuotą 1TCD.
- Tyrimai, kuriuose pateikta informacija, jog:
 - Pacientas sirgo/serga COVID-19
 - Pacientui įtariamas arba tyrimais (gliukozės tolerancijos mėginys, C-peptidas, kasos autoantikūnai) nustatytas 1TCD

Atmetimo kriterijai:

- Senesni nei 2020 m. straipsniai.
- Straipsniai parašyti ne anglų kalba.
- Neprieinamas visas publikacijos tekstas.
- Tiriami pavieniai klinikiniai atvejai (iki 10 žmonių).
- Anksčiau buvęs diagnozuotas diabetas.
- Pateikiami duomenys apie kito tipo CD.

7.4. DUOMENŲ PAIEŠKOS STRATEGIJA

Naudojantis raktinių žodžių kombinacijomis, atlikta pirminė publikacijų paieška „PubMed“ duomenų bazėje, pateikta 119 straipsnių (3 paveikslėlis). Taip pat rastos 4 papildomos publikacijos iš kitų šaltinių, iš viso - 123 straipsniai. Publikacijų atranka vykdyta trimis etapais. Pirmojo etapo metu buvo perskaityti straipsnių pavadinimai ir pašalinti dublikatai. Pašalinus dublikatus atrinkta 121 straipsnių. Antrojo etapo metu vertinti straipsnių pavadinimai ir santraukos, atmesta 80 įtraukimo kriterijų neatitinkančių straipsnių. Trečiojo etapo metu analizuotas visas publikacijos tekstas, atmesti 26 kriterijų neatitinkantys straipsniai. Į išplėstinę literatūros apžvalgą įtraukta 15 straipsnių.



3 pav. Tyrimų atrankos schema

8. REZULTATAI

Eil. Nr.	Autoriai	Šalis	Tyrimo tipas	Tikslas	Tyrimas	Išvados
1	Farag et al. (15)	Egiptas	Dviejų fazių - skerspjūvio ir perspektyvinis	Nustatyti naujai diagnozuoto CD ir skirtingų jo tipų dažnį tarp COVID-19 sergančių pacientų	Tirta 570 suaugusiųjų, kuriems nuo 2020-04 mėn. iki 2020-06 mėn. ligoninėje buvo patvirtinta COVID-19 infekcija. Atlikus tyrimus (HbA1c, C peptido ir insulino nevalgius) stebima hiperglikeminė būklė 77 (13.5 proc.) tiriamiesiems. Iš jų prediabetas nustatytas - 12 (2.1 proc.), 1TCD- 7 (1.2 proc.), 2TCD - 58 (10.2 proc.).	Nors tyrimai rodo, kad COVID-19 gali turėti įtakos CD atsiradimui, tačiau šie rezultatai neatspindi tiesioginės SARS-CoV-2 infekcijos priežasties, be to, didžioji dalis sergančiųjų turėjo 2TCD.
2	Gottesman et al. (16)	JAV	Skerspjūvio	Nustatyti, ar pandemija turėjo įtakos dažnesnėms vaikų 1TCD diagnozėms	Per metus (2020 – 2021) naujai diagnozuotų 1TCD atvejų skaičius padidėjo iki 187 vaikų, lyginant su 119 vaikų ankstesniais metais. COVID-19 buvo sirgę 4 iš 187 pacientų (2,1 proc.). Tyrimo metu pastebėtas reikšmingas DKA dažnio padidėjimas: 93 iš 187 pacientų (49,7 proc.) prirėkė insulino infuzijos.	Dėl COVID-19 antikūnų testavimo trūkumo, nepavyko ištirti anksčiau persirgtos COVID-19 infekcijos ir įrodyti tiesioginio COVID-19 ir CD ryšio.
3	Ponmani et al. (37)	Jungtinė Karalystė Airija	Retrospektyvinė medicininių įrašų apžvalga.	Įvertinti, ar naujų CD diagnozių padažnėjimas COVID-19 pandemijos metu susijęs su SARS-CoV-2.	Tirti 2618 vaikai. Naujai diagnozuoto CD atvejų skaičius 2020-2021 metais išaugo nuo 1015 iki 1183 (17 proc. daugiau lyginant su 2019-2020 metais), iš kurių 97 proc. buvo 1TCD. Tarp vaikų, sergančių naujai diagnozuotu arba anksčiau nustatytu diabetu, 1028 turėjo neigiamus SARS-CoV-2 rezultatus, o 316 vaikų nebuvo testuoti. Iš 12 vaikų su naujai pasireikšusiu CD ir teigiamu SARS-CoV-2, 10 pasireiškė DKA.	Tyrimo metu nebuvo išsamiai ištirtas ryšys tarp ankstesnės SARS-CoV-2 infekcijos ir naujai atsiradusio diabeto dėl SARS-CoV-2 antikūnų testavimo rezultatų trūkumo

4	Salmi et al. (41)	Suomija	Kohortinis	Ištirti, ar per COVID-19 pandemiją padaugėjo vaikų su nauju 1TCD ir DKA ir ar SARS-CoV-2 tam turėjo įtakos.	Tirtos dvi vaikų grupės: 1TCD sirgę iki pandemijos ir tie, kuriems 1TCD diagnozuotas pandemijos metu. Vaikų, dėl naujai diagnozuoto 1TCD, skaičius pandemijos laikotarpiu smarkiai išaugo – nuo vidutiniškai 6,25 (2016–2019 m.) iki 20 atvejų 2020 m. SARS-CoV-2 PGR testas buvo atliktas 35 proc. intensyvios priežiūros skyriaus pacientų, visi buvo neigiami. SARS-CoV-2 antikūnų testas atliktas 33 vaikams iš duomenų registro: 32 buvo neigiami, o vienas mėginys nebuvo patvirtintas.	Dažnesnis naujai diagnozuoto 1TCD pasireiškimas pandemijos laikotarpiu nesusijęs su tiesioginiu SARS-CoV-2 viruso poveikiu
5	Unsworth et al. (49)	Jungtinė Karalystė	Skerspjūvio	Ištirti, ar yra ryšys tarp SARS-CoV-2 infekcijos ir naujų 1TCD atvejų skaičiaus	Duomenys apie pacientus surinkti iš duomenų centro. Tirti 33 pacientai iki 16 metų: 30 pacientų buvo diagnozuotas naujas 1TCD. SARS-CoV-2 antikūnų titras 25 pacientams iš 30 buvo neigiamas arba jie nebuvo tirti, o 5 vaikai turėjo antikūnų. SARS-CoV-2 serologija buvo tirta netrukus po diagnozės, o kadangi antikūnų atsakas gali atsirasti tik praėjus 14–21 dienai po užsikrėtimo, kiti atvejai galėjo būti praleisti.	Galimas ryšys tarp SARS-CoV-2 infekcijos ir 1TCD išsivystymo, tačiau trūksta išsamios serologinių tyrimų informacijos.
6	Knip et al. (22)	Suomija	Kohortinis	Ištirti pandemijos pirmųjų 18 mėnesių poveikį suomių vaikų iki 15 metų sergamumui naujai diagnozuotu 1TCD.	Šiame tyrime lyginti laikotarpiai prieš pandemiją (informacija iš registrų centro) ir per ją. Priešpandeminiu laikotarpiu (nuo 2014 m. iki 2019 m. su pertraukomis) CD diagnozuotas 2096 vaikams. Per metus, nuo 2020 m. kovo 1 d. iki 2021 m. rugpjūčio 31 d., Suomijoje 785 vaikams buvo diagnozuotas 1TCD. Tirti 583 vaikai dėl SARS-Cov-2 antikūnų ir remiantis sukauptais duomenimis, penki vaikai (1 proc.) turėjo viruso antikūnų. Tiems, kuriems 1TCD buvo diagnozuotas per COVID-19 pandemiją, dažniau pasireiškė DKA, buvo aukštesnis HbA1c, o anti-GAD dažniau buvo teigiami nei tiems, kuriems CD diagnozuotas prieš pandemiją.	Padidėjęs sergamumas 1TCD greičiausiai nėra tiesiogiai susijęs su SARS-CoV-2 viruso poveikiu, bet trūksta ilgalaikių tyrimų
					Tyrimo metu iš 13 vaikų diabeto centrų surinkta informacija apie 1TCD atvejus, registruotus prieš pandemiją	Nors per 4 metus stebimas naujų 1TCD atvejų padidėjimas,

7	Mameli et al. (31)	Italija	Skerspjūvio	Išanalizuoti vaikų 1TCD paplitimą Lombardijos regione per pirmąsias dvi COVID-19 pandemijos bangas ir palyginti šiuos duomenis su ankstesniais metais.	(2017-2019 m) ir naujai diagnozuotus 2020 m. Iš viso tirti 880 vaikai. Naujai diagnozuotų 1TCD atvejų 2020 m. buvo 256, 2019 m. – 231, 2018 m. – 216, o 2017 m. – 202. PGR testas atliktas 193 pacientams, aštuoni iš jų turėjo teigiamą COVID-19 testo rezultatą.	tačiau tiesioginio ryšio su COVID-19 nepavyko nustatyti dėl duomenų apie pacientų persirgtą infekciją trūkumo.
8	Matsuda et al. (34)	Japonija	Kohortinis	Išanalizuoti ilgalaikes 1TCD dažnio tendencijas prieš ir po COVID-19 pandemijos.	Tyrimo metu analizuoti medicininiai pacientų įrašai nuo 1999 iki 2021-ųjų. Šiuo laikotarpiu naujai diagnozuotas 1TCD pasireiškė 137 vaikams. Tyrėjai lygino 1TCD diagnozių dažnio padidėjimą per 20 metų prieš COVID-19 pandemiją (1999–2018) ir per 23 metus, įskaitant pandemijos laikotarpį (1999–2021).	COVID-19 pandemijos laikotarpiu nebuvo pastebėta reikšmingo 1TCD dažnio padidėjimo lyginant su laikotarpiu iki pandemijos.
9	Mariet et al. (32)	Prancūzija	Kohortinis	Ištirti COVID-19 pandemijos poveikį naujai diagnozuotam 1TCD ir DKA pasireiškimui	Tyrimas apėmė duomenis apie 1–35 metų amžiaus pacientus, hospitalizuotus dėl naujai diagnozuoto 1TCD 2020-2021 metais ir duomenys lyginami su 2019 m. Gauti rezultatai atskleidė, jog naujai diagnozuoto 1TCD ir DKA atvejų dažnis per COVID-19 pandemiją 2020 ir 2021 metais reikšmingai nesiskyrė nuo 2019-ųjų.	SARS-CoV-2 infekcija nėra susijusi su 1TCD išsivystymu.
10	Wolf et al. (55)	JAV	Kohortinis	Įvertinti, ar pandemija turėjo įtakos naujų 1TCD atvejų skaičiui ir ligos sunkumui diagnozės metu.	Lyginti naujai diagnozuoto 1TCD atvejai vaikams ir paaugliams COVID-19 pandemijos metu ir 2019 m: 2019 1TCD diagnozuoti 1277, o 2020 m. - 1399 atvejai. PGR antikūnų tyrimai dėl COVID-19 nebuvo atlikti.	Nors tyrimo metu nustatyta, kad per COVID-19 pandemiją padaugėjo naujų 1TCD atvejų, tačiau dėl informacijos trūkumo nenustatytas ryšys tarp naujo 1TCD ir COVID-19 ligos.
11	Ata et al. (6)	Turkija	Perspektyvinis atvejo kontrolės	Įvertinti ryšį tarp COVID-19 ir naujai atsiradusio 1TCD	Tirta 118 vaikų, iš kurių 61 - sveiki kontroliniai asmenys 57 vaikai, kuriems COVID-19 pandemijos laikotarpiu diagnozuotas 1TCD. Tarp naujai diagnozuotų 1TCD pacientų antikūnų testai buvo teigiami 5 vaikams.	Neužteko duomenų, kad būtų galima nustatyti aiškių ryšių tarp SARS-CoV-2 infekcijos ir naujai atsiradusio 1TCD.
12	Boboc et al. (8)	Rumunija	Retro-spektyvinis kohortinis	Įvertinti ryšį tarp SARS-CoV-2 infekcijos ir 1TCD	Tyrimo metu dalyvavo 158 vaikai, kuriems COVID-19 pandemijos laikotarpiu (2021/04-2022/04) nustatytas 1TCD. Pacientų, kuriems nustatyta teigiama	SARS-CoV-2 infekcija ir jos padariniai turi įtakos ne tik diabeto

					SARS-CoV-2 serologija, grupėje didesnis procentas buvo teigiami dėl visų trijų nustatytų salelių autoantikūnų (GADA, ICA ir IA-2A), o vidutinis HbA1c rezultatas buvo didesnis.	paūmėjimui, bet atsiradimui.
13	Krischer et al. (23)	JAV, Švedija, Suomija, Vokietija	Kohortinis	Ištirti ryšį tarp SARS-CoV-2 infekcijos ir naujai atsiradusio ITCD	Iš 4586 stebėtų vaikų, 15.4 proc. turėjo teigiamą SARS-CoV-2 antikūnų testą. Per 24 mėnesius 45 vaikams buvo diagnozuotas ITCD: 39 vaikai neturėjo SARS-CoV-2 antikūnų, 5 vaikams ITCD diagnozuota prieš atliekant testą dėl SARS-CoV-2 antikūnų, o vienam vaikui buvo diagnozuotas ITCD po to, kai buvo aptikta SARS-CoV-2 infekcija.	Nepakanka įrodymų, kad kasos salelių autoantikūnai dažniau susidaro tiems, kurie turėjo SARS-CoV-2 infekciją.
14	Kendall et al. (20)	Informacija iš 50 JAV valstijų ir 14 šalių sveikatos priežiūros organizacijų	Kohortinis	Ištirti ryšį tarp SARS-CoV-2 infekcijos ir naujo atsiradusio ITCD	Tyrimo imtis - 1 091 494 vaikai. Praėjus 6 mėnesiams nuo COVID-19 diagnozės, 123 pacientams (0,043 proc.) buvo diagnozuotas ITCD, lyginant su 72 (0,025 proc.) ITCD atvejais, diagnozuotais 6 mėnesių laikotarpyje po kitų respiracinių infekcijų.	Praėjus 6 mėnesiams po infekcijos, rizika susirgti ITCD buvo didesnė tarp užsikrėtusiųjų SARS-CoV-2 virusu, lyginant su tais, kurie sirgo kitomis respiracinėmis infekcijomis.
15	Xie and Al-Aly (56)	JAV	Kohortinis	Ištirti poūmės COVID-19 fazės riziką CD atsiradimui ir našta žmonėms, išgyvenusiems pirmąsias 30 dienų po SARS-CoV-2 infekcijos	JAV nacionalinės duomenų bazės analizė, siekiant iširti pacientus išgyvenusius pirmas 30 dienų po COVID-19. Lyginta su kontrolinėmis grupėmis, kurios neturėjo įrodymų dėl SARS-CoV-2 infekcijos: pirmoji - užregistruota tuo pačiu pandemijos laikotarpiu, ir antroji - užregistruotų tarp 2018 m. kovo 1 d. ir 2019 m. rugsėjo 30 d.	Po ūmios COVID-19 ligos fazės žmonės susiduria su didesne naujo CD rizika.

Cukrinis diabetas, atsiradęs po virusinių infekcijų ar kitų ūmių ligų, nėra naujas reiškinys; šis fenomenas jau buvo aptartas literatūroje anksčiau (20, 47). Istoriskai sudėtinga įrodyti tiesioginį priežastinį ryšį tarp virusų ir ITCD, tačiau pastaruoju metu daugėja mokslinių tyrimų, rodančių galimą ryšį tarp SARS-CoV-2 infekcijos ir naujai atsiradusio CD. Nors tyrimų rezultatai skiriasi, pastebima tam tikrų bendrų tendencijų.

Hiperglikeminė būklė gali pasireikšti net ir nesergant cukriniu diabetu, ji siejama su blogesnėmis COVID-19 pasekmėmis. Hiperglikemija gali būti atsakas į stresą, kai adrenalinas ir kortizolis skatina gliukozės gamybą kepenyse, o ląstelėse sumažėja insulino receptorių jautrumas.

Farag ir kt. atliktame tyrime iš 77 pacientų, kuriems buvo įtariamas naujai diagnozuotas CD, 14 (18,2 proc.) pacientų mirė dėl COVID-19 komplikacijų. Likusieji 63 pacientai buvo stebimi tris mėnesius. Hiperglikemija ir poreikis gydyti CD išliko 46 (73 proc.) pacientams, o 17 (27 proc.) pacientų per tris mėnesius pasveikus nuo ūmios ligos, glikemija tapo normali, kas galimai rodo streso sukeltą hiperglikemiją susirgus COVID-19 ir adaptacinį imuninį-neurohormonalinį atsaką į fiziologinį stresą (15). Taip pat buvo pranešimų apie COVID-19 sukeltą sunkią medžiagų apykaitos dekomensaciją jau esamo arba naujai pasireiškusio CD atveju, pvz., diabetinę ketoacidozę arba hiperosmosinę hiperglikeminę būklę.

Ūmi CD komplikacija - diabetinė ketoacidozė (DKA), įprastai atsirandanti esant nepakankamam insulino kiekiui organizme, buvo aprašyta keliuose tyrimuose (16, 37, 41, 49). Amerikoje atliktame tyrime, renkant duomenis ir darant pacientų medicininių įrašų apžvalgą, buvo pastebėtas reikšmingas DKA dažnio padidėjimas 1TCD diagnozės metu: 93 iš 187 pacientų (49,7 proc.) prirėkė insulino infuzijos COVID-19 pandemijos metu, lyginant su 261 iš 641 pacientų (40,7 proc.) per 5 metus prieš COVID-19 pandemiją. Naujai diagnozuotų 1TCD atvejų skaičius vaikams per metus (nuo 2020 iki 2021-ųjų) taip pat padidėjo iki 187, lyginant su 119 atvejų ankstesniais metais. COVID-19 buvo sirgę 4 iš 187 pacientų (2,1 proc.). Taigi, nors tyrimo metu pastebėta, jog pirmaisiais COVID-19 pandemijos metais padaugėjo vaikų CD atvejų ir išaugo DKA rizika, tačiau ribotas SARS-CoV-2 antikūnų testavimas nulėmė tai, kad nepavyko įrodyti tiesioginio SARS-CoV-2 poveikio (16). Jungtinėje Karalystėje atlikto tyrimo metu rezultatai taip pat atskleidė reikšmingą naujų diabeto atvejų padidėjimą, kuris išaugo nuo 1015 iki 1183 (17 proc.), palyginti su įprastu 3-5 proc. padidėjimu Jungtinėje Karalystėje per pastaruosius 5 metus. O taip pat ir vaikų, kurie atvyko su naujai diagnozuotu diabetu ir DKA, skaičius padidėjo nuo 395 iki 566 (43 proc.), sunkių DKA atvejų nuo 141 iki 252 (79 proc.), o priėmimų į intensyviosios terapijos skyrių nuo 38 iki 72 (89 proc.). Šio tyrimo autoriai taip pat iškėlė problemą dėl SARS-CoV-2 antikūnų testavimo trūkumo, tad nepavyko įrodyti tiesioginio ryšio. Be to, dėl mažo SARS-CoV-2 testavimo vaikams jautrumo ir specifiškumo yra sudėtinga susieti ankstesnę SARS-CoV-2 infekciją su naujai atsiradusiu CD (37). Suomijoje, lyginant pandemijos ir prieš ją buvusį laikotarpį pastebėta, kad vaikų su naujai diagnozuotu 1TCD ir atsidūrusių intensyvios priežiūros skyriuje, skaičius išaugo nuo 6,25 atvejų kasmet 2016–2019 metais iki 20 atvejų 2020 m. Lyginant su ankstesniais metais, didesnei daliai vaikų su naujai diagnozuotu 1TCD 2020 m. pasireiškė sunki DKA. Daugumai tiriamųjų nebuvo aptikta SARS-CoV-2 antikūnų ir nors bendras vaikų su naujai atsiradusiu 1TCD skaičius padidėjo, tačiau autoriai teigia, jog DKA dažnis nėra tiesioginė COVID-19 infekcijos pasekmė (41). Jungtinėje Karalystėje atlikto tyrimo metu buvo renkami duomenys apie pacientus (amžius nuo 23 mėnesių iki 16,8 metų), kuriems nuo 2020 m. kovo 23 d. iki birželio 4 d. buvo pirmą kartą diagnozuotas 1TCD. Iš 33 diagnozė buvo patvirtinta 30 vaikų, o 5 iš jų turėjo arba teigiamą PGR rezultatą, arba SARS-CoV-2 antikūnų. Taip pat didžiajai

daliai vaikų (21 iš 30) pasireiškė DKA, o daugiau nei pusei (11 iš 21) - sunki DKA. Šie rezultatai rodo padidėjusią 1TCD riziką, kuris pirmą kartą pasireiškia sunkia DKA (49). Taigi, stebint išaugusį DKA atvejų skaičių pandemijos metu, ateityje bus reikalingi tyrimai, padėsiantys geriau suprasti SARS-CoV-2 vaidmenį ne tik naujai atsiradusio diabeto, bet ir DKA patogenezėje.

Siekiant įvertinti, ar COVID-19 pandemija turėjo įtakos naujai diagnozuotų 1TCD atvejų skaičiui, dalis autorių atliko kohortos tipo tyrimus, lygino naujų susirgimų duomenis prieš ir per arba po pandeminio laikotarpio (22, 31, 32, 34, 37, 55). Suomijoje atliktame tyrime buvo lyginti laikotarpiai prieš pandemiją (informacija iš registrų centro) ir jos metu. Priešpandeminiu laikotarpiu (autoriai išskyrė tris laiko atkarpas: nuo 2014 m. kovo 1 d. iki 2015 m. rugpjūčio 31 d.; nuo 2016 m. kovo 1 d. iki 2017 m. rugpjūčio 31 d. ir nuo 2018 m. kovo 1 d. iki 2019 m. rugpjūčio 31 d.) CD diagnozuotas 2096 vaikams. Nuo 2020 m. kovo 1 d. iki 2021 m. rugpjūčio 31 d. Suomijoje 785 vaikams buvo diagnozuotas 1TCD. Iš visų tirtų 583 vaikų, tik penki vaikai (1 proc.) turėjo SARS-CoV-2 antikūnų. Taip pat pastebėta, jog tiems, kuriems 1TCD buvo diagnozuotas per COVID-19 pandemiją, dažniau pasireiškė DKA ir buvo aukštesnis HbA1c rezultatas. Kita vertus, pastebėtas 1TCD atvejų padidėjimas gali būti vertinamas kaip pandemijos, patirtos stresinės hiperglikemijos pasekmė, o ne tiesioginis SARS-CoV-2 infekcijos poveikis. Autoriai teigia, jog norint iširti tiesioginį poveikį, reikalinga daugiau tyrimų (22). Vieno tyrimo, atlikto Japonijoje, Ota prefektūroje, tikslas buvo išanalizuoti ilgalaikes 1TCD dažnio tendencijas prieš ir po COVID-19 pandemijos. Tyrėjai palygino metinį sergamumo padidėjimą per 20 metų iki pandemijos (1999–2018) ir per 23 metus, įskaitant pandemijos laikotarpį (1999–2021). Nors nebuvo jokių reikšmingų 1TCD dažnio pokyčių lyginant šiuos laikotarpius, tačiau pastebėta, kad 1TCD sergamumas per pastaruosius 23 metus padidėjo, atitinkamai su pasauline tendencija. Kita vertus, šis tyrimas turėjo apribojimų: imties dydis buvo mažas, lyginant su ankstesnių kitų šalių tyrimų duomenimis, ir dveji tyrimo metai COVID-19 pandemijos metu gali būti per trumpas laiko tarpas, kad būtų galima padaryti išvadas. Taigi, COVID-19 pandemijos metu Ota prefektūroje, Japonijoje nebuvo reikšmingo 1TCD sergamumo padidėjimo (34). Prancūzijoje buvo atliktas nacionalinio masto tyrimas, kuriame tirti pacientai nuo 1 iki 35 metų amžiaus, hospitalizuoti dėl naujai diagnozuoto 1TCD 2020-2021 metais. Šių pacientų duomenys buvo lyginami su 2019 metų duomenimis iš šalies duomenų bazės. Ši medicininių duomenų bazė apima visų viešųjų ir privačių ligoninių priėmimo išrašus Prancūzijoje. 2019 m. buvo nustatyta 6114 hospitalizacijų dėl 1TCD, 2020 m. – 6051, o 2021 m. – 6593. Taigi, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp standartizuotų hospitalizacijos rodiklių dėl naujai atsiradusio 1TCD trijuose laikotarpiuose (2019–2021 m.) nebuvo. Išvadose teigiama, jog SARS-CoV-2 infekcija nėra susijusi su 1TCD išsivystymu (32). Dar viename tyrime, kurio imtis 2618 vaikai, buvo tiriami naujai diagnozuoti CD atvejai bei lyginami skirtingi laikotarpiai. Naujai diagnozuoto diabeto atvejų skaičius 2020-2021 metais išaugo nuo 1015 iki 1183 (17 proc. daugiau lyginant su 2019-2020 metais), iš kurių 97 proc.

CD atvejų buvo 1TCD. Tačiau šiame darbe ne visiems buvo atliktas SARS-CoV-2 antikūnų tyrimas, dėl to nebuvo galimybės tiksliai nustatyti tiesioginio COVID-19 ir naujo 1TCD ryšio (37). JAV retrospektyvinio tyrimo metu palyginti 2020 metais naujai diagnozuoti 1399 1TCD atvejai ir 2019 metais diagnozuoti 1277 atvejai. Šio tyrimo tikslas buvo nustatyti naujai diagnozuotų 1TCD atvejų tendencijas ir diabeto sunkumą vaikų ir paauglių tarpe lyginant minėtus laikotarpius JAV keliuose centruose. Šiame tyrime daliai pacientų pasireiškė DKA: 599 iš 1399 (42,8 proc.) 2020 metais, palyginti su 493 iš 1277 (38,6 proc.) 2019 metais. Nors atlikto tyrimo metu *Wolf ir kt.* nustatė naujų CD atvejų padidėjimą 17 proc., patys autoriai pabrėžė, jog rezultatai gali būti netikslūs ir iškreipti dėl to, jog PGR ir antikūnų testai atlikti ne visiems tiriamiesiems (55). Tyrime, atliktame Italijoje, Lombardijos regione, surinkta informacija iš 13 vaikų diabeto centrų apie per penkerius metus besikeičiantį vaikų sergamumą 1TCD. Tyrime dalyvavo 880 vaikų nuo 0 iki 17 metų. Pastebėta, kad 2017-2020 metais susirgimai 1TCD augo, tačiau nebuvo reikšmingo skirtumo tarp 2019 ir 2020 metų (2019 m. buvo 231, o 2020 m. – 256). Be to, tyrimo rezultatų analizę apsunkino tai, kad ne visi tiriamieji sutiko darytis nosiaryklės tepinėlių. Nors sergamumas 1TCD 2020 m. buvo panašus į 2019 m., pirmosios pandemijos bangos metu pastebėta mažiau naujų 1TCD atvejų – autoriai kelia prielaidas, kad tai galėjo būti susiję su sunkumais gauti medicininę priežiūrą, kai sveikatos sistema buvo perkrauta COVID-19 pacientų (31). Taigi, nors dalies tyrimų metu nustatyta, kad per COVID-19 pandemiją padaugėjo naujų 1TCD atvejų, tačiau trūksta išsamesnių tyrimų, kurie galėtų nustatyti ryšį tarp naujai išsivysčiusio 1TCD ir COVID-19 ligos.

Nors sergant 1TCD insulino trūkumas paprastai būna autoimuninio proceso rezultatas, manoma, kad SARS-CoV-2 infekcijos atveju jis gali būti susijęs su β ląstelių sunaikinimu. Pirmą kartą nustatytas 1TCD yra susijęs su insulino defektu, tačiau galimi skirtingi ligos atsiradimo mechanizmai. Norint suprasti, ar SARS-CoV-2 gali sukelti imuninę reakciją prieš kasos β ląsteles, reikia įvertinti pacientų, sirgusių COVID-19 ir patiriančių CD simptomus, specifinių kasos salelių antikūnų titrus bei stebėti juos ilgesnį laiką. Viename iš tyrimų buvo minima, jog autoimunitetas išsivysto per tris mėnesius nuo užsikrėtimo SARS-CoV-2, bet CD gali atsirasti ir po kelių mėnesių, todėl norint atskleisti priežastinį ryšį, reikalingi ilgalaikiai stebėjimo tyrimai (6). Kasos salelių autoantikūnų tyrimai tarp žmonių, sergančių naujai diagnozuotu CD, buvo atlikti keliose studijose (6, 8, 22, 23). Turkijoje atlikto tyrimo metu (nuo 2020 m. balandžio iki 2021 m. sausio) pranešta apie 57 vaikus (48 proc.), kuriems diagnozuotas 1TCD, ir 61 sveikus kontrolės dalyvius (52 proc.). Tiriamieji buvo nuo 6 mėn. iki 18 metų amžiaus. COVID-19 buvo diagnozuotas po hospitalizacijos naudojant PGR testą, atliktas imunofermentinis tyrimas. Iš 57 pacientų, 36-iems pasireiškė DKA. SARS-CoV-2 antikūnų testas buvo teigiamas penkiems (8,7 proc.) 1TCD pacientams ir šešiems (10 proc.) kontrolės grupės dalyviams. Remiantis tyrimo rezultatais, galima teigti, jog COVID-19 dažnis buvo panašus abiejose grupėse ir tikėtina, jog SARS-CoV-2 infekcija nesukėlė 1TCD. Šiame tyrime

nebuvo informacijos apie autoantikūnus prieš diagnozuojant 1TCD, todėl trūksta informacijos siekiant įrodyti ryšį tarp SARS-CoV-2 infekcijos ir naujai atsiradusio 1TCD (6). Rumunijoje buvo atliktas retrospektyvinis kohortos tyrimas, kuriuo siekta įvertinti SARS-CoV-2 ir 1TCD specifinių antikūnų buvimą bei kitus laboratorinius duomenis (C-peptidas, HbA1c). Tyrime dalyvavo 158 vaikai, kuriems COVID-19 pandemijos laikotarpiu (nuo 2021 balandžio mėn. iki 2022 balandžio) nustatytas 1TCD. Laboratoriniai tyrimo rezultatai parodė, kad teigiama serologija dėl SARS-CoV-2 buvo nustatyta 37 vaikams (23,3%): iš šių vaikų keturi (10,8 proc.) turėjo tik IgM antikūnų prieš SARS-CoV-2, dvidešimt šeši (70,3 proc.) turėjo tik IgG antikūnų, o septyni (18,9 proc.) tiriamieji buvo teigiami tiek IgM, tiek IgG antikūnams. Taip pat tyrime buvo vertintos koreliacijos tarp SARS-CoV-2 antikūnų ir 1TCD diabetui būdingų autoantikūnų, t.y., anti-ICA, anti-GAD, anti-IA2A. Buvo nustatyta, kad bent viena grupė β -ląstelių autoantikūnų buvo teigiama 132 (83,5 proc) vaikams, o 41 (31 proc.) vaikų buvo teigiami dėl visų trijų testuotų autoantikūnų grupių. Teigiamos anti-ICA, anti-GAD, anti-IA2A reikšmės buvo nustatytos atitinkamai 106 (69,7 proc.), 81 (53,3 proc.) ir 83 (55,7 proc.) atvejais. Taigi, tyrimo metu buvo iširta, jog pacientų, kuriems nustatyta teigiama SARS-CoV-2 serologija, grupėje didesnis procentas buvo teigiami dėl visų trijų nustatytų salelių autoantikūnų, o vidutinis HbA1c buvo didesnis (8). *Knip ir kt.* tyrime padarė išvadą, jog pacientams, kuriems pandemijos metu ir po jos buvo diagnozuotas 1TCD, anti-GAD antikūnų titras kraujyje buvo didesnis nei tiems, kurie sirgo 1TCD prieš pandemiją (22). Dar vienas didelio masto tyrimas vykdytas keliose šalyse (JAV, Švedija, Suomija, Vokietija), jo metu 24 mėnesius nuo 2020-01 mėn. iki 2021-12 mėn. buvo stebimi 4586 vaikai. Turintiems kasos salelių autoantikūnus vaikams tyrimai buvo kartojami kas 3 mėnesius, o neturintiems (4146 dalyviai) - kas 6 mėnesius. Tirti ir SARS-CoV-2 antikūnai, ir kasos salelių autoantikūnai. Iš 4586 vaikų, 705 (15,4 proc.) turėjo teigiamą SARS-CoV-2 antikūnų titrą: 623 iš 4146 vaikų be salelių autoantikūnų ir 82 iš 440 vaikų su salelių autoantikūnais. Per 24 mėnesius iš viso 45 vaikams buvo diagnozuotas 1TCD: 39 vaikai neturėjo SARS-CoV-2 antikūnų, 5 vaikams diagnozuota prieš atliekant testą dėl SARS-CoV-2 antikūnų, o vienam vaikui 1TCD diagnozuotas po to, kai buvo aptikta SARS-CoV-2 infekcija. Taigi, vaikai, kuriems buvo diagnozuotas 1TCD, nebūtinai sirgo COVID-19 ir tyrimo metu nebuvo pateikta įrodymų, kad kasos salelių autoantikūnai dažniau susidaro tiems, kurie turėjo SARS-CoV-2 infekciją. Šis tyrimas neatskleidžia stipraus ryšio tarp COVID-19 ir 1TCD vystymosi vaikams, bent jau per 24 mėnesius po pandemijos pradžios (23). Viename iš tyrimų buvo išskeltas tikslas nustatyti CD ir skirtingų jo tipų dažnį tarp COVID-19 sergančių pacientų bei tris mėnesius stebėti glikemijos kontrolę. Buvo atliktas HbA1c visiems naujai diagnozuotiems CD pacientams, siekiant atskirti naujai pasireiškusią ir jau buvusią ligą. Taip pat buvo atlikti insulino nevalgius ir C-peptido tyrimai, siekiant atskirti 1TCD ir 2TCD. Iš viso tirti 570 žmonės, sirgę COVID-19, ir atitinkamai iš 77 (13,5 proc.), kuriems pasireiškė hiperglikemija, prediabetas buvo nustatytas 12 pacientų (2,1 proc), 7-iems diagnozuotas 1TCD (1,2

proc), o 2TCD nustatytas 58 pacientams (10,2 proc). Autorių teigimu, šis tyrimas buvo apribotas ganėtinai trumpa tyrimo trukme, o tiesioginis ryšys tarp infekcijos ir naujai atsiradusio 1TCD – neįrodytas (15).

Atlikti keli kohortiniai tyrimai, kuriuose ilgesnį laiką buvo stebimi SARS-CoV-2 infekcija užsikrėtę pacientai: vienoje studijoje stebėjimas vykdytas 30 dienų po infekcijos, o kitoje – SARS-CoV-2 infekcija lyginama su kitų respiracinių infekcijų poveikiu 6 mėnesių laikotarpyje (20, 56). Viename tyrime buvo analizuojamas naujai atsiradusio 1TCD sergamumas vaikams COVID-19 pandemijos metu ir siejamas su SARS-CoV-2 infekcija. Buvo naudoti duomenys iš TriNetX Analytics Platform, internetinės duomenų bazės, apimančios daugiau nei 90 milijonų pacientų elektroninius sveikatos įrašus iš 74 didelių sveikatos priežiūros organizacijų 50-yje JAV valstijų ir 14-os kitų šalių. Tyrime naudotos dvi kohortos: (1) pacientai iki 18 metų su SARS-CoV-2 infekcija nuo 2020 m. kovo iki 2021 m. gruodžio ir (2) pacientai iki 18 metų be SARS-CoV-2 infekcijos, bet turintys kitų kvėpavimo takų infekcijų tuo pačiu laikotarpiu. Kohortos buvo padalintos į dvi amžiaus grupes: 0–9 metų ir 10–18 metų. Per šešių mėnesių laikotarpį po COVID-19 diagnozės naujas 1TCD buvo diagnozuotas 123 pacientams (0,043 proc.), o po kitų kvėpavimo takų infekcijų per tą patį laikotarpį 1TCD nustatytas 72 pacientams (0,025 proc). Taigi, rizika susirgti 1TCD po infekcijos praėjus 1, 3 ir 6 mėnesiams, buvo didesnė tarp užsikrėtusiųjų SARS-CoV-2, lyginant su tais, kurie turėjo kitų, ne SARS-CoV-2 viruso sukeltų kvėpavimo takų infekcijų. Autoriai pabrėžia, kad tyrime gali būti šališkumo dėl netikslaus CD klasifikavimo į pirmąjį ar antrąjį tipus, taip pat teigia, jog diagnozės atsiradimui įtakos galėjo turėti ir neidentifikuoti veiksniai. Kita vertus, šis tyrimas atskleidžia, kad galimai yra padidėjusi rizika atsirasti 1TCD persirgus SARS-CoV-2 infekcija (20). Dar vienas kohortinis tyrimas, atliktas JAV, analizavo diabeto atsiradimo riziką po COVID-19, tiriant žmones, išgyvenusius pirmąsias 30 dienų po SARS-CoV-2 infekcijos. Naudotos nacionalinės duomenų bazės ir sudaryta kohorta iš 181 280 dalyvių, kurie turėjo teigiamą COVID-19 testą tarp 2020 m. kovo 1 d. ir 2021 m. rugsėjo 30 d., ir išgyveno pirmąsias 30 dienų po infekcijos. Tyrime buvo naudotos dvi kontrolinės grupės: pirmoji (n = 4 118 441), į kurią buvo įtraukti dalyviai iš to paties laikotarpio, ir antroji grupė (n = 4 286 911), kurioje dalyviai buvo įtraukti nuo 2018 m. kovo 1 d. iki 2019 m. rugsėjo 30 d. Abi kontrolinės grupės neturėjo nei SARS-CoV-2 infekcijos, nei diabeto požymių. Rezultatai atskleidė, kad žmonėms, sirgusiems COVID-19, palyginti su pirmąja kontroline grupe, yra didesnė rizika atsirasti naujam CD. Pastebėta, kad CD atsiradimo rizika didėjo proporcingai COVID-19 sunkumui, ypač tarp pacientų, kurie buvo hospitalizuoti arba gydyti intensyviosios terapijos skyriuje (56).

Tikslūs diabeto atsiradimo mechanizmai žmonėms, sergantiems COVID-19, dar nėra iki galo žinomi ir tyrimai trunka ilgai, reikalauja didelių lėšų ir pacientų įsitraukimo. Yra žinoma, kad šios ligos pasireiškimą lemia sudėtingi ir tarpusavyje susiję procesai, įskaitant anksčiau nediagnozuotą

CD, streso sukeltą hiperglikemiją (dėl infekcijos sukeltos uždegiminės reakcijos, citokinų aktyvacijos, ir dėl to atsirandančio atsparumo insulinui), steroidų sukeltą hiperglikemiją, taip pat tiesioginį arba netiesioginį SARS-CoV-2 poveikį kasos β ląstelėms. Kai kurie autoriai taip pat teigia, kad psichologinis stresas taip pat gali būti tarp veiksnių, skatinančių ligos atsiradimą: socialinis atsiribojimas pandemijos metu suvokiamas kaip stresinė situacija vaikams ir paaugliams, kurie negalėjo lankyti ugdymo įstaigų, neturėjo galimybės tęsti įprastų socialinių veiklų (6, 15).

9. REZULTATŲ APIBENDRINIMAS

Tyrimuose daugiausiai buvo vertinti pacientai, hospitalizuoti dėl COVID-19 ligos, kurios eigoje išsivystė CD, dalis tyrimų analizavo pacientų duomenis iš įvairių registrų bei lygino naujai diagnozuotų 1TCD atvejų skaičius prieš COVID-19 pandemiją ir jos metu bei vėliau. Didžioji dalis -12, tyrimų buvo atlikta su vaikais bei paaugliais. Į vieną tyrimą įtraukti įvairaus amžiaus pacientai nuo 1 iki 35 metų, dar du didelio masto tyrimai atlikti su suaugusiais žmonėmis. Šešiose publikacijose buvo gautos išvados, jog persirgus COVID-19, 1TCD diagnozės rizika yra didesnė, taip pat dalis tyrimų, lyginusių laikotarpį prieš ir per/po COVID-19 pandemiją, padarė išvadas, jog yra reikšmingas naujai diagnozuotų 1TCD atvejų ir DKA dažnio padidėjimas COVID-19 pandemijos metu ir po jos. Yra dalis tyrimų, kurių metu nebuvo aptikta SARS-CoV-2 antikūnų ir neatskleistas ryšys tarp SARS-CoV-2 infekcijos ir 1TCD išsivystymo. Kai kurie autoriai kelia prielaidą, jog nauji 1TCD atvejai galėjo atsirasti ir dėl netiesioginio pandemijos poveikio.

Kita vertus, dauguma tyrimų susidūrė su duomenų apie pacientų persirgtą SARS-CoV-2 infekciją trūkumu. Taip pat trūksta informacijos apie ilgalaikes COVID-19 sirgusių pacientų komplikacijas ir ateityje gali iškilti problema, jog atsiradus naujai diagnozuotam 1TCD bus sudėtinga įvertinti, ar ligos priežastis yra persirgta COVID-19 infekcija. Duomenų ir tyrimų trūkumas tik parodo, kad ši tema yra nauja, aktuali ir tokio tipo studijų ateityje reikės tik daugiau, siekiant iširti COVID-19 ir CD ryšį.

10. LITERATŪROS ANALIZĖS TRŪKUMAI

- Sąlyginai trumpas stebėjimo laikotarpis: nuo pandeminio laikotarpio pabaigos praėjo dveji metai ir gali būti praėję per mažai laiko sudėtingesniems stebėjimo tyrimams.
- Rezultatams įtakos galėjo turėti tai, kad epidemijos laikotarpiu žmonės vengė lankytis pas gydytojus bijodami užsikrėsti COVID-19, taip pat dalis nesutiko atlikti serologinių tyrimų (55). Be to, dalyje studijų, HbA1c buvo atliktas ne visiems pacientams, todėl kyla sunkumų, siekiant atskirti naujai pasireiškusių ir anksčiau nediagnozuotą diabetą.
- Negalime būti tikri, kad ligos išsivystymas buvo nulemtas tik SARS-Cov-2 viruso poveikio.

Žinoma, kad cukrinis diabetas yra daugiafaktorinė liga, kuriai įtakos gali turėti ir stresas. Atlikta daug studijų, kuriose buvo apklausti vaikai ir paaikškėjo, jog karantinas sukėlė daug psichologinės įtampos jauno amžiaus žmonėms, o tai galėjo prisidėti prie CD pasireiškimo.

- Daugelio tyrimų duomenys šioje apžvalgoje buvo renkamos iš duomenų bazių, kuriose buvo pateikiama ne visa reikalinga informacija.

11. REKOMENDACIJOS

Naujai atsiradęs cukrinis diabetas, susijęs su COVID-19, yra naujas reiškinys ir suteikia galimybę stebėti šiuos pacientus ilgą laiką, atliekant epidemiologinius ir intervencinius mokslinius tyrimus. Tarptautinė tyrėjų grupė jau sukūrė pasaulinį pacientų registrą, pavadintą CoviDIAB ir ateityje planuoja pateikti rezultatų ataskaitą. Šiuo projektu siekiama nustatyti naujai atsiradusio CD pobūdį bei eigą. Ar COVID-19 turi įtakos 1TCD atsiradimui ir ar sukelia kasos salelių ląstelių autoimunitetą ilgalaikėje perspektyvoje, reikėtų tirti didelėse grupėse. Kita vertus, norint suprasti natūralią COVID-19 ligos epidemiologiją, reikalingos tolesnės tarptautinės bendradarbiavimo mokslinių tyrimų programos. Galimos rekomendacijos ateities tyrimams:

- Daugiacentriai perspektyviniai kohortiniai tyrimai, kuriuose pacientai būtų stebimi ilgą laiką, siekiant įvertinti naujai atsiradusį diabetą po COVID-19;
- Vienmomentiniai skerspjūvio ir perspektyviniai tyrimai, siekiant įvertinti β ląstelių funkciją bei atsparumą insulinui asmenims, sergantiems COVID-19;
- Eksperimentiniai tyrimai dėl tiesioginio SARS-CoV-2 poveikio kasos β ląstelėms ir kitų tipų salelių ląstelėms, taip pat uždegimo žymenų įvertinimas;
- Žmonių, sergančių su COVID-19 susijusiu diabetu, ilgalaikių rezultatų palyginimas su naujai atsiradusiu diabetu dėl kitų ūmių ligų, pavyzdžiui, infekcijų.

12. IŠVADOS

1. Nors kai kurie tyrimai rodo padidėjusį naujai atsiradusio 1TCD atvejų skaičių COVID-19 pandemijos metu, nėra pakankamai įrodymų, kad būtų nustatytas tiesioginis ryšys su SARS-CoV-2 infekcija.
2. Stebėtas didesnis naujai atsiradusio 1TCD diagnozių dažnis pacientams, kurie buvo užsikrėtę COVID-19, lyginant su nesirgusiais.
3. Dalis tyrimų užfiksavo bendrą naujai atsiradusio diabeto atvejų padidėjimą pandemijos metu ir po jos, lyginant su ankstesniais metais.

13. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Aluganti Narasimhulu C, Singla DK. Mechanisms of COVID-19 pathogenesis in diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022 Sep 1;323(3):H403–20.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2023 Dec 11;47(Supplement_1):S20–42.
3. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Sep;8(9):782–92.
4. Arzu Y. Relationship of COVID-19 and Diabetes Mellitus. *IOD* [Internet]. 2020 Jun 15 [cited 2024 Apr 10];4(2). Available from: <https://crimsonpublishers.com/iod/fulltext/IOD.000583.php>
5. Aslam M, Nawaz MS, Fournier-Viger P, Li W. Comparative Analysis and Classification of SARS-CoV-2 Spike Protein Structures in PDB. *COVID*. 2023 Apr;3(4):452–71.
6. Ata A, Jalilova A, Kırkgöz T, Işıklar H, Demir G, Altınok YA, et al. Does COVID-19 predispose patients to type 1 diabetes mellitus? *Clin Pediatr Endocrinol*. 2022;31(1):33–7.
7. Avila J, Long B, Holladay D, Gottlieb M. Thrombotic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021 Jan;39:213–8.
8. Boboc AA, Novac CN, Marin AG, Ieșanu MI, Plăticiă C, Buzescu T, et al. SARS-CoV-2 Positive Serology and Islet Autoantibodies in Newly Diagnosed Pediatric Cases of Type 1 Diabetes Mellitus: A Single-Center Cohort Study. *Int J Mol Sci*. 2023 May 17;24(10):8885.
9. Butler M, Pollak TA, Rooney AG, Michael BD, Nicholson TR. Neuropsychiatric complications of covid-19. *BMJ*. 2020 Oct 13;371:m3871.
10. Caironi V, Schwitzgebel VM, Jornayvaz FR, Gariani K. [MODY type diabetes: an often-misunderstood entity]. *Rev Med Suisse*. 2021 Jun 2;17(741):1062–6.
11. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed*. 2020 Mar 19;91(1):157–60.
12. Daniels MJ, Jagielnicki M, Yeager M. Structure/Function Analysis of human ZnT8 (SLC30A8): A Diabetes Risk Factor and Zinc Transporter. *Curr Res Struct Biol*. 2020;2:144–55.
13. Delic-Sarac M, Mutevelic S, Karamehic J, Subasic D, Jukic T, Coric J, et al. ELISA Test for Analyzing of Incidence of Type 1 Diabetes Autoantibodies (GAD and IA2) in Children and Adolescents. *Acta Inform Med*. 2016 Feb;24(1):61–5.
14. Dugan JA, Ma Crawford J. Managing gestational diabetes. *JAAPA*. 2019 Sep;32(9):21–5.
15. Farag AA, Hassanin HM, Soliman HH, Sallam A, Sediq AM, Abd elbaser ES, et al. Newly Diagnosed Diabetes in Patients with COVID-19: Different Types and Short-Term Outcomes.

Tropical Medicine and Infectious Disease. 2021 Sep;6(3):142.

16. Gottesman BL, Yu J, Tanaka C, Longhurst CA, Kim JJ. Incidence of New-Onset Type 1 Diabetes Among US Children During the COVID-19 Global Pandemic. *JAMA Pediatr.* 2022 Apr;176(4):414–5.

17. Harrison LC, Perrett KP, Jachno K, Nolan TM, Honeyman MC. Does rotavirus turn on type 1 diabetes? *PLoS Pathog.* 2019 Oct 10;15(10):e1007965.

18. Iyigun F, Ozcan B, Kulali F, Celik IH, Cetinkaya S, Bas AY, et al. A Newborn with Transient Diabetes Mellitus Accompanied by Ketoacidosis Attributable to a ZFP57 Mutation. *J Trop Pediatr.* 2017 Oct 1;63(5):399–401.

19. Kazakou P, Lambadiari V, Ikonomidis I, Kountouri A, Panagopoulos G, Athanasopoulos S, et al. Diabetes and COVID-19; A Bidirectional Interplay. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 17;13:780663.

20. Kendall EK, Olaker VR, Kaelber DC, Xu R, Davis PB. Association of SARS-CoV-2 Infection With New-Onset Type 1 Diabetes Among Pediatric Patients From 2020 to 2021. *JAMA Network Open.* 2022 Sep 23;5(9):e2233014.

21. Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care.* 2021 Dec;44(12):2645–55.

22. Knip M, Parviainen A, Turtinen M, But A, Härkönen T, Hepojoki J, et al. SARS-CoV-2 and type 1 diabetes in children in Finland: an observational study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2023 Apr 1;11(4):251–60.

23. Krischer JP, Lernmark Å, Hagopian WA, Rewers MJ, McIndoe R, Toppari J, et al. SARS-CoV-2 — No Increased Islet Autoimmunity or Type 1 Diabetes in Teens. *N Engl J Med.* 2023 Aug 3;389(5):474–5.

24. Lebastchi J, Herold KC. Immunologic and metabolic biomarkers of β -cell destruction in the diagnosis of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Jun;2(6):a007708.

25. Li X, Cui W, Zhang F. Who Was the First Doctor to Report the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China? *J Nucl Med.* 2020 Jun;61(6):782–3.

26. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):896–7.

27. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020 Jul;38(7):1504–7.

28. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):565–74.

29. Mahase E. Covid-19: What do we know about “long covid”? *BMJ*. 2020 Jul 14;370:m2815.
30. Maina JW. Understanding the types and causes of diabetes mellitus. 2018 Jan [cited 2024 Apr 10]; Available from: <http://repository.mut.ac.ke:8080/xmlui/handle/123456789/2993>
31. Mameli C, Scaramuzza A, Macedoni M, Marano G, Frontino G, Luconi E, et al. Type 1 diabetes onset in Lombardy region, Italy, during the COVID-19 pandemic: The double-wave occurrence. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Apr 11];39. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00347-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00347-3/fulltext)
32. Mariet AS, Petit JM, Benzenine E, Quantin C, Bouillet B. Incidence of new-onset type 1 diabetes during Covid-19 pandemic: A French nationwide population-based study. *Diabetes & Metabolism*. 2023 May 1;49(3):101425.
33. Martinez LC, Zahra T. Chronic Complications of Diabetes. *EMJ* [Internet]. 2022 Apr 25 [cited 2024 Apr 10]; Available from: <https://www.emjreviews.com/diabetes/article/chronic-complications-of-diabetes/>
34. Matsuda F, Itonaga T, Maeda M, Ihara K. Long-term trends of pediatric type 1 diabetes incidence in Japan before and after the COVID-19 pandemic. *Sci Rep*. 2023 Apr 10;13(1):5803.
35. Muniangi-Muhitu H, Akalestou E, Salem V, Misra S, Oliver NS, Rutter GA. Covid-19 and Diabetes: A Complex Bidirectional Relationship. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Oct 8;11:582936.
36. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020 Dec;23(5):1416–24.
37. Ponmani C, Nijman RG, Roland D, Barrett M, Hulse T, Whittle V, et al. Children presenting with diabetes and diabetic ketoacidosis to Emergency Departments during the COVID-19 pandemic in the UK and Ireland: an international retrospective observational study. *Archives of Disease in Childhood*. 2023 Oct 1;108(10):799–807.
38. Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018 Jun;33(2):147–59.
39. Richardson SJ, Morgan NG, Foulis AK. Pancreatic pathology in type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pathol*. 2014 Mar;25(1):80–92.
40. Rogers MAM, Basu T, Kim C. Lower Incidence Rate of Type 1 Diabetes after Receipt of the Rotavirus Vaccine in the United States, 2001-2017. *Sci Rep*. 2019 Jun 13;9(1):7727.
41. Salmi H, Heinonen S, Hästbacka J, Lääperi M, Rautiainen P, Miettinen PJ, et al. New-onset type 1 diabetes in Finnish children during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child*. 2022 Feb;107(2):180–5.
42. Sanyal D. Current Perspective on Auto-antibodies in Type 1 Diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2020;24(3):233–4.

43. Schneider DA, von Herrath MG. Viruses and Type 1 diabetes: a dynamic labile equilibrium. *Diabetes Manag (Lond)*. 2013 May;3(3):217–23.
44. Singh A, Zaheer S, Kumar N, Singla T, Ranga S. Covid19, beyond just the lungs: A review of multisystemic involvement by Covid19. *Pathol Res Pract*. 2021 Aug;224:153384.
45. Skyler JS. Characterizing subgroups of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014 Nov;63(11):3578–80.
46. Tesauro M, Mazzotta FA. Chapter 3 - Pathophysiology of diabetes. In: Orlando G, Piemonti L, Ricordi C, Stratta RJ, Gruessner RWG, editors. *Transplantation, Bioengineering, and Regeneration of the Endocrine Pancreas* [Internet]. Academic Press; 2020 [cited 2024 Apr 10]. p. 37–47. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128148334000034>
47. Tshivhase A, Matsha T, Raghubeer S. Diagnosis and Treatment of MODY: An Updated Mini Review. *Applied Sciences*. 2021 Jan;11(20):9436.
48. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet*. 2014 Mar 22;383(9922):1084–94.
49. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care*. 2020 Nov;43(11):e170–1.
50. Vehik K, Lynch KF, Wong MC, Tian X, Ross MC, Gibbs RA, et al. Prospective virome analyses in young children at increased genetic risk for type 1 diabetes. *Nat Med*. 2019 Dec;25(12):1865–72.
51. Wahren J, Larsson C. C-peptide: new findings and therapeutic possibilities. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Mar;107(3):309–19.
52. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6.
53. Wang S, Ma P, Zhang S, Song S, Wang Z, Ma Y, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*. 2020 Oct;63(10):2102–11.
54. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782–93.
55. Wolf RM, Noor N, Izquierdo R, Jett D, Rewers A, Majidi S, et al. Increase in newly diagnosed type 1 diabetes in youth during the COVID-19 pandemic in the United States: A multi-center analysis. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(4):433–8.
56. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022 May 1;10(5):311–21.

57. Zheng KI, Feng G, Liu WY, Targher G, Byrne CD, Zheng MH. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):323–35.