

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

COVID-19 poveikis endokrinei sistemai: šiuolaikinės literatūros apžvalga

COVID-19 and the Endocrine System: A Review of the Current Literature

Ieva Ridzvanavičiūtė VI kursas, 13 grupė

Klinikinės medicinos instituto Vidaus ligų ir šeimos medicinos klinika

Darbo vadovas

Doc. Vaidotas Urbanavičius

Klinikos vadovas

Prof. Vytautas Kasiulevičius

2024-05-10

ieva.ridzvanaviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA	1
SUMMARY	2
RAKTAŽODŽIAI.....	2
1. ĮVADAS	3
2. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA	4
2.1. Straipsnių atrinkimo procesas	4
2.2. Straipsnių atrankos kriterijai	4
3. COVID-19 POVEIKIO ENDOKRININEI SISTEMAI MECHANIZMAI IR KLINIKA.....	5
3.1. COVID-19 poveikis endokrininei sistemai.....	5
3.2. COVID-19 poveikis kasos endokrininei funkcijai bei gliukozės metabolizmui	8
3.2.1. COVID-19 poveikio kasos endokrininei funkcijai bei gliukozės metabolizmui mechnizmas.....	8
3.2.2. COVID-19 poveikio kasos endokrininei funkcijai bei gliukozės metabolizmui klinika	12
3.3. COVID-19 poveikis pagumburio funkcijai	15
3.4. COVID-19 poveikis hipofizės funkcijai	16
3.5. COVID-19 poveikis pagumburio-hipofizės-antinksčių ašiai.....	17
3.6. COVID-19 poveikis pagumburio-hipofizės-gonadų ašiai	21
3.6.1. Pokyčiai vyrams.....	21
3.6.2. Pokyčiai moterims	25
3.7. COVID-19 poveikis pagumburio-hipofizės-skyd liaukės ašiai	28
3.7.1. COVID-19 poveikio pagumburio-hipofizės-skyd liaukės ašiai mechanizmas	28
3.7.2. COVID-19 poveikio pagumburio-hipofizės-skyd liaukės ašiai klinika.....	29
4. DISKUSIJA	31

5. IŠVADOS	34
6. PRAKTINĒS REKOMENDACIJOS	35
LITERATŪROS SARAŠAS	37

SANTRAUKA

Problemos aktualumas: Endokrininė sistema atlieka gyvybiškai svarbų vaidmenį kontroliuojant žmogaus homeostazę. Suprasti galimą COVID-19 poveikį endokrininėms liaukoms yra labai svarbu siekiant užkirsti kelią endokrininiams sutrikimams ir juos valdyti prieš COVID-19 užsikrėtusių pacientų hospitalizavimą ir jo metu, taip pat tinkamai juos stebėti pasveikus.

Darbo tikslas: atlikus išsamią SARS-CoV-2 infekcijos mechanizmų ir jos poveikio įvairioms endokrininėms liaukoms analizę išsiaiškinti sudėtingą ryšį tarp COVID-19 ir endokrininės disfunkcijos, ir apibendrinti mokslo spaudoje skelbiamus duomenis apie COVID-19 poveikį endokrininei sistemai.

Medžiaga ir metodai: Mokslinių straipsnių atranka vykdoma „PubMed/Medline“ duomenų bazėje. Įtraukti ir analizuoti straipsniai, aprašantys COVID-19 poveikį endokrininei sistemai.

Rezultatai: Analizuoti 55 „PubMed/Medline“ duomenų bazėje publikuoti straipsniai. Nustatyta, kad COVID-19 veikia kasą, hipofizę, pagumburį, lytines liaukas, antinksčius bei skydliaukę.

Išvados: Dauguma turimų duomenų yra susiję su gliukozės reguliavimo sutrikimu ir jo abipusiu poveikiu COVID-19 infekcijai, daugiausia dėmesio skiriama naujai atsiradusiam cukriniui diabetui. Buvo pranešta apie skydliaukės disfunkciją su mažu trijodtironino kiekiu, mažu skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekiu arba poūmio tiroidito išraiška. Taip pat buvo pranešta apie antinksčių reguliavimą ir sutrikusią lytinę funkciją paveiktiems vyrams. Kitų endokrininių liaukų komplikacijos vis dar nėra aiškios. Atsižvelgiant į neseniai prasidėjusią COVID-19 infekciją, turimi stebėjimo duomenys yra riboti, todėl norint įvertinti tam tikrą COVID-19 poveikį endokrininėms liaukoms, reikia atlikti ilgalaikius tyrimus.

SUMMARY

Relevance of the problem: The endocrine system plays a vital role in controlling human homeostasis. Understanding the potential impact of COVID-19 on the endocrine glands is essential to prevent and manage endocrine disruption before and during the hospitalization of patients infected with COVID-19, as well as to properly monitor them after recovery.

The aim of the work: after a detailed analysis of the mechanisms of SARS-CoV-2 infection and its effects on various endocrine glands, to clarify the complex relationship between COVID-19 and endocrine dysfunction, and to summarize the data published in the scientific press about the effects of COVID-19 on the endocrine system.

Material and methods: The selection of scientific articles is carried out in the PubMed/Medline database. Articles describing the impact of COVID-19 on the endocrine system were included and analyzed.

Results: 55 articles published in PubMed/Medline database were analyzed. COVID-19 has been found to affect the pancreas, pituitary gland, hypothalamus, gonads, adrenal glands, and thyroid gland.

Conclusions: The majority of the available data refer to glucose dysregulation and its reciprocal effect on COVID-19 infection with the main interest focusing on the presentation of new onset of diabetes mellitus. Thyroid dysfunction with low triiodothyronine, low thyroid stimulating hormone, or subacute thyroiditis has been reported. Adrenal dysregulation and impaired sexual function in affected men have also been reported. Complications of other endocrine glands are still not clear. Considering the recent onset of COVID-19 infection, the available follow-up data are limited, and therefore, long-term studies are required to evaluate certain effects of COVID-19 on the endocrine glands.

RAKTAŽODŽIAI

COVID-19; endokrininė sistema.

COVID-19; endocrine system.

1. ĮVADAS

COVID-19 pandemija prasidėjo 2019 metų gruodį, kai Uhane, Kinijoje, pirmą kartą buvo nustatyti naujojo koronaviruso atvejai. Virusas, vėliau pavadintas SARS-CoV-2, greitai išplito į kitas šalis ir žemynus, todėl 2020 m. kovo mėn. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) paskelbė pasaulinę pandemiją. Spartų viruso plitimą palengvino tarptautinės kelionės ir kontaktas tarp žmonių, o tai sukėlė plačiai paplitusius susirgimus, mirtis ir reikšmingus kasdieninio gyvenimo ir ekonomikos sutrikimus visame pasaulyje. Ši pandemija taip pat palietė ir sveikatos priežiūros sistemą- dideli srautai sunkių pacientų, kuriems reikėjo gydymo nuo viruso, sukėlė ligoninių perkrovą. Tai lėmė išteklių trūkumą, sveikatos priežiūros darbuotojų pervargimą, su COVID-19 nesusijusios priežiūros sutrikimus ir pacientų pajėgumų valdymo iššūkius. Šiuo metu nuo COVID-19 Lietuvoje mirė beveik 10 000 žmonių, o pasaulyje daugiau negu 7 milijonai (1).

Dažniausias COVID-19 pasireiškimas yra viršutinių kvėpavimo takų infekcija, kuri gali progresuoti iki atipinės pneumonijos ir ūminio respiracinio distreso sindromo (ŪRDS), dėl kurio pacientams yra gana didelė mirties rizika (2,3), tačiau laikui bėgant ir mūsų supratimui apie šį naują kvėpavimo takų virusą didėjant, vis labiau aiškėja, kad jo poveikis neapsiriboja kvėpavimo takų sistema (2,4). Buvo pranešta apie daugybę COVID-19 ekstrapulmoninių poveikių, susijusių su širdies ir kraujagyslių bei nervų sistemomis, kepenimis, inkstais, virškinamuoju traktu ir šlapimo takais (3,4). Šios plačiai paplitusios apraiškos siejamos su AKF2 (angiotenziną konvertuojančio fermento 2) receptorių buvimu šiuose audiniuose, kurie yra SARS-CoV-2 patekimo taškai (4,5). Taip pat buvo pranešta apie AKF2 receptorių ekspresiją įvairiuose endokrininiuose audiniuose dideliais kiekiais (6), įskaitant pagumburio, hipofizės, skydliaukės, lytinių liaukų ir kasos salelių (4). Taigi buvo pateikta įžvalgų, kad SARS-CoV-2 infekcija gali sukelti hormoninių sutrikimų vystymąsi (6).

Endokrininė sistema atlieka gyvybiškai svarbų vaidmenį kontroliuojant žmogaus homeostazę. Suprasti galimą COVID-19 poveikį endokrininėms liaukoms yra labai svarbu siekiant užkirsti kelią endokrininiams sutrikimams ir juos valdyti prieš COVID-19 užsikrėtusių pacientų hospitalizavimą ir jų metu, taip pat tinkamai juos stebėti pasveikus (7).

Šioje literatūros apžvalgoje mano tikslas yra apibendrinti iki šiol praneštus su COVID-19 susijusius endokrininius simptomus ir mechanizmus, išanalizuojant kaip SARS CoV-2 gali paveikti įvairius endokrininius organus, kadangi tai yra sparčiai besivystanti sritis, kurioje nuolat atsiranda naujų tyrimų.

2. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

2.1. Straipsnių atrinkimo procesas

Šiai literatūros apžalgai šaltinių ieškota keliais etapais nuo 2024 metų vasario mėnesio iki 2024 metų gegužės 9 dienos. Pirmajame etape naudojant tarptautinę elektroninę duomenų bazę PubMed atlikta detali paieška su raktiniais žodžiais ir jų deriniais anglų kalba: *COVID-19 AND endocrine system*, taip pat pritaikant kriterijus: *English, free full text, 5 years*. Identifikuoti 677 straipsniai. Antrajame etape bibliografinių nuorodų tvarkykle „Zotero“ atmesti dublikatai, buvo skaitomi publikacijų pavadinimai, santraukos ir vertinamas jų temos aktualumas šiai literatūros apžalgai- gauta 116 šaltinių. Atrinktų straipsnių buvo skaitomas pilnas tekstas, vertinant jų tinkamumą šiai literatūros analizei atrinkti 55 aktualūs straipsniai.

2.2. Straipsnių atrankos kriterijai

Įtraukimo kriterijai:

1. Moksliniai straipsniai parašyti anglų kalba;
2. Moksliniai straipsniai publikuoti 2019-2024 metų laikotarpiu;
3. Moksliniai straipsniai, kurių prieinamas pilnas tekstas naudojantis VU kompiuterine prieiga;
4. Moksliniai straipsniai, kuriuose aprašomas COVID-19 poveikis endokrininei sistemai.

Atmetimo kriterijai:

1. Moksliniai straipsniai parašyti ne anglų kalba;
2. Moksliniai straipsniai publikuoti anksčiau negu 2019 metais;
3. Moksliniai straipsniai, kurių pilnas tekstas nėra prieinamas naudojantis VU kompiuterine prieiga;
4. Moksliniai straipsniai, kurie neaprašo COVID-19 poveikio endokrininei sistemai;
5. Dublikatai.

3. COVID-19 POVEIKIO ENDOKRININEI SISTEMAI MECHANIZMAI IR KLINIKA

3.1. COVID-19 poveikis endokrininei sistemai

COVID-19 gali pakeisti įvairių endokrininių liaukų veiklą ir medžiagų apykaitos procesus bei sukelti pacientams ūmaus ar vėlyvo endokrininės ar metabolinės funkcijos sutrikimo riziką (8). SARS-CoV-2 koronavirusą, sukeltantį COVID-19, sudaro keturi struktūriniai baltymai: spyglys (S baltymas), apvalkalas, membrana ir nukleokapsidė. Dėl sudėtingos struktūros ir kintamumo jo veikimo mechanizmas yra daugialypis- jis gali skirtingai paveikti ląsteles ir organus (9).

SARS-CoV-2 virusui patekti reikia mažiausiai dviejų baltymų: angiotenziną konvertuojančio fermento-2 (AKF2) ir transmembraninės serino proteazės 2 (TMPRSS2). AKF2 yra susijęs su

širdies veikla, hipertenzija ir diabetu, o jo poveikį iš dalies lemia jo gebėjimas paversti angiotenziną II į angiotenziną (1-7) (8). SARS-CoV-2 veikimo mechanizmas- patekimas į šeimininko ląsteles prisijungiant prie AKF2 receptorių suliejant viruso ir šeimininko ląstelių membranas (2,10). Tada virusas sukelia ląstelių pažeidimą, išskirdamas priešuždegiminius citokinus, tokius kaip TNF-alfa, IFN-gama, IL-6 ir ūminės fazės reagentus, tokius kaip feritinas, CRB ir D-dimerus (3).

Spyglys glikoproteinas (S baltymas), sudarytas iš S1 ir S2 subvienetų, išsikiša iš viruso paviršiaus ir yra labai svarbus jo prisijungimui prie AKF2 receptoriaus su TMPRSS2 pagalba (2,11). TMPRSS2 dėka, S baltymui prisijungus prie AKF2 receptorių, S1 subvienetas atsiskiria ir jungiasi prie šeimininko ląstelės receptoriaus, sukeldamas konformacinį pokytį, padidinantį S2 subvieneto stabilumą, leidžiantį sulieti viruso ir šeimininko ląstelių membranas (8,10,11). SARS-CoV-2 spyglys turi būti nuosekliai skaidomas išilgai daugiabazės S1/S2 jungties kofaktoriais, dažniausiai furinu, o antroje vietoje (S2') šeimininko serino proteazės, paprastai TMPRSS2 (10,11). Tai atskleidžia hidrofobines aminorūgščių liekanas apdorotame S2, kurios įsitvirtina ląstelės-šeimininkės membranoje, taip dar labiau palengvindamos viruso apvalkalo ir šeimininko ląstelės membranos susiliejimą (11). Endokrininėse liaukose, tokiose kaip kasa, pagumburis, hipofizė, skydliaukė, antinksčiai, sėklidės ir kiaušidės, stebima AKF2 ir TMPRSS2 raiška, kurių koncentracija didžiausia sėklidėse, po to skydliaukėje, o mažiausia – pagumburyje (7).

Priklausomai nuo viruso padermių ir ląstelių tipų, SARS-CoV-2 S baltymus gali skaidyti viena ar kelios šeimininko proteazės, įskaitant furiną, tripsiną, katepsinus, TMPRSS2, TMPRSS4 arba žmogaus kvėpavimo takų tripsino tipo proteazę (HAT). Šių proteazių prieinamumas tikslinėse ląstelėse daugiausia lemia, ar SARS-CoV-2 patenka į ląsteles per plazmos membraną ar endocitozę. Tačiau ar kuri nors iš šių proteazių gali paskatinti SARS-CoV-2 patekimą, lieka neaišku. (12). Taip pat šiame procese dalyvaujantys kofaktoriai dezintegrinas ir metaloproteazė 17 (ADAM17) daro AKF2 proteolitiškai aktyvų, o koreceptoriai neuropilinas-1 (NRP1) ir heparano sulfatas (HS) padeda SARS-CoV-2-spyglio-AKF2 susijungimui. NRP1 išraiška buvo rasta prieskydinėse liaukose, antinksčių liaukose ir sėklidėse. Be to, natūralus endogeninis NRP1 ligandas yra lokalizuotas kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (VEGF) receptoriuje hipofizėje

(6). Remiantis esama literatūra, pagrindinis šių mediatorių vaidmuo yra padidinti viruso patekimo efektyvumą į šeimininko ląstelę (11).

SARS-CoV-2 taip pat turi ir kitą (vėlyvąjį) patekimo būdą į šeimininko ląsteles (13). Viruso S baltymas prisijungia prie AKF2 ir virionai patenka į endosomas. Kofaktorius katepsinas L (CTSL), pH jautri endosominė proteazė, po pradinio furino sukkelto S1/S2 skilimo suskaldo juos į dar mažesnius fragmentus. Tada viruso apvalkalas susilieja su endosomine membrana ir išlaisvina viruso genetinę medžiagą (11). Tačiau kitas tyrimas parodė, kad kai kuriose ląstelėse, kuriose naudojamas vėlyvas katepsino L tarpininkaujantis viruso patekimo kelias, SARS-CoV-2 spyglio baltymo S1/S2 skilimas nėra būtinas ir netgi gali trukdyti infekcijai. Tai rodo, kad vėlyvučiu būdu nesuskaidyta S baltymo forma yra palankesnė viruso patekimui ir infekcijai. Todėl vėlyvojo kelio kontekste S1 / S2 skilimas nėra esminis (12). Nors membranų susiliejimo kelias yra 100–1000 kartų efektyvesnis negu endocitozės kelias (matuojant pagal SARS-CoV), viruso patekimo į skirtingas ląsteles būdas priklauso nuo proteazės ekspresijos (11).

Vis daugėja tyrimų, kurie rodo, kad, be plačiai žinomo AKF2 receptoriaus, egzistuoja alternatyvūs receptoriai, kurie gali atlikti svarbų vaidmenį tarpininkaujant viruso patekimui į šeimininko ląsteles. Analizavimas šių alternatyvių receptorių veikimo principų padeda geriau suprasti sudėtingus SARS-CoV-2 infekcijos ir patogenezės mechanizmus. Diferenciacijos klasteris 147 (CD147) ir gliukozę reguliuojantis baltymas 78 (GRP78) yra ląstelių paviršiaus baltymai, kurie dalyvauja skatindami SARS-CoV-2 infekciją, palengvindami viruso patekimą į šeimininko ląsteles (11). CD147 veikia kaip alternatyvus viruso receptorių, leidžiantis patekti į ląsteles, kurios gali neekspresuoti pirminio receptoriaus AKF2 (11,14). Tyrimai rodo, kad CD147 sąveikauja su SARS-CoV-2 spyglio baltymu, skatindamas viruso patekimą. CD147 per didelę ekspresiją skatina virusinę infekciją, o jo blokavimas arba sumažinimas slopina viruso patekimą. Kita vertus, GRP78 yra ir alternatyvus receptorių, ir spyglio-receptoriaus surišimo stabilizatorius. Be to, abiejų baltymų ekspresija yra paveikiama SARS-CoV-2 infekcijos metu, ypač reaguojant į endoplazminio tinklo (ET) stresą. Šis reguliavimas gali sustiprinti viruso patekimą į ląsteles, kaip matyti iš GRP78 sąveikos su CD147 ir jų netiesioginės įtakos AKF2 lygiui – jie gali veikti jo pasiskirstymą ir prieinamumą. Sąveikaudami su įvairiais mediatoriais CD147 ir GRP78 atlieka lemiamą vaidmenį palengvinant SARS-CoV-2 patekimą. Kai pakanka AKF2 ekspresijos, šie

mediatoriai atlieka predominantinį vaidmenį padedant viruso patekimui į ląstelę, o alternatyvūs receptoriai taip pat gali veikti lygiagrečiai. Tačiau tais atvejais, kai AKF2 lygis yra žemas, alternatyvūs receptoriai tampa atsakingi už viruso patekimo palengvinimą. Taip pat jie veikia ir vienas kito ekspresiją- kai CD147 dalyvauja inicijuojant ląstelių atsaką į ET stresą, padidėja GRP78 lygis. Šis GRP78 reguliavimas padeda ląstelėms susidoroti su ET stresu, padidindamas jų gebėjimą susidoroti su baltymų lankstymu ir palaikyti ET homeostazę. Be to, virusinė invazija į saleles gali sukelti vietinį uždegiminį atsaką, galintį pakeisti patekimo mediatorių ekspresiją ir vėlesnį SARS-CoV-2 užkrėtimo būdą tose pačiose arba aplinkinėse šeiminko ląstelėse (11). Tačiau kai kurių autorių duomenimis prisijungimas prie AKF2 receptoriaus yra privalomas SARS-CoV-2 patekimui, nes virusas nenaudoja kitų receptorių, kad galėtų patekti į ląsteles. (2,11).

AKF2 dalyvauja reguliuojant kraujospūdį ir apsaugo nuo uždegiminių pažeidimų, nes skaido angiotenziną II (Ang II); tačiau, kai virusas užima AKF2 receptorių, dėl padidėjusio Ang II prieinamumo galiausiai įvyksta uždegiminiai organų pažeidimai: virusu užkrėstos ląstelės išskiria uždegiminius mediatorius, įskaitant interleukiną-6, tumoro nekrozės faktorių- α , fibrinogeną ir D-dimerus, sukeliančius oksidacinio streso pažeidimą įvairiuose baltymuose ir ląstelių struktūrose, ypač kraujagyslėse (9). Taip pat mechanizmai, kuriais SARS-CoV-2 virusas, patekęs į endokrininę liauką ir prisijungęs prie AKF2 receptorių, gali sukelti žalą, yra trombozė ir hipoksija, būdingi labai kraujagysliniams organams, pavyzdžiui, hipofizei (8).

Taigi endokrininė sistema turi ne tik reikiamus AKF2 receptorių, bet ir kofaktorių, koreceptorių bei alternatyvius receptorių, reikalingus SARS-CoV-2 prieigai prie ląstelių, dėl ko atsiranda tiek destruktiniai, tiek funkcijos pakitimai (2).

3.2. COVID-19 poveikis kasos endokrininei funkcijai bei gliukozės metabolizmui

3.2.1. COVID-19 poveikio kasos endokrininei funkcijai bei gliukozės metabolizmui mechnizmas

AKF2 ekspresuojamas kasoje, kur jo mRNR kiekis yra netgi didesnis negu plaučiuose (3,15). Pal ir Banerjee teigia, kad AKF2 išraiška pastebima tiek egzokrininėje, tiek endokrininėje kasoje (8,15), tačiau, nepaisant to, kyla ginčų dėl AKF2 ekspresijos pranašumo šiose dalyse. Autoriai pateikia prieštarigus teiginius: kai kurie argumentuoja, jog AKF2 ekspresija didesnė endokrininėje dalyje (16), taip pat salelių mikrokraujagyslėse, kiti tvirtina, jog egzokrininėje (17), o tretiems atrodo, kad tiek egzokrininė, tiek endokrininė kasos dalys išreiškia AKF2 panašiai (3). Kai kurie autoriai akcentuoja AKF2 ekspresiją salelėse, tačiau teigia, kad AKF2 raiška taip pat stebima acinarinėse, latakų ląstelėse (4), salelių mikrokraujagyslėse ir pericituose (16). Clarke et al. teigia, kad SARS-CoV-2 gali užkrėsti ir daugintis žmogaus endokrininėse kasos ląstelėse, o SARS-CoV-2 virusinė RNR buvo aptikta COVID-19 sergančių pacientų β ląstelėse autopsijos metu (2). O Kusmartseva et al. įrodė ryškesnę AKF2 išraišką kasos mikrokraujagyslių ir latakų struktūrose negu beta salelėse, tai rodo, kad jos yra labiau tikėtinas SARS-CoV-2 infekcijos taikynys negu endokrininė sistema (17). O TMPRSS2 daugiausia išreiškiamas kasos egzokrininėje dalyje (2,3,18)

Diskusijos dėl AKF2 ekspresijos α ir β ląstelėse kasos salelėse tebėra neišspręstos, įvairių autorių duomenys yra priešaringi (2). Keliais tyrimais nepavyko įrodyti AKF2 buvimo kasos β ląstelėse (Lazartigues et al. teigia, kad žmogaus Langerhanso salelės ekspresuoja AKF2 baltymą α ląstelėse ir kitų ne β ląstelių pogrupyje (18)), o kiti pastebėjo padidėjusią AKF2 ekspresiją kasos β ląstelėse (2). RNR sekos (RNR-seq), ir imunohistocheminės analizės rezultatai taip pat yra priešaringi (11).

RNR sekos nustatymo tyrimai parodė nenuoseklius rezultatus. Buvo tiriama AKF2 ekspresija α ir β ląstelėse. Nors kai kurie tyrimai parodė AKF2 ekspresiją šiose ląstelėse, kiti pranešė apie minimalią arba visai ne. Be to, atrodo, kad AKF2 ekspresijos lygiai yra kiekybiškai mažesni, palyginti su pagrindiniais genais, praturtintais α ir β ląstelėse (11). O Kusmartseva et al. atlikto tyrimo metu buvo nustatyta, kad AKF2 ir TMPRSS2 buvo išreikštas mažais kiekiais kasos endokrininėse ląstelėse, įskaitant beta ląsteles, kurios yra atsakingos už insulino gamybą (17).

Imunohistocheminiai tyrimai suteikė papildomos informacijos. Stebima, kad β ląstelėse AKF2 labiau nusidažo palyginti su α ląstelėmis, o AKF2 nusidažymo intensyvumas ir pasiskirstymas įvairiuose tyrimuose skiriasi, kai kurie rodo silpną ir difuzinį nusidažymą daugiausia β ląstelėse.

Tačiau, nors stebimas nusidažymas β ląstelėse, jose vyraujanti AKF2 izoforma, neturi būtinų aminorūgščių liekanų, kad galėtų prisijungti prie SARS-CoV-2 S baltymo, todėl mažai tikėtina, kad ji palengvina viruso patekimą (11). O Kusmartseva et al. atliktame tyrime imunohistochemijos ir imunofluorescencijos dažymo metu AKF2 baltymų ekspresija pirmiausia buvo aptikta kasos lataukų epitelyje ir mikrokraujagyslėse, o ne kasos salelėse. O SARS-CoV-2 nukleokapsidės baltymo imunohistochemija kasos audiniuose iš asmenų, sergančių COVID-19, parodė ribotą imunopozityvumą intralobulinėse ir tarpkilvelinėse lataukų epitelio ląstelėse, o salelių ląstelėse ekspresija buvo nedidelė arba visai nebuvo (17).

Veiksniai, lemiantys AKF2 ekspresijos kintamumą įvairiuose tyrimuose, yra donoro savybių, tokių kaip amžius, lytis, kūno masės indeksas ir SARS-CoV-2 infekcijos buvimas, skirtumai (11,17). Kusmartseva et al. atlikto tyrimo metu buvo pastebėta, kad AKF2 ekspresija kasoje nuolat didėjo nuo gimimo visą vaikystę, aukščiausią tašką pasiekė paauglystėje ir ankstyvoje pilnametystėje, o vėliau sumažėjo vyresniems negu 50 metų asmenims. Be to, yra teigiama koreliacija tarp AKF2 ekspresijos ir KMI, o tai rodo, kad nutukimas gali turėti įtakos AKF2 ekspresijai kasoje (17). O kituose tyrimuose pacientų, mirusių nuo COVID-19, kasos β ląstelėse buvo nustatyta kintama AKF2 ekspresija, kuri koreliavo su citokinų atsaku salelėse (11,19). Taip pat nuo COVID-19 mirusiems pacientams buvo įrodyti AKF2 lokalizacijos skirtumai salelėse, kurie gali turėti įtakos ligos sunkumo ir baigties skirtumams, tačiau dėl to taip pat yra prieštaravimus tarp tyrimų (16).

Kai kurie autoriai teigia, kad kai SARS-CoV-2 S baltymas jungiasi su AKF2 receptoriu, jis gali sukelti ūmią beta ląstelių disfunkciją, hiperglikemiją, laikiną ir ūmų diabetą (5,8). Wang et al., atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 9 pacientai, sergantys COVID-19, patyrę kasos pažeidimą, 6 pacientams buvo nustatytas padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje (20). Kasos pažeidimas taip pat gali būti sisteminių reakcijų į kvėpavimo ar kelių organų nepakankamumą, arba SARS-CoV-2 infekcijos sukulto perdėto imunouždegiminio atsako pasekmė. Be to, aplinkinės egzokrininės kasos infekcija SARS-CoV-2 gali sukelti salelių ląstelių disfunkciją ir žūtį, nes išsiskiria uždegiminiai mediatoriai tokie kaip tumoro nekrozės faktorius- α (TNF α) ir interferonas- γ (15,18). Sisteminė priešūždegiminė aplinka, kaip matyti iš didelio interleukino-1 β , monocitų

chemoatraktanto baltymo-1 (MCP-1) ir indukuojamo baltymo-10 kiekio net pacientams, sergantiems lengvu COVID-19, gali atlikti papildomą vaidmenį paryškinant procesą (15).

Svarbu tai, kad COVID-19 gali pabloginti gliukozės homeostazę. Sergant COVID-19 dažnai pasireiškia hiperglikemija (5). Li et al. įvykdytame tyrime 33.2% nuo COVID-19 hospitalizuotų pacientų pasireiškė hiperglikemija (21). Kitas tyrimas (atliktas Montefusco et al.) parodė, kad 46% iš 551 hospitalizuoto COVID-19 paciento pasireiškė hiperglikemija. Įdomu tai, kad autoriai pranešė, kad tiek hiperglikemija, tiek normoglikemija sergantys pacientai turėjo atsparumą insulinui ir nenormalius citokinų profilius. Šie glikemijos sutrikimai taip pat egzistavo 2 mėnesius po pasveikimo. Hipotetiškai, atsparumas insulinui ir naujai prasidėjusi hiperglikemija gali sukelti hiperstimuliaciją kasos beta ląstelėse. Tai gali baigtis sumažėjusia beta ląstelių funkcija ir diabetu (3).

COVID-19 infekcijai taip pat būdingas sunkus uždegimas, kuris gali sustiprinti atsparumą insulinui ir sukelti vėlyvą hiperglikemiją dėl citokinų audros kartu su kontrareguliacinių hormonų reguliavimo sutrikimais (7,22). Jau buvo įrodyta, kad virusinės kvėpavimo takų infekcijos, net ir sveikiems asmenims, padidindamos interferono- γ gamybą, gali sukelti ūmų trumpalaikį skeleto raumenų atsparumą insulinui (7). Tyrimai taip pat parodė, kad jį galima paaiškinti sisteminiu uždegimu, beta ląstelių nepakankamumu, gliukokortikoidų vartojimu (jie yra naudojami šios infekcijos gydymui) ir riebalinio audinio disfunkcija (23). Reiterer et al., aptiko SARS-CoV-2 mRNR riebaliniame audinyje, kuris yra reikšmingas, nes gamina adipokinus, kurie tarpininkauja keliems uždegiminiams žymenims ir sutrikdo gliukozės homeostazę. Adiponektinas yra vienas iš adipokinų, kurie slopina TNF- α , IL-6 ekspresiją ir kepenų gliukoneogenezę bei skatina gliukozės pasisavinimą skeleto raumenyse. Įdomu tai, kad pacientams, sergantiems sunkiu COVID-19, adiponektino kiekis sumažėjo 50–60 %, palyginti su kontrole- intensyvios terapijos skyriuje esančiais pacientais (3).

Taip pat sergančių COVID-19 kasos pažeidimą gali sukelti tiesioginis citopatinis SARS-CoV-2 poveikis endokrininėms ir egzokrininėms ląstelėms (18). Müller ir et. al., atliktas tyrimas parodė, kad SARS-CoV-2 gali patekti į endokrininę ir egzokrininę kasos dalis ir jose daugintis. Endokrininės kasos infekcija sukelia morfologinius ir funkcinius pokyčius, įskaitant sumažėjusį

insulino sekrecijos granulių skaičių β ląstelėse ir sutrikusią gliukozės stimuliuojamą insulino sekreciją (8).

SARS-CoV-2 sukeltas uždegiminis krūvis taip pat paveikia organų, dalyvaujančių insulino sukulto gliukozės įsisavinimo procese, pvz., skeleto raumenų ir kepenų, funkcionalumą (9). Šie du organai yra atsakingi už insulino sukeltą gliukozės įsisavinimą ir gliukoneogenezę, o dėl uždegimo sukeltas jų veiklos sutrikimas sukelia hiperinsulinemiją ir hiperglikemiją (7). Kohortiniame tyrime, kurį atliko Masačusetso bendrojoje ligoninėje, maždaug 31% pacientų, sergančių COVID-19, buvo nustatyta, kad hiperglikemija buvo svyruojanti, iš pradžių lengva ir galiausiai savaime praeinanti (24), kartais remisija. Tik vienas pacientas (11%) liko su nuolatine hiperglikemija (9). Tai rodo, kad dėl citokinų audros buvo ūmus poždegiminis atsakas į stresą, sukeliantis atsparumą insulinui ir gliukozės metabolizmo pakitimus (3,5,9), o SARS-CoV galėjo patekti į salelių ląsteles, naudodamas AKF2 kaip receptorių, ir sukelti laikiną salelių disfunkciją, kuri taip pat gali sukelti ir ūmų diabetą (15,18).

Insulino signalizacijos kelias taip pat gali būti slopinamas, kad palaikyti ląstelių homeostazę infekcijos metu (9). Be to, sumažėjęs fizinis pajėgumas, kacheksija ir raumenų silpnumas pacientams sunkios infekcijos ir ilgalaikio hospitalizavimo metu gali sumažinti jautrumą insulinui, ypač išgyvenusiems ŪRDS ir sepsį. Infekcijos metu taip pat buvo pranešta apie rabdomiolizę, kuri gali dar labiau prisidėti prie gliukozės reguliavimo sutrikimo (7). COVID-19 taip pat yra dažnai siejamas su hipokalemija dėl sumažėjusio plaučių AKF reguliavimo, sumažėjusio angiotenzino- II degradavimo ir vėliau padidėjusia aldosterono sekrecija. Hipokalemija savo ruožtu gali sutrikdyti insulino sekreciją bei pabloginti gliukozės kontrolę pacientams, kuriems jau yra CD1 ir CD2 (15). Tai yra keletas mechanizmų, kuriais šis virusas prisideda prie gliukozės apykaitos pokyčių.

3.2.2. COVID-19 poveikio kasos endokrininei funkcijai bei gliukozės metabolizmui klinika

COVID-19 kelia unikalių iššūkių gydytojams, nes gali paskatinti naujų cukrinio diabeto (CD) atvejų ir su jais susijusių komplikacijų atsiradimą dėl endokrininės sistemos nepakankamumo ir progresuojančio kasos pažeidimo, kurį gali sukelti citokinų audra (25), kuri taip pat slopina

insulino receptorių tirozino kinazės aktyvumą, todėl sutrinka jautrumas insulinui (6,7,25). Be to, hiperglikemija tą citokinų audrą gali sustiprinti- CD sergančių COVID-19 pacientų IL-6, CRP, feritino ir D-dimero lygis buvo didesnis negu COVID-19 pacientų, nesergančių diabetu (3,25). Neseniai atlikta tyrimo analizė parodė, kad COVID-19 pacientų tikimybė CD išsivystymui per 1 metų laikotarpį buvo maždaug 40 proc. didesnė palyginti su kontroline grupe (9). Cariou et al., atliktas CORONADO tyrimas atskleidė, kad 2,8 % pacientų, hospitalizuotų dėl COVID-19, buvo naujai diagnozuotas diabetas (26). Kita vertus, sisteminė 110 pacientų, sergančių COVID-19, apžvalga parodė, kad 10 % iš jų buvo naujai diagnozuotas CD (25). Taigi galima nustatyti teigiamą ryšį tarp COVID-19 ir naujai pasireiškusio CD, tačiau neaišku, ar β ląstelių pažeidimas yra nuolatinis, todėl reikia atlikti tolesnius tyrimus (9).

Iš tiesų, naujausi klinikiniai įrodymai rodo tokį SARS-CoV-2 poveikį pacientams, kurie nesirgo 2 tipo cukriniu diabetu (CD2), pasireiškiantį hiperglikemija, diabetine ketoacidoze (DKA), hiperosmoliariškumu ir 1 tipo cukriniu diabetu (CD1) (5), kurių kontrolei reikalingos ypatingai didelės insulino dozės (2,5,7,27). Tai rodo medžiagų apykaitos sutrikimą (16) dėl beta ląstelių citotoksinių ir/arba imuninių reakcijų (5). DKA, hiperglikemija ir euglikeminė ketozė yra dažniausiai su gliukozės apykaita susiję COVID-19 sutrikimai. COVID-19 pandemijos metu buvo pranešta apie hiperglikemiją pacientams, kuriems anksčiau nebuvo diagnozuotas CD (3): 51,3 % iš 39 nesergančiųjų CD pacientų, kuriems buvo taikomas stacionarinis gydymas nuo COVID-19, atitiko diagnostinius diabeto kriterijus (2). Duomenų analizė iš Šiaurės Vakarų Londono parodė, kad naujai prasidėjęs CD1 ir diabetinė ketoacidozė COVID-19 pandemijos metu buvo maždaug 80 % dažnesni negu tipiniais metais. O kitame tyrime Li et al., nustatė idiopatinę ketozę 6,4% pacientų, sergančių SARS-CoV-2 infekcija, patekus į ligoninę (5,6). Be to, Mung ir Jude teigia, kad mirtingumas nuo mišrios diabetinės ketoacidozės (DKA) ir hiperglikeminės hiperosmosinės būklės (HHS) grupės buvo didesnis negu tik DKA grupėje (25). Taip pat pacientams, sergantiems 1, 2 tipo CD ar DKA, yra padidėjusi mirtingumo nuo COVID-19 rizika (2,28).

Gauta pranešimų apie daugėjančius naujai prasidėjusius CD1 pasireiškimo atvejus sergantiems COVID-19 infekcija (2,16). Kadangi koronavirusas yra atsakingas už naujų savarankiškų antigenų gamybą, įvyksta imuninės sistemos sukelta β -ląstelių destrukcija (18,22). Be to, kitas mechanizmas, kuris gali būti susijęs COVID-19 prisideda prie diabeto vystymosi koronaviruso

infekcijos sukeltas fetuino A padidėjimas, dėl kurio didėja ląstelių atsparumas insulinui (22). Taigi nuo insulino priklausomo diabeto egzistavimas po COVID-19 kartu su histopatologiniais radiniais rodo, kad bent kai kuriais atvejais COVID-19 gali būti susijęs su β -ląstelių funkciniu sutrikimu arba destrukcija (2). Nors ir SARS-CoV-2 nėra pripažintas vienu iš virusų, susijusių su autoimuninio diabeto etiopatogeneze, jis yra galimas kaip priežastinis aplinkos ligos vystymosi veiksnys (15,22).

Kita vertus, kai kurie autoriai neigia tiesioginį ryšį tarp COVID-19 ir CD atvejų skaičiaus padidėjimo. Nepaisant išankstinių įspėjimų apie galimą CD1 diagnozių padidėjimą, kurį paskatino susirūpinimas dėl su COVID-19 susijusių imuninės sistemos sutrikimų (28), kai kurie nauji tyrimai įrodo, jog nėra priežastinio ryšio tarp COVID-19 diagnozės ir naujojo CD1 (29–31). Vienas tyrimas parodė, kad padidėjusį CD1 simptomų sunkumą, apie kurį pranešta pandemijos metu, lėmė ne pati SARS-CoV-2 infekcija, o su pandemija susijęs vėlavimas apsilankyti pas gydytojus ir ligonines. Tačiau, nors kai kurie šaltiniai teigia, kad naujausi tyrimai nepatvirtina priežastinio ryšio tarp COVID-19 ir CD1 ar CD2 (28,32), analizuodama dauguma panašaus laikotarpio literatūros šaltinių susidariau vaizdą, jog įvairiais fiziologiniais mechanizmais COVID-19 gali prisidėti prie diabeto išsivystymo ar pablogėjimo, kad ir tiesiogiai jo nesukelia.

Didelis kohortinis JAV veteranų tyrimas parodė, kad po teigiamo COVID-19 testo vyrams yra labiau būdingas naujai pasireiškiantis CD2 negu moterims. Kitas tyrimas parodė, kad COVID-19 pacientams yra 40% didesnė tikimybė susirgti CD2 iki 1 metų nuo diagnozės nustatymo. Dažnai skelbiama, kad SARS-CoV-2 infekcija yra susijusi su CD2 simptomų pablogėjimu ir padidėjusiu naujos diabeto diagnozės dažniu, tačiau šiuose tyrimuose matomi apribojimai diabeto diagnozės tikslume ir duomenų stoka apie svarbius veiksnius, tokius kaip rasė, nutukimas ir prediabetas. O papildomi tyrimai parodė, kad infekcija nepablogina beta ląstelių gebėjimo išskirti insuliną. Todėl mažai tikėtina, kad SARS-CoV-2 infekcija galėtų turėti neigiamą poveikį gliukozės kiekio kraujyje valdymui pažeidžiamt salelių ląsteles (28).

Ketoacidozė gali atsirasti dėl kasos nepakankamos insulino sekrecijos, kad būtų palaikytas optimalus gliukozės kiekis kraujyje, ir paprastai stebima sergant CD1. Tačiau buvo pranešta apie ketoacidozę ir pacientams, sergantiems CD2, užsikrėtusiems COVID-19. Iš tiesų, 1 metaanalizė

parodė, kad 77 % pacientų, kuriems diagnozuota ketoacidozė, sirgo CD2. Daugeliu atvejų tai buvo antrinė ketoacidozė dėl insulinopenijos; tačiau taip pat gali būti, kad tai yra didelio rezistentiškumo insulinui, pastebėto pacientams, sergantiems COVID-19, pasekmė, sukeliančio β ląstelių nepakankamumą (2). Taip pat pastebėta, kad pacientai, sergantys ketoacidoze SARS-CoV-2 protrūkio metu, dažniau buvo vyresnio amžiaus (prieš pandemiją amžiaus vidurkis buvo 44 metai, po jos- 53, o kartu sergančių ir CD2 amžiaus vidurkis pasikeitė iš 63 į 69) ir dažniau ne baltųjų etninių grupių palyginti su kontroliniais pacientais (33). DKA diagnozė pandemijos metu taip pat gali būti siejama su atidėtu pacientų lankymu ligoninėje ir CD1 diagnozavimu dėl bendro COVID-19 protrūkio poveikio visuomenės sveikatos priežiūros sistemai. Kita vertus, galima daryti prielaidą, kad COVID-19 gali paspartinti CD1 atsiradimą (7).

Kadangi hiperglikemija dėl citokinų audros taip pat dažnai pastebima kritinės būklės pacientams, o AKF2 receptorių tikėtina, kad yra kasos salelių ląstelėse, pagrindinis mechanizmas yra ginčytinas dalykas ir yra laikomas tiek atsparumas insulinui, tiek insulino antrinis trūkumas dėl viruso suardytų salelių ląstelių (4). Be tiesioginio β -ląstelių pažeidimo, gali būti susijęs su savųjų antigenų pokyčiais ir vėlesniu imuniniu būdu sukeltu β -ląstelių sunaikinimu (15).

3.3. COVID-19 poveikis pagumburio funkcijai

SARS-CoV-2 patenka į centrinę nervų sistemą hematogeniniu būdu arba tiesiogiai per akytąją plokštelę (6,15). KT ir MRT rezultatai atskleidė įrodymų, kad COVID-19 užkrečia smegenis. SARS-CoV-2 genomai buvo aptikti pacientų, sergančių COVID-19, smegenų skystyje, o tai patvirtina, kad SARS-CoV-2 iš tiesų prasiskverbia į smegenis, todėl gali apimti bet kurią smegenų dalį, įskaitant pagumburį ir hipofizę (4). Nustatyta AKF2 receptorių ekspresija pagumburio (34) paraventrikuliniame branduolyje, atsakingame už skysčių homeostazę, ir gyslainės rezginyje, todėl tai yra tikėtinas SARS-CoV-2 taikynys. Pacientams, sergantiems SARS-CoV-2 infekcija, buvo aprašytas neadekvačios antidiuretinio hormono sekrecijos sindromas (NADHS) išsivystymas bei hiponatremija (4,6). Hiponatremija buvo pastebėta 20–60 % pacientų, sergančių COVID-19, nes tai yra labiausiai paplitusi elektrolitų anomalija tarp hospitalizuotų pacientų apskritai. Tačiau hiponatremija dažniau pasitaikė hospitalizuotiems dėl COVID-19 negu su šia infekcija nesusijusiems ligoniams, bei ji buvo susijusi su COVID-19 sunkumu ir mirtimi (35). Tuo tarpu

vienas iš mechanizmų, dalyvaujantis sukeliant NADHS, yra vazopresino išsiskyrimo neosmosinis stimuliavimas dėl citokinų hiperprodukcijos. Be to, padidėjusios vazopresino sintezės mechanizmas gali būti susijęs su pneumonija, į kurią įeina nepakankamas intravaskulinio skysčio tūris, mažas ekstraląstelinio skysčio osmolališkumas, plaučių kraujagyslių susitraukimas ir nenormalus kairiojo prieširdžio prisipildymas. Buvo pastebėta keletas NADHS atvejų pacientams, sergantiems SARS-CoV-2 infekcija ir jos sukelta pneumonija. Be to, padidėjusi vazopresino gamyba gali būti streso, susijusio su infekcija ar psichologine būseną COVID-19 metu, pasekmė, kuri suaktyvindama žievės neuronus stimuliuoja pagumburį (6).

Taip pat svarbu atkreipti dėmesį, kad necukrinio diabeto vystymasis buvo aprašytas jaunoms moterims po COVID-19 sindromo (6). O kai kuriais atvejais COVID-19 pacientams, patekusiems į intensyviosios terapijos skyrius, pasireiškė hipernatremija (34,35), tačiau nedažnai palyginus su hiponatremija (35). Taip yra dėl pernelyg didelio neįaučiamo vandens netekimo dėl karščiavimo, didelio kvėpavimo dažnio arba diuretikų, kurie nepakankamai pakeičiami skysčių vartojimu (pvz., pažinimo praradimas, endotrachėjinė intubacija). O pacientams, sergantiems necukrinio diabetu, gali būti didesnė hipernatremijos rizika karščiavimo atveju (15,34). Be to, hipernatremija yra susijusi su blogesne COVID-19 ligos prognoze (35).

3.4. COVID-19 poveikis hipofizės funkcijai

Keletas būdų, kuriais hipofizė įsitraukia į SARS-CoV-2 plitimo mechanizmą, yra AKF2 receptorių ekspresija joje (34), per kurią įvyksta hematogeninis viruso plitimas ir tiesioginė viruso invazija į uoslės nervą (25). Hematologinės SARS-CoV-2 komplikacijos, įskaitant koagulopatiją ir trombocitopeniją, gali prisidėti prie hemoraginio hipofizės apopleksijos ir paskesnio hipoadrenalizmo vaizdo (25). Viename tyrime pranešama apie 10 hipofizės apopleksijos atvejų, kuriems buvo nustatyta COVID-19 infekcija perioperaciniu laikotarpiu (4,35). Nors SARS-CoV-2 galėjo sukelti hipofizės apopleksiją dėl endotelio disfunkcijos, virusinio hipofizės tropizmo ar tromboembolinio poveikio, dauguma šių pacientų jau turėjo hipofizės apopleksijos vystymosi rizikos veiksnių: aštuoni sirgo makroadenoma, trys sirgo hipertenzija ir viena buvo nėščia (35). Taip pat svarbu paminėti, kad hipofizės apopleksija ir uždegimas gali privesti prie

hipopituitarizmo. Tačiau AKF2 ekspresija yra maža tiek sveikose hipofizės liaukose, tiek hipofizės neuroendokriniuose navikuose (35). O antrinis antinksčių nepakankamumas pasireiškia maždaug dviem trečdaliams pacientų, sergančių hipofizės apopleksija, ir yra svarbi koreguojama mirties priežastis (25). Be to, koagulopatija, trombocitopenija, trombocitų disfunkcija ir viruso tropizmas į smegenų kraujagyslių endotelį taip pat yra hipofizės infarkto rizikos veiksniai. Keletas hipofizės infarkto atvejų buvo aprašyti pacientams, sergantiems SARS-CoV-2 infekcija. Be to, infekcija gali sukelti hipofizės uždegimo vystymąsi (6).

Tuo tarpu SARS-CoV ligos metu buvo pastebėti hipofizės endokrininės funkcijos sutrikimai, įskaitant sumažėjusį prolaktino, folikulus stimuliuojančio hormono (FSH), liuteinizuojančio hormono kiekį (LH) ir padidėjusią skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) sekreciją, kurie yra greičiausiai susiję su adenohipofizės endokrininių ląstelių pažeidimu. Panašūs sutrikimai gali pasireikšti pacientams, sergantiems SARS-CoV-2 infekcija. Tačiau COVID-19 pacientams pastebėta padidėjusi prolaktino koncentracija, susijusi su padidėjusiu citokinų kiekiu. Be to, šioje grupėje taip pat buvo praneštas sumažėjęs augimo hormono išsiskyrimas (6). Taip pat buvo nustatytas somatotrofų, tirotrofų ir kortikotrofų kiekio sumažėjimas hipofizėje, taip pat ūminių sužalojimų, tokių kaip patinimas ir neuronų pažeidimai, požymiai. Šie duomenys koreliavo su kraujo tyrimų duomenimis, rodančiais mažesnę augimo hormono, TSH ir adrenokortikotropinio hormono (AKTH) kiekį (34). Tad duomenys dėl TSH kiekio kitimo yra prieštaringi.

Apibendrinant galima teigti, jog dėl to, kad hipofizės sutrikimai yra nedažni, sunku gauti pakankamai įrodymų apie COVID-19 pasekmes tokiems asmenims. Reikalingi ilgalaikiai tyrimai, siekiant nustatyti, ar dėl COVID-19 pandemijos padidėjo laikas iki diagnozės nustatymo, taip pat su liga susijęs šios populiacijos sergamumas ir mirtingumas (35). Tačiau atsižvelgiant į didelį neurologinių simptomų dažnį, galima daryti prielaidą, kad SARS-CoV-2 gali tiesiogiai arba per imuninės sistemos sukeltą hipofizitą paveikti ir pagumburį-hipofizę (15).

3.5. COVID-19 poveikis pagumburio-hipofizės-antinksčių ašiai

Virusinės tiesioginio antinksčių nepakankamumo priežastys yra gerai žinomos. Pagrindinis mechanizmas, kuriuo grindžiamas COVID-19 poveikis antinksčių ašiai, yra priskiriamas molekulinei mimikrijai tarp tam tikrų koronaviruso aminorūgščių sekų ir adrenokortikotropinio hormono (AKTH) (5,22,36). SARS-CoV gamina virusinius peptidus, kurie struktūriškai panašūs į AKTH (5). Šeimininko imuninis atsakas gamina antikūnus prieš šiuos viruso baltymus, kurie kartu naikina šeimininko AKTH, dėl ko atsiranda hipokortizolizmas (22) bei antinksčių nepakankamumas. Yra pranešimų apie hipokortizolizmą sunkų ūminį respiracinį sindromą (SŪRS) išgyvenusiems žmonėms, kurie niekada nebuvo gavę steroidų (5). Po pradinio SARS-CoV-2 protrūkio buvo pranešta, kad hipokortizolizmas (nustatytas kaip 8 ryto kortizolis ≤ 138 nmol/L arba stimuliuotas kortizolis ≤ 550 nmol/L po 250 mikrogramų tetrakozaktido) pasireiškė 39,4 % pacientų praėjus ≥ 3 mėnesiams po ūminės infekcijos (2).

Taip pat keletą poveikių turi ir pagumburio-hipofizės-antinksčių (HPA) ašies stimuliavimas citokiniais (5), kurie skatina su kritiniu susirgimu susijusio kortikosteroidų nepakankamumo (CIRCI) išsivystymą. Iš tiesų, nedidelio tyrimo metu šešiams iš devynių kritiškai sergančių COVID-19 pacientų atsitiktinė kortizolio koncentracija plazmoje buvo mažesnė negu 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, o tai atitinka CIRCI diagnozės kriterijus (36). Sari et al. savo atliktame tyrime nustatė, kad 50,4 % COVID-19 intensyviame terapijos skyriuje gydomų pacientų sirgo CIRCI (37). HPA ašies stimuliavimas citokiniais padidina antinksčių perfuziją, dėl to išauga kraujavimo rizika (5). Jatrogeninės priežastys, atsirandančios dėl ilgo gydymo sintetiniais gliukokortikoidais, taip pat gali sukelti HPA ašies disfunkciją (36).

Taip pat svarbu aptarti ir pagrindinių SARS-CoV-2 patekimo receptorių situaciją šioje ašyje. AKF2 ir TMPRSS2 ekspresija buvo užfiksuota antinksčiuose, pagumburyje bei hipofizėje, todėl ir jie gali būti tiesioginiai citopatiniai SARS-CoV-2 taikiniai. Taip pat visai neseniai imunohistochemijos būdu buvo nustatyta, kad AKF2 receptoriai yra antinksčių žievėje (2,5,22). Jie buvo labai paplitę pluoštinėje ir tinklinėje zonoje (gliukokortikoidų ir androgenų gamyba), bet ne glomerulinėje zonoje (mineralokortikoidų gamyba). Be to, TMPRSS2 buvo plačiai išreikštas visose 3 antinksčių žievės zonose (2). Tiesioginis citopatinis efektas taip pat sukėlė antinksčių smulkiųjų kraujagyslių nekrozę ir trombozę, žievės lipidų degeneraciją, endotelitą ir lėtinį uždegimą (7,36). Kitavertus, Steenblock et al. teigia, kad stromos ląstelėse ir mažuose antinksčių

kapiliaruose buvo aptiktas didesnis AKF2 baltymo ekspresijos lygis, o steroidus gaminančiose ląstelėse ekspresija buvo mažesnė (38).

Tuo tarpu sergant sunkia COVID-19 ligos forma gali atsirasti padidėjusi steroidogenezė, kuri sukelia imunomoduliaciją link Th-2 ląstelių atsako. Nors šis dereguluotas atsakas yra naudingas ūmioje fazėje, dėl jo vėluoja viruso išvalymas užsitęsusiame fazėje (5). Be to, sunkiai sergančių COVID-19 pacientų gliukokortikoidų receptorių ekspresija sumažėjo palyginus su nesunkiais pacientais, ir teigia, kad tai gali būti šio endogeninio imunomoduliacinio mechanizmo patologiškai sumažėjusio reguliavimo atspindys (36).

Literatūroje aprašoma, kaip SARS-CoV-2 infekcija gali tiesiogiai paveikti antinksčius ir sukelti antinksčių disfunkciją. Virusų užkrėstose antinksčių ląstelėse gali atsirasti fibrinoidinė nekrozė, antinksčių kraujavimas ir struktūriniai pažeidimai, tai gali sukelti antinksčių funkcijos sutrikimą ir hipokortizolizmą (22). Be to, Wen et al. ištyrė, kad pailgėjusi COVID-19 pacientų kritinės ligos trukmė yra susijusi su dideliais antinksčių žievės struktūros ir kortikosteroidų atsako pokyčiais periferiniuose audiniuose. Autorių tyrimo metu rasti duomenys buvo tokie:

- Antinksčių žievės zonų struktūra COVID-19 pacientams buvo labai netvarkinga, palyginti su kontroliniais pacientais, o pacientams, kuriems buvo ilgesnis terapinis kursas, pokyčiai buvo labiau išreikšti.
- Buvo pastebėti antinksčių žievės zonų žymenų pokyčiai, įskaitant sumažėjusią zona kamuolinės zonos plotą ir padidėjusią pluoštinės zonos plotą COVID-19 pacientams.
- COVID-19 sergančių pacientų gliukokortikoidų ir mineralokortikoidų receptorių branduolinė translokacija buvo žymiai sumažėjusi, o tai rodo atsparumą kortikosteroidams. Į tyrimą buvo neįtraukti pacientai gavę gliukokortikoidų gydymą, tad galima daryti prielaidą, kad gautas rezultatas yra dėl kritinės būklės sukulto antinksčių periferinių audinių rezistentiškumo (39).

Tekstuose minimi COVID-19 pacientų kritinio kortikosteroidų nepakankamumo ir antinksčių mikropažeidimų atvejai (22). Antrinis antinksčių nepakankamumas dėl ūminio antinksčių infarkto ir kraujavimas iš antinksčių buvo aprašytas atvejų ataskaitose po COVID-19 (7). Lauri et al. atliktas retrospektyvus daugiacentris stebėjimo tyrimas nagrinėja COVID-19 sergančių pacientų

antinksčių metabolinį aktyvumą, palyginti su atitinkamo amžiaus kontrolinės grupės tiriamaisiais. Analizuojant fluoro-18 fluorodeoksigliukozės pozitronų emisijos tomografijos/kompiuterinės tomografijos (18F-FDG PET/CT) skenavimus, tyrimo tikslas – išsiaiškinti galimus liaukų funkcijos pokyčius ir jų ryšį su ligos sunkumu. Antinksčiuose stebimas mažesnis 18F-FDG įsisavinimas rodo galimą COVID-19 pacientų antinksčių metabolinio aktyvumo sutrikimą arba pakitimą. Įdomu tai, kad net po klinikinio pasveikimo nuo COVID-19 pacientų antinksčiuose pasisavinama mažiau 18F-FDG, palyginti su sveikais kontroliniais asmenimis. Tai rodo, kad antinksčių hipofunkcija gali išlikti po ūmios infekcijos fazės ir gali sukelti ilgalaikius simptomus, tokius kaip nuovargis, susijęs su COVID-19. Tačiau šiame tyrime nebuvo neįtraukti gliukokortikoidus vartojantys pacientai (40), tad nežinome kiek tai galėjo turėti įtakos.

Taip pat yra įdomių autopsijos tyrimų duomenų apie COVID-19 poveikį antinksčiams. 2020 m. kovo 1 d. – balandžio 30 d. Jungtinėje Karalystėje trijų iš devynių pacientų, mirusių nuo COVID-19, autopsijose rastas mikroinfarktas. Kitas autopsijos tyrimas buvo atliktas su 28 mirusiais pacientais, kuriems patvirtinta SARS-CoV-2 infekcija Vakarų Brazilijos Amazonėje. Antinksčių pažeidimai buvo nustatyti 12 iš 28 (42,9 %) pacientų (7). Buvo nustatyta išeminė nekrozė, žievės lipidų degeneracija, kraujavimas arba nespecifinis židininis antinksčių uždegimas, galbūt tiesiogiai susijęs su virusine infekcija (2,7). Histopatologiniai antinksčių audinių tyrimai atskleidė, kad su COVID-19 susiję kraujavimai ir infarktai taip pat gali atsirasti dėl fibrino ir mikrotrombų nusėdimų antinksčių kapiliaruose (38). Be to, 28 SARS-CoV-2 pacientų autopsijos tyrimai parodė, kad antinksčių pažeidimai dažniausiai buvo stebimi sunkiems COVID-19 pacientams. Įdomu tai, kad nė vienas iš pateiktų atvejų nebuvo susijęs su antinksčių nepakankamumu. Šie pažeidimai yra lengvi, tačiau gali sukelti blogų rezultatų. Pagrindinis šio tyrimo apribojimas yra viruso neaptikimas antinksčiuose. Neatmetama galimybė, kad antinksčių pažeidimų etiologija gali būti kitos sisteminės ar su amžiumi susijusios ligos (3). O hipofizės skrodimo metu buvo pastebėti nekrozės/ infarkto sukelti pakitimai (36).

COVID-19 gali sukelti įvairias antinksčių nepakankamumo apraiškas, įskaitant ūminius hipotenzijos epizodus, vazopresoriams atsparią hipotenziją, elektrolitų sutrikimus, antinksčių hiperplaziją ir traukulius (3). Pacientams dažnai stebima ir hiponatremija. Nors šį reiškinį lemia keli veiksniai, įskaitant netinkamo antidiuretinio hormono sindromą ir hipovolemiją (35),

hiponatremija taip pat gali pasireikšti ir dėl antinksčių nepakankamumo (2). O tyrimai rodo, kad antinksčių nepakankamumas gali turėti įtakos COVID-19 pacientų prognozei, nes kortizolio sumažėjimas numato prastą prognozę (3).

Apibendrinant galima teigti, kad autopsijos ir riboti klinikiniai duomenys rodo, kad COVID-19 gali paveikti HPA ašį, tačiau yra ir prieštaringų tyrimų, kurie teigia, kad SARS-CoV-2 nėra rastas mirusių pacientų antinksčiuose, ir kad šiuos sutrikimus sukėlė ne ši virusinė liga, tad tiksliems veikimo mechanizmams išsiaiškinti dar reikalingi tolimesni tyrimai.

3.6. COVID-19 poveikis pagumburio-hipofizės-gonadų ašiai

Lytis turi įtakos tiek virusinių infekcijų dažniui, tiek sunkumui. Naujausi duomenys rodo, kad vyrams būdingas didesnis jautrumas SARS-CoV-2 infekcijai, sunkesnė ligos eiga bei didesni mirtingumo rodikliai. Toks skirtumas atsiranda dėl labai sudėtingos sistemos, apimančios elgesio, genetinius, hormoninius ir imunologinius komponentus (41). Apskritai, vyriška lytis yra susijusi su maždaug 1,4 karto didesne mirties nuo COVID-19 rizika palyginus su moteriška lytimi, o moterų po menopauzės ir vyrų išgyvenamumo rodikliai tampa panašesni (35).

3.6.1. Pokyčiai vyrams

SARS-CoV-2 invazija šioje ašyje, kaip ir kitose, nemažai susijusi su AKF2 ir TMPRSS2 (42). Sėklidės turi didelę konstitucinę AKF2 ekspresiją dėl renino-angiotenzino-aldosterono sistemos (RAAS) funkcijų Leidigo ląstelėse. Nustatyta, kad COVID-19 pacientų sėklidžių AKF2 ir TMPRSS2 mRNR kiekis yra padidėjęs (38). Autoriai teigia, kad AKF2 mRNR ir baltymo ekspresija sėklidėse yra beveik didžiausia žmogaus organizme (15). Tai paskatino hipotezę, kad sėklidės gali veikti kaip viruso rezervuaras, ir yra viena iš priežasčių, kodėl COVID-19 ir kitose panašiose infekcijose (SARS CoV ir MERS CoV) vyrų ligos sunkumas ir mirtingumas yra didesnis negu moterų (5).

AKF2 ir TMPRSS2 daugiausia ekspresuojami spermatogonijose, spermatocituose, spermatiduose, Sertoli ląstelėse, sėklidžių kanalėliuose ir intersticiume (7,38,42), kuris ir yra androgenų

pagrindinė gamybos vieta (42). Be to, sėklidžių ląstelėse nustatyta ir didesnė NRP1 ekspresija (6). Tyrimo su 12 mirusių pacientų metu SARS-CoV-2 PGR buvo aptiktas vieno paciento sėklidėse. Tačiau daugumos pacientų sėklidėse buvo pastebėti sėklinių latakų sužalojimai, Leidigo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (6) ir lengvas uždegimas, o tai reiškia ne tik tiesioginį, bet ir netiesioginį imuninių mechanizmų poveikį (7). Pomirtinė histopatologinė pacientų sėklidžių pokyčių analizė atskleidė patinimą, vakuolizaciją, citoplazminį plonėjimą Sertoli ląstelėse; kanalėlių atsiskyrimą nuo bazinių membranų, lytinių ląstelių destruktiją su limfocitų infiltratais (5,6). Viename autopsijos tyrime SARS-CoV-2 genomas buvo aptiktas šešiose iš devynių (67 %) sėklidžių (7). Tačiau daugumoje iki šiol paskelbtų tyrimų SARS-CoV-2 nebuvo aptikta vyrų, pasveikusių nuo COVID-19, spermoje ir daug autorių mano, kad ši liga neturi tiesioginio poveikio sėklidžių audiniui ar spermai (7,34). Anksčiau minėti pažeidimai gali būti dėl imuninės sistemos reakcijų, infekcijos sukkelto oksidacinio streso, pagumburio-hipofizės-gonadų ašies disfunkcijos dėl ūmios sunkios infekcijos, o ne dėl tiesioginio viruso poveikio (4,18).

Vyrų, sergančių negydytu COVID-19, serume sumažėjo arba padidėjo liuteinizuojančio hormono (LH) ir folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) koncentracija (43), sumažėjo bendro testosterono (T) (5,14,44,45) bei padidėjo prolaktino (PRL) koncentracija palyginti su tais, kurie buvo gydomi hidroksichlorokvinu ir azitromicinu, arba amžių atitinkanti kontrolė be COVID-19 (2,4,22,32). Šis hormonų disbalansas gali paskatinti vyrus susirgti tokiomis ligomis kaip orchitas (5,15,35) ir pirminis hipogonadizmas (5). Žemas T kiekis taip gali prisidėti prie nevaisingumo (42). Moreno-Perez et al. atliktame tyrime sumažėjęs testosterono kiekis buvo nustatytas 30 proc. vyrų, kurie sirgo COVID-19 (6). Žemas T taip pat gali būti COVID-19 ligos sunkumo žymeklis (5,14,35). Rastrelli et al. atliktame tyrime pacientams, sergantiems COVID-19, gydomiems intensyviosios terapijos skyriuje, buvo nustatytas žemesnis T lygis, palyginti su pacientais, kurie buvo įprastosiose palatose (46). COVID-19 sunkumas vyrams gali atspindėti sumažėjusio testosterono poveikį, kuris nepakankamai tarpininkauja uždegiminiams procesams ir gali prisidėti prie ligos rizikos veiksnių padidėjimo (47). Salonia et al. tyrimo metu 87 % COVID-19 pacientų, kurių testosterono lygis buvo žemas, jis normalizavosi praėjus 7 mėnesiams po pasveikimo, o vis dar žemas testosterono kiekis buvo susijęs su gretutinėmis ligomis ir didesniu interleukino-6 kiekiu (pagal amžių ir KMI).

Taip pat sergantiems vyrams buvo pastebėti ir estradiolio (E2) koncentracijos pokyčiai- jo lygiai buvo aukštesni palyginus su sveikais pacientais (43). Padidėjęs estradiolio kiekis užsikrėtusiems vyrams gali rodyti pagumburio-hipofizės-gonadų (HPG) ašies disfunkciją arba toksiškumą, galintį paveikti įvairius fiziologinius procesus ir prisidėti prie tokių simptomų kaip disgeuzija (43). Sergantiems vyrams taip pat buvo pastebėtas ir progesterono lygio sumažėjimas. Progesteronas atlieka lemiamą vaidmenį vyrų spermatogenezei, T biosintezei ir įvairioms fiziologinėms funkcijoms. Sumažėjęs lygis gali rodyti vyrų lytinių liaukų funkcijos sutrikimą. Be to, SARS-CoV-2 infekcija gali sukelti imunoglobulino G (IgG) nusėdimą sėkliniame epitelyje ir sukelti tolesnius hormoninius pokyčius (22).

Sergantiems SARS-CoV-2 infekcija pacientams buvo nustatytas didesnis hipogonadizmo paplitimas. Daugeliui šių atvejų (85%) buvo antrinis hipogonadizmas (6), kuris pasireiškia dėl kritinės ligos (25). Tačiau tiesioginis SARS-CoV-2 poveikis tiek sėklidžių hormonams, tiek spermos gamybai taip pat svarbus hipogonadizmo išsivystymui (6). Kai kuriems tyrimuose dalyvavusiems vyrams apskaičiuotos laisvojo testosterono vertės buvo žemos, o LH vertės- padidėjusios, ir autoriai padarė išvadą, kad tai atspindi pirminio tiesioginio Leidigo ląstelių pažeidimo sukeltą funkcijos sutrikimą (2,15). Leidigo ląstelės yra atsakingos už T ir kitų hormonų gamybą (42), tad šis pažeidimas gali sukelti atitinkamų hormonų sintezės pokyčius. Tačiau anksčiau minėtas mechanizmas nebūtinai yra teisingas, kadangi padidėjęs LH kiekis serume vyrams, sergantiems COVID-19, visiškai nepaneigia pagumburio-hipofizės-sėklidžių (HPT) ašies slopinimo galimybes. Padidėjęs LH lygis gali atsirasti įvairiais scenarijais bei nors ir gali rodyti pirminį Leidigo ląstelių pažeidimą, jis taip pat gali būti stebimas antrinio hipogonadizmo atveju, kai sutrikusi pagumburio arba hipofizės funkcija (43). Antrinio hipogonadizmo atveju žemas T kiekis padidina LH sekreciją, nes organizmas bando stimuliuoti T gamybą. Todėl vien tik padidėjęs LH lygis nebūtinai nurodo pirminį Leidigo ląstelių pažeidimą. Tuo tarpu, kai LH lygis mažas ar normalus, autoriai teigia, kad SARS-CoV-2 metu fiziologiniai stresoriai ar imuniniai mechanizmai yra paveikę lytinių hormonų gamybą ir HPT ašį, sukeldami jos disfunkciją, dėl ko sumažėja gonadotropinus atpalaiduojančio hormono (GnRH) išsiskyrimas, galiausiai sukeldamas antrinį Leidigo ląstelių pažeidimą (2,42). Vienas iš šių fiziologinių stresorių gali būti ir PRL padidėjimas, kuris gali slopinti gonadotropinus ir sumažinti T koncentraciją (48). Sumažėjus LH ir FSH gamybai iš priekinės hipofizės ir GnRH iš pagumburio, šie patologiniai pokyčiai gali sukelti

centrinę hipogonadizmą. Pokovidinio sindromo pacientų LH koncentracija serume buvo mažesnė nei kontrolės, o tai rodo HPG ašies disfunkciją. Tačiau FSH lygis serume buvo nežymiai didesnis, palyginti su kontrolinėmis grupėmis, o tai galėjo būti dėl Leidigo ir Sertoli ląstelių disfunkcijos. Kitos endokrinopatijos pacientams, sergantiems pokovidiniu sindromu, pvz., skydliaukės disfunkcija ir atsparumas insulinui, taip pat gali sukelti funkcinę hipogonadotropinę hipogonadizmą (49).

Testosteronas gali turėti įtakos ekspresijos molekuliniais taikiniais, kuriuos COVID-19 naudoja, kad patektų į žmogaus ląsteles, tai dar viena priežastis, kodėl visame pasaulyje vyrų sergamumas ir mirtingumas nuo šios ligos yra didesnis nei moterų (50). Yra žinoma, kad TMPRSS2 yra tiesioginis androgenų receptorių tikslinis genas, dėl to jų trūkumas arba antagonizmas slopina SARS-CoV-2 S baltymo patekimą į ląsteles (2,18,34). Vyrams, gydomiems androgenų trūkumo terapija, nustatyta mažesnė COVID-19 infekcijos rizika, lengvesni simptomai, mažesnis viruso plitimas ir uždegimo žymenys, palyginti su vyrais, sergančiais COVID-19, vartojusiais placebo. Buvo pasiūlyta, kad gydymas T COVID-19 sergantiems vyrams turi būti nutrauktas, o androgenų trūkumo terapija gali būti svarstoma COVID-19 ligos sunkumo sumažinimui. Tačiau atlikus retrospektyvinę analizę nepastebėta skirtumų, susijusių su hospitalizavimu, intensyvios terapijos skyrimu, ventiliatorių naudojimu, venų tromboembolijos pasireiškimais ar mirtingumu. Reikia atlikti tolesnius tyrimus, siekiant nustatyti galimą T riziką ar naudą vyrams, kuriems diagnozuotas COVID-19 (50).

Kadangi bazinis testosterono lygis įvairiose populiacijose gali labai skirtis, hormonų, tokių kaip T:LH ir FSH:LH, santykis laikomas geresniu parametru vyrų lytinių liaukų funkcijai įvertinti (18). T lygio ir T:LH santykio sumažėjimas šiame tyrime rodo, kad COVID-19 paveikia vyriškų lytinių hormonų lygį, sukeldamas hipogonadizmą ir net nevaisingumą (42). Taip įvyksta, kai SARS-CoV-2 infekcija sukelia sutrikusią Leidigo ląstelių T gamybą, todėl tai kompensuoja pagumburis. Ar tai tiesioginis toksinis SARS-CoV-2 poveikis, ar antrinis dėl sisteminės ligos, dar reikia nustatyti (18). Taip pat T:LH santykio sumažėjimas susijęs ir su sunkesne COVID-19 ligos eiga. Vis dėlto šių hormonų koncentracija sergant COVID-19 turi būti interpretuojama atsargiai, nes bet kokia ūmi kritinė liga gali sukelti pagumburio-hipofizės-sėklidžių ašies slopinimą, biochemiškai pasireiškiantį mažu LH, FSH ir T kiekiu (15).

Taip pat buvo įrodytas didesnis erekcijos disfunkcijos (ED) paplitimas pacientams, sergantiems COVID-19 (49). Su SARS-CoV-2 infekcija susijęs hipogonadizmas, citokinų audra bei sutrikusi endotelio funkcija gali prisidėti prie ED (6,41,48,51). Anksčiau aptarti HPG ašies sutrikimai gali sukelti ED bei vyrų nevaisingumą (51).

Apibendrinant galima teigti, kad SARS-CoV-2 poveikis vyrų reprodukinei sveikatai yra daugialypis ir sudėtingas. Virusas naudoja baltymus, tokius kaip AKF2 ir TMPRSS2, kad patektų į sėklidžių ląsteles, todėl sėklidės gali tapti rezervuaru. Tiesioginis viruso poveikis sėklidžių audiniams apima sėklinių kanalėlių bei Leidigo ir Sertoli ląstelių pažeidimus. Tačiau dėl šio poveikio dar diskutuojama. Taip pat COVID-19 sergantiems pacientams stebimas hormonų disbalansas, pvz., sumažėjęs testosterono kiekis ir padidėjęs LH bei FSH kiekis. Šie hormoninių sutrikimai gali sukelti tokias reprodukcinės sistemos disfunkcijas kaip hipogonadizmas, nevaisingumas bei ED. Tačiau, nors buvo padaryta didelė pažanga siekiant suprasti šias sąveikas, reikalingi tolesni tyrimai, siekiant išsiaiškinti tikslus SARS-CoV-2 poveikio vyrų reprodukinei sistemai mechanizmus. Tokios žinios bus labai svarbios kuriant tikslines gydymo strategijas ir intervencijas, kurios sumažintų COVID-19 poveikį vyrų reprodukinei sveikatai.

3.6.2. Pokyčiai moterims

AKF2 receptoriai buvo aptikti tiek reprodukinių, tiek pomenopauzinių moterų kiaušidžių audiniuose (6), įskaitant oocitus (7). Taip pat AKF2 ekspresija stebima ir endometriume (25), placentoje, makštyje ir krūtyse (6). Kiaušidėse AKF2 ir TMPRSS2 koekspresija buvo įrodyta daugiausia oocituose ir iš dalies granulosa ląstelėse (38,52). Gausi AKF2 ekspresija koreliuoja su angiotenzino 1–7 susidarymu, kuris skatina kiaušidžių folikulų augimą, oocitų brendimą ir ovuliaciją (38). AKF2 ekspresija žmogaus kiaušidėse yra mažesnė negu sėklidėse, tai viena iš priežasčių, kodėl vyrų didesnis lytinių liaukų jautrumas SARS-CoV-2 negu moterų (22,38,42). Tuo tarpu kiti autoriai teigia, kad SARS-CoV-2 RNR nebuvo rasta kiaušidžių audinyje (6,22), o Goad et al. savo atliktame tyrime nustatė, kad tam tikrų tipų kiaušidžių, kiaušintakių, gimdos ir krūties ląstelėse yra nedidelė AKF2 ekspresija, tačiau šiuose organuose TMPRSS2 ar kitų viruso

patekimui tinkamų proteazių ekspresija buvo ribota arba jos visai nebuvo, o tai rodo mažą tiesioginės SARS-CoV2 infekcijos tikimybę šiuose organuose (53).

Kiaušidžių lytinių hormonų kiekio matavimas COVID-19 infekcijos metu parodė skirtingus rezultatus (52). Be to, aktyvios infekcijos fazės metu buvo pastebėti E2 ir T koncentracijos svyravimai, o tai rodo galimą poveikį reprodukinei sveikatai (43). Moterims buvo stebimas neryškus E2 (kiti autoriai stebėjo ryškų padidėjimą (44,45)) bei progesterono sumažėjimas, T koncentracijos serume sumažėjimas (Maybin et al. aprašė padidėjimą arba nepasikeitimą (52)), FSH bei LH koncentracijos padidėjimas (43) bei anti-Müllerinio hormono kiekio sumažėjimas arba nepasikeitimas (52). T yra būtinas ir moterų reprodukinei sveikatai, jo kiekio išsiregulavimas gali paveikti įvairias fiziologines funkcijas (43). Estrogenai ir 17- β -estradiolis gali veikti imuninės sistemos ląstelių pogrupius epigenetiniais mechanizmais, dėl kurių moduluojamas limfocitų aktyvumas ir skaičius (5). Tai paaiškina, kodėl moterys gali pašalinti SARS CoV-2 virusą anksčiau negu vyrai (5,47). Laikinas COVID-19 poveikis kiaušidžių hormonų gamybai ir vis dar tiriamas (52).

COVID-19 infekcija siejama su įvairiomis apraiškomis po užsikrėtimo, ypač paveikiančiomis moterų menstruacinį ciklą (6,14,35). Dabar daugėja įrodymų, kad SARS-CoV-2 infekcija gali būti susijusi su menstruacijų sutrikimais, tuo tarpu iki COVID-19 pandemijos buvo nedaug pranešimų apie menstruacijų sutrikimus, susijusius su infekcine liga (52). Pranešimai rodo, kad nereguliarus menstruacinis ciklas, kraujavimas ciklo viduryje, negausios menstruacijos, dismenorėja, ir gausios menstruacijos (taip pat yra pastebėti krešuliai) yra dažni simptomai moterims po COVID-19 infekcijos (6,49,52). Minėti simptomai gali pasireikšti tiek dėl tiesioginio ligos poveikio (ūmios ligos ar pokovidinio sindromo sukkelto), tiek dėl įvairių kitų faktorių, susijusių su šia infekcija, kaip pandeminis stresas, vakcinos bei jos gydymas (52).

Tyrimai rodo, kad kad tiek ūmi COVID-19 infekcija, tiek pokovidinis sindromas gali tiesiogiai veikti endokrininę sistemą per uždegiminiuos kelius. SARS-CoV-2 gali sutrikdyti prostaglandinų kelią, todėl gali padidėti prostaglandino E2 (PGE2) kiekis ir padidėti endometriumo uždegimas, galintis prisidėti prie nenormalaus kraujavimo iš gimdos, įskaitant gausų menstruacinį kraujavimą. Be to, su COVID-19 susijusi endotelio disfunkcija gali paveikti kraujagyslių tonusą ir audinių

atstatymo procesus endometriume, dar labiau padidindama kraujavimą iš gimdos. Šios išvados rodo, kad COVID-19 gali netiesiogiai paveikti endokrininės sistemos reguliavimą, ypač moterų menstruacijų sveikatos ir reprodukcinės funkcijos kontekste (52).

Tuo tarpu stresas gali paveikti HPG ašį pirmiausia dėl HPA ašies aktyvavimo. Kai asmuo patiria stresą, HPA ašis suaktyvėja, todėl išsiskiria neurohormonai, tokie kaip kortikotropiną atpalaiduojantis hormonas (CRH). CRH savo ruožtu gali slopinti pulsuojančią gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) sekreciją pagumburyje ir taip sutrikdyti normalų HPG ašies veikimą. Normalaus pulsuojančio GnRH išsiskyrimo sutrikimas gali sukelti gonadotropinų, įskaitant LH ir FSH, kiekio pokyčius. Dėl šių pakitimų gali atsirasti menstruacinio ciklo sutrikimų, pvz., funkcinė hipotaliaminė amenorėja, kuriai būdingas kiaušidžių nepakankamumas, anovuliacija ir nevaisingumas (54). Tačiau yra įrodymų, kad su pandemija susijęs stresas nesukėlė reikšmingų ovuliacijos ar menstruacijų pokyčių populiacijoje. Ovuliacijos ir menstruacijų parametrų tyrimas naudojant mobiliąją stebėjimo programėlę, lyginant 2020 m. kovo–rugsėjo (pandemijos metu) ir 2019 m. kovo–rugsėjo (iki pandemijos) laikotarpį, neatskleidė jokios koreliacijos tarp pranešto streso lygio ir menstruacinio ciklo anomalijų. Tai rodo, kad su pandemija susijęs stresas neturėjo didelės įtakos HPG ašiai. Tačiau šios ašies išsibalansavimas gali būti apsauginių mechanizmų nuo ligos padarinys, kurie nukreipia energijos išteklius nuo reprodukcijos į imuninį atsaką. Taip pat tyrimai rodo, kad asmenų, kuriems dėl COVID-19 reikalinga hospitalizacija, pakitusios imuninės reakcijos bei nuolatinis imuninės sistemos sutrikimas gali prisidėti prie ilgalaikės simptomatikos (52).

Taip pat įvairūs kiti veiksniai, susiję su COVID-19, gali turėti įtakos menstruacijų sutrikimams. COVID-19 gydymo netikslinis poveikis, pvz., antivirusiniai vaistai, kurių sudėtyje yra citochromo P450 inhibitorių, gali netiesiogiai paveikti menstruacijas. Jų poveikis pasireiškė kartu vartojant hormoninę kontracepciją ir vaistus, kurie slopina citochromą P450, dėl to gali padidėti kontraceptinių hormonų ekspozicija ir šalutinis poveikis. Tai yra galimas menstruacijų sutrikimų mechanizmas tiems, kurie vartoja hormoninę kontracepciją ir buvo gydomi antivirusiniais vaistais, nors šie skaičiai greičiausiai yra nedideli. Be to, naujausi tyrimai atskleidė menstruacijų sutrikimus po vakcinacijos nuo COVID-19, įskaitant stipresnį kraujavimą, uždelstą pradžią ir ciklo trukmės pokyčius. Tačiau šie poveikiai paprastai yra trumpalaikiai ir praeina per kelis ciklus (41,52).

Apibendrinant galima teigti, kad COVID-19 gali paveikti moterų lytinę sveikatą per HPG ašį. Kadangi nemaža dalis informacijos iš įvairių šaltinių yra prieštaringa, norint visiškai suprasti šių apraiškų poveikį ir galimas gydymo galimybes, būtina atlikti tolesnius tyrimus.

3.7. COVID-19 poveikis pagumburio-hipofizės-skydliaukės ašiai

3.7.1. COVID-19 poveikio pagumburio-hipofizės-skydliaukės ašiai mechanizmas

Skydliaukės disfunkcijos patogenezė po COVID-19 nėra visiškai suprantama. Viena iš hipotezių yra tiesioginė SARS-CoV-2 įtaka skydliaukei (7). Tyrimai parodė, kad virusas pažeidžia skydliaukės folikulines ir parafolikulines ląsteles (9). Kadangi AKF2 ir TMPRSS2 yra labai išreikštas skydliaukės audinyje, galimas tiesioginis SARS-CoV-2 pažeidimas skydliaukei (4,7,18). SARS-CoV-2 spyglio baltymo struktūros mutacija taip pat leidžia jam susijungti su šeiminingo ląstele ir patekti į ją per kitus negu AKF2 receptorius. Vienas iš reikšmingų endotelio receptorių, kuriuos jis gali naudoti, yra $\alpha\beta3$ integrino receptorius. Šie receptoriai sąveikauja su įvairių baltymų tarpląsteline matrica ir aktyviai dalyvauja SARS-CoV-2 patekimo, replikacijos ir dauginimosi procese. Skydliaukės hormonai, ypač T4, gali reguliuoti ir skatinti šių integrino receptorių veiklą (9). Ši hormono ir integrino sąveika taip pat gali sukelti citokinų ir chemokinų transkripciją, kuri galiausiai sukelia citokinų audrą- tai vienas iš būdų kaip COVID-19 gali netiesiogiai pažeisti skydliaukę (7,9). Taip pat buvo rasta, kad T3 slopina makrofagų atsaką į citokinus, tokius kaip interleukinas-6 (7). IL-6 gali sukelti hipertiroidizmo atsiradimą arba atkrytį pacientams, sergantiems Greivso liga (GL) (4,34). GL atkryčio atvejai buvo aprašyti pacientams po COVID-19 diagnozės. Patofiziologiniu požiūriu IL-6 gali stimuliuoti TSH receptorių ekspresiją, o didelis IL-6 kiekis gali būti potencialus GD uždegimo sukėlėjas (34). Esant žemam T3 lygiui, pavyzdžiui, eutiroidizmo metu, gali atsirasti perdėtas makrofagų atsakas, galiausiai skatinantis uždegiminius mechanizmus (7).

SARS-CoV-2 atvejų autopsijos atskleidė pirminį skydliaukės pažeidimą su folikulinių ląstelių apoptoze (18). O neseniai paskelbtame autopsijos tyrime SARS-CoV-2 genomai buvo aptikti 9 iš 25 (36 %) skydliaukės mėginių. Be to, skydliaukės folikulų ląstelėse buvo pastebėtas stiprus

SARS-CoV-2 nukleokapsidės antigeno citoplazminis dažymas. Žinoma, yra ir kitų autopsijų pranešimų, kuriuose SARS-CoV-2 skydliaukės audiniuose neaptikta nei imunohistochemijos, nei PGR analizės būdu (7).

Kitas galimas paaiškinimas gali būti eutiroidizmas, kurį dažnai sukelia kritinė liga. Tam būdingas normalus arba žemas TSH ir T3 kiekis serume, esant normaliai arba žemai T4 koncentracijai. Tai homeostazinis mechanizmas, padedantis atsigauti po sunkios ligos. Pagumburio-hipofizės-skydliaukės ašies disfunkcija gali būti papildoma priežastis, dėl kurios sumažėja TSH kiekis (7). Be to, vaistai, naudojami COVID-19 gydymui, gali turėti įtakos skydliaukės funkcijai (2,4,55). Gliukokortikoidai gali paveikti TSH kiekį serume, daugiausia slopindami TRH sekreciją pagumburyje arba slopindami TSH išsiskyrimą hipofizės tiotropinėse ląstelėse (7,55). Heparinas skirtas hospitalizuotiems COVID-19 pacientams tromboembolinių įvykių profilaktikai, ir yra žinoma, kad jis trukdo matuoti laisvo skydliaukės hormono kiekį, nes labai padidėja neesterifikuotų riebalų rūgščių kiekis serume. Heparinas sukelia T4 išstūmimą iš skydliaukę surišančio globulino (TBG), todėl FT4 matavimo paklaida padidėja (7).

3.7.2. COVID-19 poveikio pagumburio-hipofizės-skydliaukės ašiai klinika

SARS-CoV-2 poveikis yra žinomas abiejų skydliaukės sutrikimų spektruose: tiroksikozės, kurią sukelia Greivso liga, arba poūmio tiroidito ir hipotirozės, kurią sukelia pirminis autoimuninis tiroiditas arba antrinė hipotirozė, sukelta hipofizės funkcijos sutrikimo (9). Dauguma praneštų atvejų buvo susiję su poūmiu tiroiditu ir eutiroidizmu (7,9). Skydliaukės disfunkcijos paplitimas tyrimuose buvo įvairus, tarp 13% ir 64% COVID-19 pacientų. Pacientams su nenormaliais skydliaukės funkcijos tyrimo rezultatais, hipertirodizmas (maža skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) koncentracija) buvo dažniau pastebėtas (20,2%) lyginant su hipotiroze (5,2%) (7,9,34). Tačiau ankstesnė patirtis su kitais koronavirusais rodo, kad hipotirozė, pirmiausia dėl Hashimoto tiroidito, gali būti mažiau reta nei tikėtasi (7 % išgyvenusiųjų). Tai gali būti siejama su samprata, kad kai kuriems pacientams, turintiems polinkį, infekcinės ligos ir skydliaukės autoimunitetas yra glaudžiai susiję. Pagrindiniai mechanizmai, sudarantys šį ryšį, yra susiję su molekuline mimikrija, polikloniniu T ląstelių aktyvavimu specifiniais su patogenais susijusiais epitopais ir sustiprėjusiu savo antigeno pateikimu iš tirocitu. Nepaisant to, SARS-CoV-2

duomenys yra pernelyg nenuoseklūs, kad būtų galima daryti galutines prielaidas, tačiau reikia atsižvelgti į tai, kad autoimunietas gali atsirasti praėjus ilgam laikotarpiui po užsikrėtimo. Todėl neįmanoma patvirtinti ar atmesti, ar SARS-CoV-2 pandemija gali turėti įtakos autoimuninio tiroidito dažniui (34). Taip pat verta paminėti, kad SANASA poliklinikos duomenų bazė nurodo, kad nuo pandemijos pradžios padaugėjo pacientų, sergančių hipotiroze ir subklinicine hipotiroze po COVID-19 infekcijos. Tačiau tai galėjo sukelti atsitiktiniai radiniai dėl reguliarių apsilankymų klinikose po pandemijos arba uždegiminis pažeidimas(9).

Ištirus 50 pacientų, sergančių COVID-19, 3 mėnesius po diagnozės nustatymo 64 proc. iš jų buvo nustatyta nenormali skydliaukės funkcija, 56% iš jų buvo mažesnis TSH kiekis, o daugeliui jų taip pat sumažėjo T3 koncentracija, palyginti su sveika kontroline grupe. Reikšmingų tiroksino T4 koncentracijos skirtumų nenustatyta (7). Tuo tarpu kitame tyrime buvo gauti reikšmingi FT4 ir TSH koncentracijų sumažėjimai COVID-19 sergantiems pacientams palyginti su sveika kontroline grupe (9). Be to, TSH ir T3 sumažėjimo laipsnis teigiamai koreliavo su ligos sunkumu, kaip buvo pranešta kituose tyrimuose, kuo sunkesnė infekcija, tuo mažesnis TSH ir T3 lygis. Retrospektyviai palyginus mirusių ir pasveikusių COVID-19 pacientų klinikines charakteristikas, nustatyta, kad mirusiųjų TSH ir laisvojo T3 koncentracijos buvo žymiai mažesnės (7).

Muller et al. nustatė didesnę tirotoksikozės paplitimą (15,3 %) tarp COVID-19 sergančių pacientų, palyginti su tik 1,3 % kontrolinėje grupėje, kurie normalizavosi po pasveikimo nuo plaučių uždegimo (7). O Lania et al. atliktas tyrimas parodė, kad nemažam kiekiui pacientų (20,2 %), paguldytų į ligoninę dėl COVID-19, buvo nustatyta tirotoksikozė nesant kaklo skausmo, todėl tikėtina, kad pacientai serga su COVID-19 susijusiu neskausmingu (tyliu/atipiniu) tiroiditu (4). Tirotoksikozės, pasireiškiančios sergantiems COVID-19 pacientams, tyrimo metu daugumai pacientų buvo stebėta normali skydliaukės funkcija (74,6 proc.) (9). Taip pat verta paminėti, kad pacientams, sergantiems kliniškai pasireiškiančia tirotoksikoze, padidėja prieširdžių virpėjimo, tromboembolinių reiškinių ir mirštamumo ligoninėje tikimybė, bei būdingi ilgesni hospitalizacijos laikotarpiai (4).

Atvejų ataskaitos ir atvejų serijos rodo ryšį tarp COVID-19 ir poūmio tiroidito (4,7,9). Daug šių pacientų neturėjo jokių rimtų COVID-19 infekcijos simptomų, o tik lengvą karščiavimą ir lengvus

viršutinių kvėpavimo takų simptomus (7). Pagrindinė poūmio tiroidito išraiška buvo karščiavimas ir priekinės kaklo dalies skausmas, o kiti simptomai apėmė nuovargį, drebulį, prakaitavimą ir širdies plakimą, o laikas nuo COVID-19 diagnozės iki tipišκών tiroidito simptomų svyravo nuo 5 iki 42 dienų (7,9). Ištyrus nuo COVID-19 pasveikusius pacientus, FT4 ir laisvojo trijodtironino (FT3) koncentracija buvo dvigubai didesnė už normalią ribą. Šiais rodikliais bei vaizdo tyrimais buvo patvirtinti teigiami poūmio tiroidito rezultatai (pvz., ultragarsu, scintigrafija) (9). Pacientams, sergantiems klasikiniu poūmiu ar netipiniu tiroiditu po COVID-19, buvo nustatyti skydliaukės uždegimo ultragarsu radiniai. Manoma, kad poūmis tiroiditas atsiranda po virusinės infekcijos arba povirusinės uždegiminės reakcijos, ypač genetiškai linkusiems asmenims (9). Poūmis tiroiditas paprastai yra grįžtamas ir pacientai grįžta į pradinę padėtį per kelias savaites po gydymo prednizonu (4).

Stebėjimo tyrime iš JK dalyvavo 334 pacientai, kuriems patvirtintas COVID-19 ir jie nesirgo skydliaukės ligomis. Daugumai jų pasireiškė eutiroidizmas- nedidelis TSH bei laisvojo T4 sumažėjimas (FT4) (7). Dažniausia eutiroidizmo anomalija yra žemas T3 kiekis serume. Paprastai tai pastebima apie 70% pacientų, kurie yra hospitalizuoti. Žemas serumo T4 lygis yra susijęs su bloga prognoze. Žema koncentracija serume tiek T3, tiek T4 stebima sunkiai sergantiems pacientams (9).

Apskritai, skydliaukės funkcijos sutrikimas yra dažnas pacientams, sergantiems COVID-19 infekcija. Gydytojai turėtų būti budrūs ir tikrinti COVID-19 sergančius pacientus dėl ankstyvo ir vėlyvojo skydliaukės funkcijos sutrikimo (7).

4. DISKUSIJA

AKF2 receptoriai yra esminiai SARS-CoV-2 patekimo į šeimininko ląsteles vartai, smarkiai paveikiantys endokrininę funkciją. Sąveikaudami su viruso spyglio glikoproteinu, AKF2 palengvina viruso prisijungimą prie ląstelės ir susiliejimą su ja, inicijuodamas tarpląstelių įvykių kaskadą. Tačiau AKF2 reikšmė neapsiriboja vien viruso patekimu, nes ji taip pat moduliuoja fiziologinius procesus, tokius kaip kraujospūdžio reguliavimas ir uždegimas. SARS-CoV-2 sukelta uždegiminė kaskada kelia didelę grėsmę endokrininei funkcijai. Ši uždegiminė aplinka,

kartu su sutrikusiu angiotenzino II metabolizmu dėl viruso prisijungimo prie AKF2, gali sukelti oksidacinį stresą, trombozę ir hipoksiją, ypač labai vaskuliarizuotuose endokrininiuose organuose, pavyzdžiui, hipofizėje. Tokie patofiziologiniai mechanizmai išryškina struktūrinių pažeidimų ir funkcinių endokrininės sistemos sutrikimų galimybę COVID-19 kontekste. Be to, alternatyvūs receptoriai, tokie kaip CD147 ir GRP78, kartu su AKF2 ir TMPRSS2, gali prisidėti prie viruso patekimo į šeiminingo ląsteles, padidindami SARS-CoV-2 poveikį endokrininiams audiniams. Tokie patofiziologiniai mechanizmai išryškina struktūrinių pažeidimų ir funkcinių endokrininės sistemos sutrikimų galimybę COVID-19 kontekste.

COVID-19 poveikis kasai yra daugialypis. Nepaisant prieštaringų duomenų apie AKF2 ekspresiją kasos α ir β ląstelėse, tyrimai rodo tiesioginį viruso poveikį, sukeltą morfologinius pokyčius ir sutrikusią insulino sekreciją. Be to, viruso sukeltas sisteminis uždegiminis atsakas padidina atsparumą insulinui, prisidedant prie hiperglikemijos ir laikinojo diabeto. Tokios komplikacijos kaip hipokalemija dar labiau sutrikdo gliukozės metabolizmą. Suprasti šiuos sudėtingumus būtina norint valdyti šias gliukozės apykaitos komplikacijas.

Sudėtingas ryšys tarp COVID-19 ir CD kelia gydytojams didžiulį iššūkį. Dėl COVID-19 sukulto kasos β -ląstelių pažeidimo ir progresuojančio endokrininio nepakankamumo, kurį pablogina citokinų audros, gali sumažėti insulino receptorių tirozino kinazės aktyvumas ir pablogėti jautrumas insulinui. Hiperglikemijos ir citokinų audros sąveika dar labiau apsunkina situaciją, nes CD sergantiems pacientams yra padidėjęs uždegiminių žymenų lygis, palyginti su diabetu nesergančia kontrole. Be to, nors buvo pranešta apie CD1 ekspresiją po COVID-19, tebevyksta diskusijos dėl tiesioginio priežastinio ryšio, kai kurie CD atvejų padidėjimą sieja su pandemija susijusiu pacientų priežiūros delsimu. Dėl pabrėžtų prieštaringų įrodymų tarp COVID-19 ir CD ryšio reikia atlikti tolesnius tyrimus, siekiant išsiaiškinti pagrindinius mechanizmus ir klinikinio valdymo strategijas. Be to, pastebėtas ketoacidozės atvejų padidėjimas, ypač CD2 pacientams, pabrėžia viruso sukeltą medžiagų apykaitos sutrikimų sudėtingumą.

Įrodymai rodo, kad SARS-CoV-2 gali patekti į centrinę nervų sistemą. COVID-19 poveikis pagumburiui ir hipofizei kelia didelių iššūkį, galinčių turėti įtakos hormonų reguliavimui ir skysčių balansui. Įrodymai rodo, kad virusas gali prasiskverbti į šiuos organus ir sukelti tokias

būklės kaip NADHS, hiponatremija ir hipofizės funkcijos sutrikimas. Endokrininės sistemos sutrikimai, įskaitant pakitusią hormonų sekreciją, pabrėžia COVID-19 poveikio šiems gyvybiškai svarbiems reguliavimo centrums sudėtingumą. Taip pat pastebimos necukrinio diabeto ir hipernatremijos komplikacijos. Be to, COVID-19 prisideda ir prie hipofizės apopleksijos. Norint visapusiškai suprasti šį poveikį ir parengti tinkamas valdymo strategijas, reikalingi ilgalaikiai tyrimai.

SARS-CoV-2 gali paveikti HPA ašies funkciją keletu mechanizmų, iš kurių pagrindiniai yra: molekulinė mimikrija (5,22,36), tiesioginis citopatinis dėl viruso invazijos ir ląstelių pažeidimo, ir netiesioginis dėl citokinų išsiskyrimo ir veikimo, taip pat dėl cirkuliuojančio kortizolio kiekio padidėjimo (4). Hipoadrenalizmas yra pavojingas gyvybei, todėl gali būti svarstoma atlikti antinksčių ašies tyrimą COVID-19 pacientams, kuriems yra klinikinis įtarimas dėl antinksčių nepakankamumo (7). Tačiau tam tikrais atvejais kitos gretutinės ligos gali daryti įtaką, pavyzdžiui, antifosfolipidinis sindromas, ir kai kurie autoriai teigia, kad daugumos pacientų, sergančių ūmiu COVID-19, antinksčių funkcija išlieka išsaugota (2).

COVID-19 poveikis vyrų endokrininei sistemai yra daugialypis. Tyrimai rodo, kad SARS-CoV-2 gali tiesiogiai paveikti sėklidžių audinį dėl mechanizmų, susijusių su baltymais, tokiais kaip AKF2 ir TMPRSS2, virusas prasiskverbia į sėklidžių ląsteles, kurios gali veikti kaip viruso rezervuaras vyrų reprodukcinėje sistemoje. Be to, tiesioginis viruso poveikis sėklidžių audiniams, įskaitant ląstelių pažeidimus ir uždegiminius atsakus, gali prisidėti prie hormonų disbalanso, pastebėto COVID-19 pacientams, pvz., sumažėjusio testosterono kiekio ir pasikeitusios gonadotropinų sekrecijos. Šie hormoniniai sutrikimai turi įtakos vyrų reprodukciniai sveikatai, įskaitant tokių būklių kaip hipogonadizmas, nevaisingumas ir erekcijos sutrikimas vystymąsi. Nors buvo padaryta didelė pažanga siekiant suprasti šias sąveikas, tolesni tyrimai yra labai svarbūs siekiant nustatyti tikslius SARS-CoV-2 įtakos vyrų endokrininei funkcijai mechanizmus. Tokios įžvalgos bus labai svarbios kuriant tikslines terapines intervencijas, kurios sumažintų neigiamą COVID-19 poveikį vyrų reprodukciniai sveikatai.

COVID-19 poveikis moterų reprodukciniai sistemai yra sudėtingas ir daugialypis. Nors AKF2 receptoriai buvo aptikti kiaušidžių audiniuose, įskaitant oocitus ir granulosa ląsteles, tiesioginės

virusinės infekcijos poveikis tebėra diskutuojamas. Aktyvios infekcijos metu buvo pastebėti lytinių hormonų, pvz., estrogeno ir testosterono, lygio svyravimai, galintys turėti įtakos reprodukinei sveikatai. Be to, COVID-19 infekcija buvo siejama su įvairiais menstruacijų sutrikimais, įskaitant kraujavimą ciklo viduryje, dismenorėją ir gausias menstruacijas, galbūt dėl uždegiminių takų ir streso sukeltų pagumburio-hipofizės-lytinių liaukų ašies sutrikimų. Be to, COVID-19 gydymo ir vakcinacijos poveikis gali netiesiogiai paveikti menstruacijų funkciją, nors šis poveikis paprastai yra laikinas. Apskritai COVID-19 gali veikti moterų reprodukcinę sistemą tiek tiesiogiai, tiek netiesiogiai, todėl reikia atlikti tolesnius tyrimus, siekiant išsiaiškinti tikslus mechanizmus ir poveikį reprodukinei sveikatai.

Skydliaukės disfunkcijos patogenezė po COVID-19 išlieka sudėtinga ir daugiafaktorinė. Vienas iš siūlomų mechanizmų apima tiesioginį SARS-CoV-2 skydliaukės audinio pažeidimą, kurį sukelia AKF2 ir TMPRSS2 receptorių ekspresija folikulinėse ir parafolikulinėse ląstelėse, taip pat vienas iš mechanizmų gali būti ir viruso sukeltas uždegiminis poveikis. Nors ataskaitose daugiausia dėmesio skiriama eutiroidizmui ir poūmiam tiroiditui, reikia atsižvelgti į ilgalaikių autoimuninių pasekmių, tokių kaip Hashimoto tiroiditas, galimybę. Tačiau norint padaryti galutines išvadas dėl SARS-CoV-2 pandemijos įtakos autoimuninio tiroidito dažniui, reikia atlikti tolesnius tyrimus.

Apibendrinant galima pasakyti, kad COVID-19 daro didelį poveikį endokrininei sistemai, sukeldamas įvairių endokrininių organų struktūrinius ir funkcinius sutrikimus. Nuo gliukozės metabolizmo pokyčių iki hormonų reguliavimo ir reprodukcinės sveikatos sutrikimų viruso poveikis yra daugialypis ir sudėtingas. Norint visiškai suprasti šiuos mechanizmus ir sukurti tikslias terapines intervencijas, kurios sumažintų viruso poveikį žmonių sveikatai būtina atlikti tolesnius tyrimus.

5. IŠVADOS

1. COVID-19 infekcija pažeidžia daugybę organų sistemų, pvz plaučių, širdies ir kraujagyslių, inkstų, endokrininę ir centrinę nervų sistemas. Paveikiami endokrininiai organai: skydliaukė, kasa, hipofizė, pagumburis, lytinės liaukos ir antinksčiai.

2. Sąveika tarp viruso spyglio baltymo ir endokriniuose organuose gausiai aptinkamo AKF2 receptoriaus yra vienas iš siūlomų mechanizmų, sukeliančių endokrininės sistemos disfunkciją.
3. Dar vienas būdas, kuriuo SARS-CoV-2 gali pažeisti endokrinius organus- sukeliant uždegiminių mediatorių išsiskyrimą.
4. COVID-19 gali sukelti naujus simptomus arba ankstesnių endokrinių ligų pasikartojimą.
5. Yra duomenų, kad pacientams, tiek sergantiems, tiek nesergantiems CD, sutriko gliukozės metabolizmas, tačiau yra ir duomenų, kurie neigia šį priežastinį ryšį.
6. COVID-19 paveikia vyrų reprodukcinę sistemą daug labiau negu moterų dėl gausios AKF2 ir TMPRSS2 raiškos sėklidėse.
7. Tiek hipertirozizmas, tiek hipotirozė (tačiau rečiau) stebima COVID-19 sergantiems pacientams, daugiausia stebimas eutiroidizmas ir poūmis tiroiditas.
8. Yra daug prieštaringų duomenų ir atsižvelgiant į trumpą COVID-19 infekcijos istoriją, negalima daryti visiškai patikimų išvadų. Norint įvertinti tam tikrą COVID-19 poveikį endokrininėms liaukoms, reikalingi ilgalaikiai tyrimai.
9. Pandemija paveikė endokrinių ligų valdymą ir dėl vėluojančios diagnostikos, sutrikdant ligų kontrolę.

6. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Norėčiau apžvelgti esmines praktines rekomendacijas, kurias pastebėjau rengiant savo darbą:

- Glikemijos kontrolė atlieka gyvybiškai svarbų vaidmenį reguliuojant uždegiminį atsaką ir išsaugant audinių vientisumą bei fiziologinę funkciją kritiniais infekcijos etapais (7). Yra įrodyta, kad tiek hipoglikemija, tiek hiperglikemija yra susijusi su blogesne COVID-19 prognoze, todėl griežtas paciento gliukozės kiekio kraujyje stebėjimas gali pagerinti rezultatą. Remiantis duomenimis, visiems COVID-19 sergantiems pacientams, patekusiems į palatas / intensyvios terapijos skyrių, rekomenduojama išmatuoti HbA1C ir nuolat stebėti gliukozės kiekį kraujyje. Tyrimai parodė, kad hospitalizuotų COVID-19 pacientų gliukozės kiekio kraujyje kontrolė yra susijusi su geresne prognoze (3).

- Norint išvengti hiponatremijos, būtina reguliariai tikrinti elektrolitų kiekį serume ir periodiškai konsultuotis su gydytoju (34).
- Atsiradus hipernatremijai, gydytojai turi stebėti šlapimo osmoliariškumą ir tūrį, natrio koncentraciją plazmoje ir osmoliariškumą kas 2–4 valandas, kol natrio kiekis plazmoje vėl pasieks saugų lygį (34).
- Nors priežastinis ryšys tarp COVID-19 ir hipofizės apopleksijos arba hipofizito, jei toks yra, šiuo metu negali būti nustatytas, COVID-19 pacientams, kuriems staiga prasideda galvos skausmas ir (arba) neurooftalmologiniai simptomai, reikia atlikti hipofizės ištyrimą (35).
- HPA ašies reguliavimo sutrikimas COVID-19 sergantiems pacientams gali turėti klinikinių pasekmių, pvz., pakitusį streso atsaką ir galimas komplikacijas, susijusias su kortizolio trūkumu ar pertekliumi. Šie pokyčiai gali būti prastos prognozės rodiklis (3), todėl išryškėja būtinybė stebėti COVID-19 pacientų kortizolio lygį ir vertinti HPA ašies funkciją norint suprasti ligos sunkumą bei pasirinkti terapines intervencijas (36).
- Vyrams, sergantiems COVID-19, kuriems yra biochemiškai dokumentuotas hipogonadizmas (pirminis ar antrinis) ūmioje ligos fazėje, praėjus 3 mėnesiams po išrašymo, turėtų būti atliekami bendro testosterono, LH ir FSH tyrimai serume (56).
- Vyrams, kurie pasveiko nuo COVID-19 ir skundžiasi naujai atsiradusia erekcijos disfunkcija ir (arba) sumažėjusiu libido, ūminėje ligos fazėje turi būti atliekami bendro testosterono, LH ir FSH tyrimai serume, neatsižvelgiant į lytinių liaukų būklę. Tokiems vyrams, kurių lytinių liaukų funkcija normali, reikėtų pasikonsultuoti su psichiatru, kad būtų išvengta psichogeninės erekcijos disfunkcijos (56).
- Stebint vyrams, kuriems nustatytas hipogonadizmas (mažas bendro testosterono kiekis serume), o LH/FSH lygis yra žemas/normalus po pasveikimo, turi būti įvertinti dėl kitų priekinės hipofizės hormonų trūkumo. Be to, reikia įvertinti ir prolaktino kiekį serume (56).
- Stebint vyrams, kuriems nustatytas hipogonadizmas (mažas bendras testosterono kiekis serume) ir padidėjęs LH/FSH kiekis po pasveikimo, reikia turėti omenyje pirminio sėklidžių nepakankamumo galimybę (56).
- Testosterono koncentracija serume sergant COVID-19 turi būti interpretuojama atsargiai, nes bet kokia ūmi kritinė liga gali sukelti pagumburio-hipofizės-sėklidžių ašies slopinimą,

biochemiškai pasireiškiantį mažu LH, folikulus stimuliuojančio hormono FSH ir T kiekiu (55).

- Kadangi skydliaukės funkcijos sutrikimas yra dažnas pacientams, sergantiems COVID-19 infekcija, gydytojai turėtų būti budrūs ir tikrinti COVID-19 sergančius pacientus dėl ankstyvo ir vėlyvojo skydliaukės funkcijos sutrikimo (7).
- Rekomenduojamas ilgalaikis pacientų stebėjimas, siekiant nustatyti galimus endokrininius sutrikimus pasveikusiems nuo COVID-19 pacientams (34).

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. COVID - Coronavirus Statistics - Worldometer [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2024 m. kovo 15 d.]. Adresas: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Clarke SA, Abbara A, Dhillon WS. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review. *Endocrinology*. 2022 m. sausio 1 d.;163(1):bqab203.
3. Esmailzadeh A, Elahi R, Siahmansouri A, Maleki AJ, Moradi A. Endocrine and metabolic complications of COVID-19: lessons learned and future prospects. *J Mol Endocrinol*. 2022 m. spalio 1 d.;69(3):R125–50.
4. Mirza SA, Sheikh AAE, Barbera M, Ijaz Z, Javaid MA, Shekhar R, ir kt. COVID-19 and the Endocrine System: A Review of the Current Information and Misinformation. *Infect Dis Rep*. 2022 m. kovo 11 d.;14(2):184–97.
5. Garg MK, Gopalakrishnan M, Yadav P, Misra S. Endocrine Involvement in COVID-19: Mechanisms, Clinical Features, and Implications for Care. *Indian J Endocrinol Metab*. 2020 m.;24(5):381–6.
6. Ogarek N, Oboza P, Olszanecka-Glinianowicz M, Kocelak P. The endocrine system function disturbances during and after SARS-CoV-2 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 m. kovo;26(6):2171–8.
7. Kazakou P, Paschou SA, Psaltopoulou T, Gavriatopoulou M, Korompoki E, Stefanaki K, ir kt. Early and late endocrine complications of COVID-19. *Endocr Connect*. 2021 m. rugsėjo 20 d.;10(9):R229–39.
8. Soldevila B, Puig-Domingo M, Marazuela M. Basic mechanisms of SARS-CoV-2 infection. What endocrine systems could be implicated? *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 m. balandžio;23(2):137–50.

9. Khan S, Karim M, Gupta V, Goel H, Jain R. A Comprehensive Review of COVID-19-Associated Endocrine Manifestations. *South Med J*. 2023 m. balandžio;116(4):350–4.
10. Papa G, Mallery DL, Albecka A, Welch LG, Cattin-Ortolá J, Luptak J, ir kt. Furin cleavage of SARS-CoV-2 Spike promotes but is not essential for infection and cell-cell fusion. *PLOS Pathog*. 2021 m. sausio 25 d.;17(1):e1009246.
11. Rangu R, Wander PL, Barrow BM, Zraika S. Going viral in the islet: mediators of SARS-CoV-2 entry beyond ACE2. *J Mol Endocrinol*. 2022 m. birželio 17 d.;69(2):R63–79.
12. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, ir kt. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020 m. kovo 27 d.;11(1):1620.
13. Tang T, Jaimes JA, Bidon MK, Straus MR, Daniel S, Whittaker GR. Proteolytic Activation of SARS-CoV-2 Spike at the S1/S2 Boundary: Potential Role of Proteases beyond Furin. *ACS Infect Dis*. 2021 m. vasario 12 d.;7(2):264–72.
14. Ata B, Vermeulen N, Mocanu E, Gianaroli L, Lundin K, Rautakallio-Hokkanen S, ir kt. SARS-CoV-2, fertility and assisted reproduction. *Hum Reprod Update*. 2023 m. kovo 1 d.;29(2):177–96.
15. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest*. 2020 m. liepos;43(7):1027–31.
16. Memon B, Abdelalim EM. ACE2 function in the pancreatic islet: Implications for relationship between SARS-CoV-2 and diabetes. *Acta Physiol Oxf Engl*. 2021 m. gruodžio;233(4):e13733.
17. Kusmartseva I, Wu W, Syed F, Van Der Heide V, Jorgensen M, Joseph P, ir kt. Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with COVID-19. *Cell Metab*. 2020 m. gruodžio 1 d.;32(6):1041-1051.e6.
18. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology*. 2020 m. rugsėjo 1 d.;161(9):bqaa108.
19. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010 m. rugsėjo 1 d.;47(3):193–9.
20. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology*. 2020 m. liepos 1 d.;159(1):367–70.
21. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, ir kt. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 m. liepos 1 d.;146(1):110–8.
22. Capó X, Annunziata G, Jiménez-García M, Muscogiuri G, Barrea L. COVID-19 and endocrine disorders: a potential new trigger. *Minerva Med*. 2023 m. gruodžio;114(6):767–9.

23. Heshmati HM. Interactions between COVID-19 infection and diabetes. *Front Endocrinol.* 2023 m.;14:1306290.
24. Wu R, Mumtaz M, Maxwell AJ, Isaacs SR, Laiho JE, Rawlinson WD, ir kt. Respiratory infections and type 1 diabetes: Potential roles in pathogenesis. *Rev Med Virol.* 2023 m. kovo;33(2):e2429.
25. Mung SM, Jude EB. Interplay between endocrinology, metabolism and COVID-19 infection. *Clin Med Lond Engl.* 2021 m. rugsėjo;21(5):e499–504.
26. Cariou B, Pichelin M, Goronflot T, Gonfroy C, Marre M, Raffaitin-Cardin C, ir kt. Phenotypic characteristics and prognosis of newly diagnosed diabetes in hospitalized patients with COVID-19: Results from the CORONADO study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 m. gegužės 1 d.;175:108695.
27. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, ir kt. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 m. rugpjūčio 20 d.;383(8):789–90.
28. Basu L, Bhagat V, Ching MEA, Di Giandomenico A, Dostie S, Greenberg D, ir kt. Recent Developments in Islet Biology: A Review With Patient Perspectives. *Can J Diabetes.* 2023 m. kovo;47(2):207–21.
29. McKeigue PM, McGurnaghan S, Blackbourn L, Bath LE, McAllister DA, Caparrotta TM, ir kt. Relation of incident Type 1 diabetes to recent COVID-19 infection: cohort study using e-health record linkage in Scotland [Prieiga per internetą]. *medRxiv*; 2022 [žiūrėta 2024 m. balandžio 13 d.]. p. 2022.02.11.22270785. Adresas: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.11.22270785v1>
30. Ata A, Jalilova A, Kırkgöz T, Işıklar H, Demir G, Altınok YA, ir kt. Does COVID-19 predispose patients to type 1 diabetes mellitus? *Clin Pediatr Endocrinol.* 2022 m.;31(1):33–7.
31. Messaaoui A, Hajsellova L, Tenoutasse S. Anti-SARS-CoV-2 antibodies in new-onset type 1 diabetes in children during pandemic in Belgium. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021 m. spalio 1 d.;34(10):1319–22.
32. Szczerbiński Ł, Okruszko MA, Szablowski M, Sołomacha S, Sowa P, Kiszkiel Ł, ir kt. Long-term effects of COVID-19 on the endocrine system - a pilot case-control study. *Front Endocrinol.* 2023 m.;14:1192174.
33. Misra S, Khozoe B, Huang J, Mitsaki K, Reddy M, Salem V, ir kt. Comparison of Diabetic Ketoacidosis in Adults During the SARS-CoV-2 Outbreak and Over the Same Time Period for the Preceding 3 Years. *Diabetes Care.* 2020 m. gruodžio 17 d.;44(2):e29–31.
34. Lisco G, De Tullio A, Stragapede A, Solimando AG, Albanese F, Capobianco M, ir kt. COVID-19 and the Endocrine System: A Comprehensive Review on the Theme. *J Clin Med.* 2021 m. birželio 29 d.;10(13):2920.

35. Oguz SH, Yildiz BO. Endocrine Disorders and COVID-19. *Annu Rev Med.* 2023 m. sausio 27 d.;74:75–88.
36. Ilias I, Vassiliou AG, Keskinidou C, Vrettou CS, Orfanos S, Kotanidou A, ir kt. Changes in Cortisol Secretion and Corticosteroid Receptors in COVID-19 and Non COVID-19 Critically Ill Patients with Sepsis/Septic Shock and Scope for Treatment. *Biomedicines.* 2023 m. birželio 23 d.;11(7):1801.
37. Sari H, Sevdi MS, Erkalp K, Aydin H. Critical Illness-related Corticosteroid Insufficiency is Common in Covid-19 and Treatment Provide Survival Benefit [Prieiga per internetą]. 2021 [žiūrėta 2024 m. balandžio 21 d.]. Adresas: <https://www.researchsquare.com/article/rs-391924/v1>
38. Steenblock C, Toepfner N, Beuschlein F, Perakakis N, Mohan Anjana R, Mohan V, ir kt. SARS-CoV-2 infection and its effects on the endocrine system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023 m. liepos;37(4):101761.
39. Wen TZ, Fu WJ, Xiao SQ, Wang S, Li TR, Chen XY, ir kt. Disorganized adrenocortical zonal structure in COVID-19 patients: Implications of critical illness duration. *Pathol Res Pract.* 2024 m. balandžio;256:155251.
40. Lauri C, Campagna G, Glaudemans AWJM, Slart RHJA, van Leer B, Pillay J, ir kt. SARS-CoV-2 Affects Thyroid and Adrenal Glands: An 18F-FDG PET/CT Study. *Biomedicines.* 2023 m. spalio 26 d.;11(11):2899.
41. Zaher K, Basingab F, Alrahimi J, Basahel K, Aldahlawi A. Gender Differences in Response to COVID-19 Infection and Vaccination. *Biomedicines.* 2023 m. birželio 9 d.;11(6):1677.
42. Lan X, Chen D, Wang M, Yu X, Dong L, Li J, ir kt. The Effect of COVID-19 on Male Sex Hormones: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Study. *J Epidemiol Glob Health.* 2024 m. vasario 26 d.;
43. Hadisi N, Abedi H, Shokoohi M, Tasdemir S, Mamikhani SH, Meshgi SH, ir kt. COVID-19 and Endocrine System: A Cross-Sectional Study on 60 Patients with Endocrine Abnormality. *Cell J.* 2022 m. balandžio;24(4):182–7.
44. Afshari P, Zakerkish M, Abedi P, Beheshtinasab M, Maraghi E, Meghdadi H. Effect of COVID-19 infection on sex hormone levels in hospitalized patients: A prospective longitudinal study in Iran. *Health Sci Rep.* 2023 m. sausio;6(1):e1011.
45. Gökalp Özkorkmaz E, Özdemir Başaran S, Afşin M, Aşır F. Comparison of testosterone, FSH, LH and E2 hormone levels in infertility suspected males with COVID-19 infection. *Medicine (Baltimore).* 2023 m. spalio 27 d.;102(43):e35256.
46. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, Beccaria M, Garuti M, Di Costanzo D, ir kt. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology.* 2021 m.;9(1):88–98.

47. Chappell MC. Renin-Angiotensin System and Sex Differences in COVID-19: A Critical Assessment. *Circ Res*. 2023 m. gegužės 12 d.;132(10):1320–37.
48. Salar R, Erbay G, Şanlı A, Yavuz U, Kandemir E, Turel H, ir kt. Effect of COVID-19 infection on the erectile function. *Andrology*. 2023 m. sausio;11(1):10–6.
49. Abu-Lubad MA, Abu-Helalah MA, QawaQzeh MS, Alahmad EF, Al-Tamimi MM, Ruba'I MK, ir kt. Impact of COVID-19 infections and vaccination on menstrual cycle symptoms in the south of Jordan: a cross-sectional study. *J Egypt Public Health Assoc*. 2024 m. balandžio 10 d.;99(1):8.
50. Elagizi A, Lavie CJ, Gersh FL, O'Keefe JH. Hormones and COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2023 m. liepos;98(7):1098–9.
51. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alarfaj SJ, Al-Akeel RK, Faidah H, El-Bouseary MM, ir kt. Long COVID and risk of erectile dysfunction in recovered patients from mild to moderate COVID-19. *Sci Rep*. 2023 m. balandžio 12 d.;13(1):5977.
52. Maybin JA, Watters M, Rowley B, Walker CA, Sharp GC, Alvergne A. COVID-19 and abnormal uterine bleeding: potential associations and mechanisms. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2024 m. vasario 21 d.;138(4):153–71.
53. Goad J, Rudolph J, Rajkovic A. Female reproductive tract has low concentration of SARS-CoV2 receptors. *PloS One*. 2020 m.;15(12):e0243959.
54. Ferin M. Clinical review 105: Stress and the reproductive cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 m. birželio;84(6):1768–74.
55. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 m. gruodžio 1 d.;22(4):803–15.
56. Pal R, Joshi A, Bhadada SK, Banerjee M, Vaikkakara S, Mukhopadhyay S. Endocrine Follow-up During Post-Acute COVID-19: Practical Recommendations Based on Available Clinical Evidence. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2022 m. balandžio;28(4):425–32.