

Endocrine Dysregulation in Long-COVID Era

Abstract

Background: Beyond acute pneumonia and ARDS, COVID-19 due to SARS-CoV-2 induces persistent multi-systemic sequelae. The endocrine system is particularly vulnerable because endocrine tissues (pancreas, thyroid, adrenals, hypothalamus, and gonads) express high levels of ACE2, enabling direct viral entry, and are also prone to indirect injury via rich vascularization, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. This review synthesizes molecular and immuno-inflammatory mechanisms underlying endocrine involvement in post-COVID, with emphasis on new-onset diabetes and worsening of pre-existing diabetes.

Results: Studies indicate a significantly elevated risk of incident diabetes post COVID infection. In the pancreas, viral binding to ACE2 and activation of TMPRSS2 facilitate entry; ACE2 down-regulation tilts Ang II/AT1R signaling impairment, activating NF- κ B and amplifying pro-inflammatory cytokines. In parallel, glucocorticoid therapy—while clinically indicated in severe disease—exacerbates hyperglycemia via increased hepatic gluconeogenesis, impaired peripheral insulin signaling, and reduced β -cell insulin secretion.

Conclusion: Proactive endocrine screening during post-COVID follow-up is essential to mitigate individual and societal burden.

Keywords: COVID-19, Long COVID, Endocrine system, New-onset diabetes, Insulin resistance

Narjes Soleimanifar¹, Afsaneh Shamsi², Somayeh Mami², Mohammadali Zolfaghari¹, Sara Assadiasl¹, Abdolrahman Rostamian³, Alireza Esteghamati³, Mohammad Hossein Nicknam^{1*}

¹ Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Immunology Department, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Department of Internal Medicine, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding Author:

Molecular Immunology Research Center, No.142, Nosrat Street, Tehran, Iran,

Email:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

اختلالات غدد درون ریز در دوران پساکووید از دیدگاه ایمنولوژیک

چکیده

مقدمه: بیماری کووید-۱۹ ناشی از ویروس SARS-CoV-2 نه تنها یک عفونت حاد تنفسی است بلکه پیامدهای بلندمدت متعددی در سیستم‌های مختلف بدن ایجاد می‌کند. یکی از دستگاه‌های آسیب‌پذیر، سیستم غدد درون‌ریز است که به دلیل بیان بالای گیرنده ACE2 در بافت‌های آن، مستعد تهاجم مستقیم ویروس و نیز اثرات غیرمستقیم ناشی از التهاب سیستمیک و آسیب عروقی است. پیامد مهم این درگیری، افزایش خطر دیابت نوپدید و تشدید دیابت قبلی است. در این مقاله مروری، داده‌های مطالعات کوهورت بزرگ، مرورهای نظام‌مند و گزارش‌های بالینی در زمینه شیوع و بروز انواع دیابت پساکووید را بررسی کرده است. همچنین مکانیسم‌های مولکولی و ایمنی‌شناختی (از جمله طوفان سایتوکاینی، اختلال عملکرد میتوکندری، خودایمنی و استرس شبکه آندوپلاسمی) و عوامل خطر مؤثر (سن، واریانت ویروس، شدت بیماری، تکرار عفونت، داروهای کورتیکواستروئیدی، بیماری‌های زمینه‌ای و وضعیت واکسیناسیون) مورد تحلیل قرار گرفته‌اند.

یافته‌ها: کووید-۱۹ به‌طور معناداری خطر بروز دیابت نوع یک و دو را افزایش می‌دهد و این خطر تحت تأثیر عوامل فردی و آبشارهای مولکولی شخص محور و عوامل محیطی مرتبط متغیر است. مکانیسم‌های اصلی شامل آسیب مستقیم سلول‌های بتای پانکراس، کاهش ACE2 و غلبه مسیر AngII/AT1R، استرس اکسیداتیو، فعال‌سازی NF-kB و پاسخ‌های خودایمنی با الگوهای شباهت مولکولی است. مدیریت این وضعیت نیازمند غربالگری فعال (گلوکز ناشتا و HbA1c)، مداخلات سبک زندگی (رژیم غذایی سالم و فعالیت بدنی)، درمان دارویی هدفمند (متفورمین، SGLT2i، GLP-1 RA) و مراقبت چندرشته‌ای است. آموزش بیمار در شناخت علائم و پایبندی به درمان نقش کلیدی دارد.

نتیجه‌گیری: با توجه به بار اجتماعی-اقتصادی بالای پساکووید، توجه به اختلالات غدد درون‌ریز، به‌ویژه دیابت، برای کاهش عوارض بلندمدت و برنامه‌ریزی سلامت عمومی ضروری است.

واژگان کلیدی: کووید-۱۹، پساکووید، غدد درون ریز، دیابت جدید، مقاومت به انسولین

نرجس سلیمانی فر^۱، افسانه شمسی^۲، سمیه مامی^۳،
محمدعلی ذوالفقاری^۱، سارا اسدی اصل^۱،
عبدالرحمان رستمیان^۳، علیرضا استقامتی^۳،
محمدحسین نیک نام*

^۱ مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۳ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نشانی الکترونیک:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

عمومی گزارش شده است، به گونه‌ای که خطر بروز دیابت طی یک سال پس از ابتلا حدود ۴۰-۶۰ درصد افزایش یافته است (۳).

از یک سو، بیماری‌های متابولیک مانند چاقی، دیابت، فشار خون بالا و کبد چرب غیرالکلی، با ایجاد التهاب مزمن و تضعیف سیستم ایمنی، خطر ابتلا به نوع شدید کووید-۱۹ و مرگ و میر را به طور چشمگیر افزایش می‌دهند. از سوی دیگر، خود عفونت SARS-CoV-2 می‌تواند اختلالات متابولیک جدید (مانند دیابت ناشی از حمله به سلول‌های بتای پانکراس) ایجاد کرده یا بیماری‌های قبلی مانند دیابت را از طریق افزایش مقاومت به انسولین تشدید کند. در این تعامل پیچیده، سندرم متابولیک (مجموعه‌ای از ناهنجاری‌ها شامل چاقی شکمی، مقاومت به انسولین، فشار خون و دیس لیپیدی) نقش محوری ایفا کرده و پاسخ ایمنی فرد به عفونت را تغییر می‌دهد. از آنجا که بسیاری از علائم شایع کووید طولانی مانند خستگی مزمن، مه مغزی، تپش قلب و ریزش مو، با علائم کلاسیک بیماری‌های غدد درون ریز همپوشانی دارند، این همپوشانی می‌تواند منجر به نادیده گرفته شدن یک اختلال هورمونی قابل درمان شود (۴).

تاثیر ویروس علاوه بر بروز مشکلات بیولوژیک بر عملکرد اجتماعی افراد نیز موثر است. افزایش شدید سیتوکین‌های پیش التهابی مانند TNF- α ، IL-6 و IL-1 β که یک حالت پیش التهابی است عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را مختل می‌کند، همچنین در غده تیروئید، سطوح بالای IL-6 با کاهش TSH مرتبط بوده و در بروز تیروتوکسیکوز نقش دارد و از طرفی با مختل کردن حساسیت به انسولین و کاهش عملکرد سلول‌های بتای پانکراس، باعث مقاومت به انسولین و هایپرگلیسمی می‌گردند (۵). از طرف دیگر کووید طولانی بار اجتماعی و اقتصادی سنگینی را تحمیل می‌کند که شامل: کاهش مشارکت در نیروی

بیماری نوظهور کووید-۱۹ (COVID-19) که توسط ویروس سندرم حاد تنفسی کرونا ۲ (SARS-CoV-2) ایجاد میشود، تاکنون بیش از ۲.۳ میلیون نفر را در بیش از ۲۰۰ کشور جهان مبتلا کرده و جان بیش از ۱۶۰,۰۰۰ نفر را گرفته است. اگرچه کووید-۱۹ میتواند بدون علامت باشد، اما تظاهرات اولیه بیماری به شکل پنومونی ویروسی است که در مراحل پیشرفته تر با سندرم زجر حاد تنفسی (ARDS) مشخص می‌گردد. از آنجا که غدد درون ریز مانند پانکراس، تیروئید، غدد فوق کلیوی، هیپوتالاموس و گنادهای بیان بالایی از گیرنده ورودی ویروس، به نام آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) را دارند، این ویژگی منجر می‌شود غدد درون ریز به اهداف مستقیمی برای تهاجم ویروسی تبدیل شوند. علاوه بر این، سیستم غدد درون ریز به دلیل خون رسانی غنی و حساسیت بالا به التهاب سیستمیک و آسیب‌های عروقی، در برابر اثرات غیرمستقیم ویروس نیز بسیار آسیب پذیر است. این آسیب پذیری دوگانه، زمینه را برای طیف وسیعی از اختلالات هورمونی و متابولیک در دوران پسا-کوید فراهم می‌کند. شواهد علمی رابطه دوسویه و پیچیده‌ای بین اختلالات متابولیک و کووید-۱۹ را تأیید می‌کنند. گزارش‌های بالینی و مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که عوارض درازمدت کووید-۱۹ شامل اختلالات تیروئید، نارسایی فوق کلیوی، هیپوگنادیسم، و به‌طور برجسته‌تر دیابت جدیدالظهور یا تشدید دیابت پیشین است (۱). مکانیسم‌های متعددی همچون تهاجم مستقیم ویروس به سلول‌های بتای پانکراس، ایجاد التهاب سیستمیک و استرس اکسیداتیو در این پدیده دخیل است (۲، ۳). بر اساس داده‌های به‌دست‌آمده از کوهورت‌های بزرگ، شیوع دیابت جدید پس از عفونت کووید-۱۹ به‌طور معناداری بیش از جمعیت

کار، کاهش درآمد و افزایش هزینه های پزشکی است. بروز بیماری های مزمن جدید مانند دیابت پس از کووید-۱۹، این بار را تشدید کرده و سیستم های بهداشتی را با چالش های جدیدی در زمینه مدیریت طولانی مدت بیماران مواجه می سازد. بنابراین، شناسایی و درمان به موقع عوارض غدد درون ریز نه تنها برای بهبود سلامت فردی بیماران، بلکه برای کاهش بار کلی این همه گیری بر جامعه ضروری است.

در این مقاله با اشاره به شیوع و گسترش دیابت نو پدید و تشدید دیابت در دوران پساکووید، به روندهای ایمنولوژیک و اثرات مستقیم ویروس بر سلولهای مرتبط غدد درون ریز به ویژه سلول بتای پانکراس پرداخته و مکانیزمهای مولکولی موثر در آسیب را بررسی خواهیم کرد.

۱- شیوع و بروز دیابت در پساکووید

شواهد به دست آمده از مطالعات وسیع کوهورت و مرورهای نظام مند نشان می دهد که عفونت با SARS-CoV-2 خطر بروز انواع دیابت را به شکل معناداری افزایش می دهد. در یک مطالعه شامل حدود ۴.۵ میلیون نفر مبتلا به کووید-۱۹، بیش از ۶۰ هزار مورد دیابت جدید ثبت شد که عمدتاً از نوع ۲ بودند؛ نرخ بروز دیابت در این گروه (۱.۳۷٪) به طور قابل توجهی بالاتر از نرخ تخمینی بروز دیابت در جمعیت عمومی ایالات متحده در همان بازه زمانی (۰.۵۹٪) بود. این داده ها حتی پس از حذف بیماران با سابقه دیابت قبلی و با پیگیری ۱ تا ۱۲ ماهه همچنان معتبر باقی ماندند (۶).

در کنار دیابت نوع ۲، شواهدی از افزایش تدریجی خطر دیابت نوع یک پس از عفونت نیز گزارش شده است؛ پدیده ای که به احتمال زیاد ناشی از تحریک پاسخ های خودایمنی پایدار علیه سلول های بتای پانکراس است. بنابراین کووید-۱۹ نه تنها می تواند به عنوان

عامل تسریع کننده در بیماران مستعد عمل کند، بلکه در افراد بدون سابقه قبلی نیز سبب دیابت نو پدید می شود.

ریسک بروز دیابت پساکووید تحت تأثیر عوامل متعددی قرار دارد: نوع واریانت (دلتا < آلفا < امیکرون)، شدت عفونت و تعداد دفعات ابتلا، دریافت کورتیکواستروئید، سن کمتر از ۶۵ سال، بیماری های زمینه ای مانند پیش دیابت، فشار خون، بیماری های خودایمن و کمبود ویتامین D، و همچنین تفاوت های نژادی (ریسک بالاتر در سیاه پوستان) (۷، ۸). از سوی دیگر، واکسیناسیون به عنوان عامل محافظتی نسبی عمل کرده و بروز دیابت را در افراد واکسینه شده تقریباً به نصف کاهش داده است (۸، ۹).

۲- اثرات ویروس بر سلولهای بتای پانکراس:

SARS-CoV-2 از طریق قطرات تنفسی وارد بدن می شود و از طریق گیرنده ACE2 موجود بر سطح سلول های هدف وارد آن می گردد. جالب است که بیان ACE2 تنها محدود به ریه ها نیست؛ سلول های بتای پانکراس نیز سطح قابل توجهی از این گیرنده را بیان می کنند. به علاوه، آنزیم پروتئاز TMPRSS2 که برای فعال سازی پروتئین اسپایک ویروس ضروری است و پروتئین اسپایک را برش می دهند و فرایند فیوژن غشاها را تسهیل می کند نیز در سلولهای پانکراس حضور دارد. بنابراین، سلول های بتا از لحاظ مولکولی محیطی مساعد برای ورود ویروس فراهم می کنند و اینگونه RNA ویروسی وارد سیتوپلاسم می گردد و فرایند همانندسازی و چرخه زندگی را آغاز میکند (۱۰). اگرچه گیرنده های ACE-2 روی سلول های بتای جزایر لانگرهانس، این سلول ها را به هدف مستقیمی برای اتصال پروتئین اسپایک ویروس، عفونت متعاقب آن و اثرات مخرب پس از آن تبدیل می کنند از طرف دیگر ربوده شدن این گیرنده توسط ویروس منجر

به کاهش سطح ACE2 میشود. ACE2 در حالت طبیعی مسئول تبدیل کردن آنژیوتانسین II به آنژیوتانسین 1-7 میباشد که Ang (1-7) از طریق گیرنده Mas اثرات ضدالتهابی و ضد فیبروزی و محافظت کننده بر سلولهای بتا دارد. کاهش سطح ACE2 و افزایش آنژیوتانسین 2 منجر به فعالسازی گیرنده AT1R و تحریک مسیرهای پیام رسانی NFKB و افزایش تولید سایتوکاینهای التهابی می گردد.

از طرفی پس از ورود ویروس، سلول بتا وارد وضعیت استرس می شود. شبکه آندوپلاسمی (ER) تحت فشار تولید پروتئینهای ویروسی قرار می گیرد و استرس ER ایجاد می شود. در پاسخ به پروتئینهای ناکامل و پیچ نخورده، گونه های اکسیژن فعال (ROS) تشکیل می گردد که می تواند منجر به آسیب به DNA و میتوکندی شود و فعال شدن مسير P53 و آپوپتوز را منجر گردد و از طرفی با فعال کردن JNK، مهار ترشح انسولین و مرگ سلولی گردد. بنابراین بطور خلاصه استرس اکسیداتیو افزایش می یابد و میتوکندری ها آسیب می بینند. مسیرهای متابولیکی سلول برای تأمین انرژی مورد نیاز همانندسازی ویروس تغییر پیدا می کند. این تغییرات حتی پیش از آنکه مرگ سلولی رخ دهد منجر به کاهش توانایی سلول در سنتز و ترشح انسولین می شود و این مسیرهای به خوبی توضیح میدهند که چرا بسیاری از بیماران کووید دچار هایپرگلاسمی یا شروع دیابت می شوند. بیماران مبتلا به دیابت یا سندرم متابولیک، که از قبل اختلال سیستم رنین آنژیوتانسین را دارند و استرس اکسیداتیو دارند، در برابر ای آسیب بسیار آسیب پذیرتر هستند (۱۱).

در مقابل سلولهای بتا، RNA ویروسی را به عنوان مولکول بیگانه شناسایی می کنند. گیرنده های داخل سلولی مانند TLR3، MDA5، و RIG-I فعال می شوند و آبشارهای مولکولی جهت

بیان ژنهای ضدویروسی به راه می اندازند. تولید اینترفرون نوع I (IFN- α/β) و ترشح سیتوکین های پیش التهابی مانند IL-1 β و TNF- α می گردد که در انتها القای ژن های محرک آپوپتوز و ایجاد طوفان سایتوکاینی از عواقب عملکرد سیستم ایمنی و ویروس خواهد بود (۱۲).

این پاسخ ها در کوتاه مدت دفاعی هستند، اما در صورت مداومت، خود به استرس بیشتر سلول و مرگ برنامه ریزی شده منجر می شوند.

مرگ سلولی ناشی از عفونت های ویروسی، پاسخ التهابی را به دنبال دارد. این پروفایل تغییر یافته سایتوکاینی در اطراف محیط بافتهای مختلف، ویژگی ها و عملکرد طبیعی آنها را تحت تأثیر قرار می دهد که میتواند در بروز علائم بالینی موثر باشد و گزارش های موردی مورد بحث فوق از بیماران جوانی که پس از عفونت SARS-CoV-2 به دیابت جدید مبتلا شده اند گواهی است بر ارتباط بین SARS-CoV-2 در پاتوژنز بیماری دیابت و شدت این بیماری (۱۳).

۳- مکانیسمهای احتمالی در بروز دیابت نوع یک

نویدید پس از کووید

با همه گیری ویروس SARS-CoV-2، گزارش های اپیدمیولوژیک از سراسر جهان افزایشی در بروز موارد جدید دیابت، به ویژه کتواسیدوز دیابتی (DKA) که اغلب نشان دهنده دیابت تیپ یک یا T1DM است، را نشان می دهند. این مشاهدات این فرضیه را مطرح کرد که عفونت کووید-۱۹ می تواند به عنوان یک محرک محیطی برای شروع یا تسریع فرآیند خودایمنی علیه سلول های بتا

عمل کند. مکانیسم‌های بیولوژیکی که میتواند با عفونت ویروسی منجر به بروز پدیده دیابت نوع یک شوند از قرار زیر می باشد.

- **ماهیت ویروسی:** مطالعات متعدد، ارتباط بین چندین ویروس RNA دار و ایجاد دیابت نوع ۱ در انسان را گزارش کرده‌اند. از جمله این ویروس‌ها می‌توان به ویروس‌های کوکساکسی A/B، روبلا، رتروویروس‌ها و روتا ویروس‌ها اشاره کرد (۱۴). پاسخ ایمنی با هدف قرار دادن سلول‌های بتا، علاوه بر آسیب به خود منجر به ماندگاری طولانی‌تر پروتئین‌های ویروسی در سلول‌های بتای انسانی و سرعت پاکسازی پایین‌تر ذرات ویروسی در این سلول‌ها می‌گردد.

- **زمینه ژنتیکی:** از طرفی بنظر می‌رسد بروز دیابت نوع ۱ و خودایمنی ناشی از عفونت‌های ویروسی، با استعداد ژنتیکی مرتبط است؛ به طوری که عملکرد و تنظیم ژن‌های درگیر در پاسخ ضدویروسی، ایمنی میزبان، و ساختار و عملکرد سلول‌های بتا بر شروع بیماری تأثیر می‌گذارند. هنگامی که ژن‌های مسئول تشخیص ذرات ویروسی، پاکسازی ویروس، پاسخ ضدویروسی و سیگنالینگ پایین‌دست آن، واریانت‌های DNA متمایزی داشته باشند، احتمال بروز دیابت نوع ۱ القاشده توسط ویروس افزایش می‌یابد. بنابراین عدم تعادل ایمنی و التهاب ناشی از عفونت ویروسی به طور مستقیم با شدت بیماری و بروز جدید دیابت در بیماران مرتبط است (۱۵). افرادی که حامل آلل‌های ویژه ای از HLA می‌باشند از قبیل HLA DR۴-DQ۸ یا DR۳-DQ۲، پتانسیل ارائه پپتیدهای خودی مشابه با ویروس را دارند

و ممکن است پاسخ ایمنی علیه سلول بتا را تحریک کنند به ویژه در شرایطی مانند التهاب سیستمیک و طوفان سایتوکاینی.

- **گسترش اپی توپ:** سلول‌های بتای آلوده به ویروس، با ارائه آنتی‌ژن‌های اختصاصی خود به غدد لنفاوی پس از مرگ، یک پاسخ ایمنی سیتوتوکسیک را فعال می‌کنند. این گسترش اپی‌توپی (epitope spreading) می‌تواند پاسخ خودایمنی علیه سلول‌های بتا در میزبان آلوده را القا کند. در مدل‌های حیوانی دیابت تأیید شده است که عفونت‌های ویروسی، سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و سلول‌های T را جذب می‌کنند که با تولید سیتوکین‌های التهابی مانند اینترفرون-گاما (IFN- γ)، فاکتور نکروز تومور-آلفا (TNF- α) و اینترلوکین-۱ بتا (IL- 1β) به تخریب سلول‌های بتا منجر می‌شوند.

- **شباهت مولکولی:** علاوه بر این، اگر آنتی‌ژن‌های ویروسی همولوژی با اپی‌توپ‌های سلول بتا داشته باشند، می‌توانند از طریق شباهت مولکولی (molecular mimicry)، بروز دیابت نوع ۱ را تسریع کنند. این مکانیسم یکی از توضیحات اصلی برای شروع بیماری‌های خودایمنی پس از عفونت‌های ویروسی است. در این مدل، قطعات از پروتئین اسپایک ویروس SARS-CoV-2 دارای میموتوپ‌های مختلفی است که از نظر ساختاری شباهت زیادی به اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی انسانی موجود در سلول‌های بتای پانکراس مانند GAD۶۵، IA-۲ یا خود انسولین دارند. هنگامی

که سیستم ایمنی بدن برای مبارزه با ویروس یک پاسخ قوی (همورال و سلولی) ایجاد می‌کند، این لئوسیت‌های T و B فعال شده ممکن است به دلیل شباهت ساختاری، نتوانند بین اپیتوپ ویروسی و اپیتوپ خودی تمایز قائل شوند. در نتیجه، آن‌ها نه تنها به ویروس، بلکه به سلول‌های بتای میزبان نیز حمله می‌کنند. این حمله "دوگانه" یا (Cross-reactive) می‌تواند یک پاسخ خودایمنی را آغاز کند که حتی پس از پاکسازی ویروس نیز ادامه می‌یابد و به تخریب پیشرونده سلول‌های بتا منجر می‌شود. در مطالعه کیهان و همکارانش با اندازه‌گیری اتوانتی‌بادی‌ها در ۹۵ بیمار بستری مبتلا به کووید-۱۹، تأثیر بالقوه عفونت SARS-CoV-۲ بر سلول‌های بتای پانکراس را بررسی کردند. که مشخص شد ۴.۲٪ از بیماران اتوانتی‌بادی‌های ضد جزایر لانگرهانس مثبت داشتند ۱.۱٪ دارای اتوانتی‌بادی‌های ضد GAD بودند و هیچ بیماری از نظر اتوانتی‌بادی‌های ضد انسولین مثبت نبود. تجزیه و تحلیل‌های بیوانفورماتیک شباهت‌هایی بین اپیتوپ‌های SARS-CoV-۲ و آنتی‌ژن‌های پانکراسی نشان داده‌اند، اما اثبات قطعی این مکانیسم در انسان نیاز به مطالعات بیشتری دارد (۱۶).

فعالسازی سلول‌های بی طرف: مکانیسم دیگری - که مرگ سلول‌های بتا را از طریق سیستم ایمنی میزبان تشدید می‌کند، فعالیت بی‌طرفانه (bystander activation) در این مکانیسم، عفونت‌های ویروسی در بافت‌های اطراف، در اثر مرگ سلولی، سیتوکین‌های التهابی تولید می‌کنند. این سیتوکین‌ها،

سلول‌های T اختصاصی سلول‌های بتا را در داخل لوزالمعده یا غدد لنفاوی فعال کرده و منجر به مرگ سلول‌های بتا می‌شوند.

طوفان سایتوکاینی و التهاب: یکی دیگر از مکانیسم‌های ایمنی که می‌تواند در ابتلا به دیابت نقش داشته باشد، طوفان سیتوکینی است که در کووید-۱۹ شدید مشاهده می‌شود. افزایش سیتوکین‌های التهابی، از جمله IL-۶، TNF- α و حتی IL-۱۷، مستقیماً به سلول‌های بتا آسیب می‌رساند و با هایپرگلیسمی مرتبط است (۱۷).

بیمارانی که به کووید-۱۹ مبتلا شده‌اند، ماه‌ها پس از عفونت، پروفایل سیتوکینی به‌طور قابل‌توجه متفاوتی با حضور سایتوکاین‌هایی مانند FGF-۲، VEGF-A، EGF، IL-۱۲، IL-۱۳ و IL-۶ دارند. این امر بر تعامل پیچیده بین دینامیک سایتوکاین و پیشرفت دیابت، به ویژه در درازمدت، تأکید می‌کند. بن نصر و همکارانش اثرات SARS-CoV-۲ را بر جزایر پانکراس انسان در ۱۰ بیمار که پس از کووید-۱۹ دچار هایپرگلیسمی شده بودند، بررسی کردند. نشان داده شد با استفاده از آنتی‌بادی ضد IL-۱ β ، ضد IL-۶ و ضد TNF- α ، سمیت موجود در جزایر پانکراس این افراد که به طور قابل‌توجهی در طول کووید-۱۹ افزایش می‌یابد، کاهش یافت. تجزیه و تحلیل پاتولوژیک، کاهش قابل‌توجهی در اندازه جزایر لانگرهانس و کاهش جزئی در بیان انسولین در بخش‌های پانکراس بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مقایسه با شرکت‌کنندگان گروه کنترل را نشان داد (۱۸). بنابراین طوفان سایتوکاینی با آسیب به عملکرد طبیعی سلول‌های β پانکراس و افزایش گرانول‌های نابالغ انسولین، ترشح مؤثر انسولین

را مختل میکند؛ اثری که حتی از شرایط دیابت نیز شدیدتر به نظر می‌رسد(۱۹).

- عدم تعادل لنفوسیتی و نقش سلول‌های T :

پدیده لنفوپنی (lymphocytopenia) ، از مهمترین یافته‌های بالینی در مبتلایان به نوع شدید کووید می‌باشد. در این بیماران نه تنها جمعیت سلول‌های CD4+ T کم می‌شود، بلکه نسبت سلول‌های naive به memory CD4+ T نیز افزایش می‌یابد همچنین گزارشاتی از کاهش در تعداد جمعیت سلول‌های T تنظیمی (Tregs) از جمله سلول‌های Treg القاشده که پاسخ آلرژیک را مهار می‌کنند و سلول‌های Treg naive که خودایمی را تنظیم می‌کنند، وجود دارد. این تغییرات در سطح سلول‌های ایمنی، باعث ایجاد عدم تعادل در عملکرد سیستم ایمنی می‌شود بطوریکه؛ کاهش جمعیت Treg ممکن است به افزایش آسیب‌های بیشتری کمک کند که همراه با افزایش نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و سطوح بالاتر سیتوکین‌های پیش‌التهابی، با موارد بیماران بحرانی در سایر گزارش‌های COVID-۱۹ مطابقت دارد (۲۰). در بیماران آلوده به SARS-CoV-۲ مشاهده شده است که سیتوکین‌های التهابی مانند IFN- γ و MCP-۱، سلول‌های Th۱ را فعال می‌کنند که منجر به تولید بیشتر سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود. این یک چرخه معیوب از التهاب را ایجاد می‌کند. در مقابل، پاسخ سلول‌های Th۲، که معمولاً در پاسخ‌های ضدالتهابی و ضدویروسی نقش دارند، ممکن است سرکوب یا مختل شود. این عدم تعادل بین مسیرهای Th۱/Th۲ به نفع

یک پاسخ Th۱ قوی و مهارنشده، یکی از ویژگی‌های کلیدی طوفان سیتوکینی در کووید-۱۹ شدید است . علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که عفونت SARS-CoV-۲ منجر به فرسودگی (Exhaustion) سلول‌های T می‌شود. سلول‌های T فرسوده، که با افزایش بیان نشانگرهای مهارکننده ای مانند PD-۱ و Tim-۳ شناسایی می‌شوند، عملکرد اثرگذار خود را از دست داده و قادر به حذف مؤثر ویروس نیستند. این فرسودگی به طور خاص در زیرمجموعه‌های CD8+ T و همچنین سلول‌های CD4+ T مشاهده شده است. از بین رفتن عملکرد این سلول‌ها نه تنها باعث تداوم عفونت ویروسی می‌شود، بلکه کنترل پاسخ‌های ایمنی بیش‌ازحد را نیز دشوار می‌سازد (۲۱). این اختلال عمیق در هموستاز سلول‌های T ، پیامدهای مستقیمی برای پاتوژنز دیابت نوع یک نوپدید دارد. سلول‌های T تنظیمی (Tregs) برای حفظ تحمل محیطی و جلوگیری از پاسخ‌های خودایمی ضروری هستند. کاهش قابل توجه در تعداد و عملکرد Treg ها، همان‌طور که در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید گزارش شده است، "ترمز" طبیعی سیستم ایمنی را برمی‌دارد. در یک فرد با استعداد ژنتیکی، این فقدان تنظیم‌کنندگی می‌تواند به سلول‌های T اتوراکتیو (خودی‌واکنش‌گر) اجازه دهد تا بدون مهار، فعال شده و به بافت‌های خودی، از جمله سلول‌های بتای پانکراس حمله کنند (۲۲).

- آسیب مستقیم به روده و ایجاد دیس بیوزیس:

وقتی ویروس به سلول‌های روده متصل می‌شود، باعث

آسیب مستقیم به سد مخاطی روده می‌گردد. این آسیب منجر به مرگ سلول‌ها و اختلال در عملکرد آنها شده و در نهایت محیط اکولوژیک روده را تغییر می‌دهد. مطالعات نشان داده‌اند که ترکیب میکروبیوم روده در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ دچار تغییرات چشمگیری (دیس بیوزیس) می‌شود. به طور خاص، جمعیت باکتری‌های مفید و تولیدکننده اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs) مانند *Faecalibacterium prausnitzii* و *Bifidobacterium* به شدت کاهش می‌یابد. این اسیدهای چرب، به ویژه بوتیرات، برای حفظ سلامت سد روده و تأمین انرژی سلول‌های اپیتلیال ضروری هستند. در مقابل، جمعیت باکتری‌های مضر و فرصت‌طلب که توانایی تحریک التهاب را دارند، افزایش می‌یابد. افزایش نفوذپذیری روده (Leaky Gut) و ورود اندوتوکسینها منجر به تضعیف اتصالات محکم (Tight Junctions) بین سلول‌های اپیتلیال می‌شود. در نتیجه، سد روده "نشت‌کننده" شده و اجازه می‌دهد موادی که به طور طبیعی باید درون لوله گوارش محبوس بمانند، به جریان خون نشت کنند. مهم‌ترین این مواد، لیپوپلی‌ساکارید (LPS) یک اندوتوکسین قوی بر روی غشای باکتری‌های گرم میباشد که با اتصال به گیرنده‌های TLR۴ روی سلول‌های ایمنی، یک واکنش التهابی ثانویه را تحریک می‌کند که به نوبه خود به تشدید طوفان سیتوکینی و ایجاد یک محیط پیش‌التهابی در سراسر بدن کمک می‌نماید که در ادامه التهاب مکانیزم ایجاد خودایمنی و بروز دیابت را رقم خواهد زد (۲۳).

۴- مکانیسمهای احتمالی در بروز دیابت نوع دو پس از کووید

دیابت نوع ۲ اصولاً با ترکیبی از مقاومت به انسولین و اختلال پیشرونده در ترشح انسولین تعریف می‌شود. تا مدتها، از دست دادن توده و عملکرد سلول‌های بتا عمدتاً به آپوپتوز نسبت داده می‌شد؛ درحالیکه، تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که از دست دادن عملکرد سلول‌های بتا در T2DM لزوماً با از دست دادن فیزیکی آنها برابر نیست، بلکه ممکن است ناشی از تغییر در تمایز سلولی (Cell Fate) باشد.

همه‌گیری کووید-۱۹ یک بستر منحصر به فرد برای مطالعه سریع‌تر این پدیده فراهم کرده است. همانطور که در بخش قبل توضیح داده شد، عفونت SARS-CoV-۲ با القای یک طوفان سایتوکاینی سیستمیک، یک استرس التهابی حاد و شدید را بر سلول‌های بتا وارد می‌کند که می‌تواند باعث تغییرات بنیادی در هویت و عملکرد سلول‌های بتا گردد. در این بین بنظر می‌رسد دو مکانیزم ترانس‌دیفرانسیاسیون و دی‌دیفرانسیاسیون به طور مستقیم در بروز دیابت نوع ۲ نوپدید پس از کووید نقش دارند و سایر مکانیزمهای احتمالی نیز ارائه می‌گردد.

- ترانس‌دیفرانسیاسیون

(Transdifferentiation): به فرآیندی اشاره دارد

که در آن یک سلول بالغ و کاملاً تمایز یافته، بدون گذراندن مراحل اولیه و عبور از سلول‌های بنیادی، به نوع دیگری از سلول بالغ تبدیل می‌شود. در این خصوص مشاهده شده است که سلول بتای جزایر پانکراس میتواند تبدیل به سلول‌های آلفا گردد (۲۴). مطالعات روی مدل‌های جانوری و کشت سلولی نشان داده‌اند که

قرار گرفتن طولانی مدت در معرض سیتوکین‌هایی مانند $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ می‌تواند بیان فاکتورهای رونویسی کلیدی حفظ‌کننده هویت سلول بتا، مانند $PDX1$ و $MAFA$ ، را سرکوب کند. همزمان، ممکن است فاکتورهای رونویسی مشخصه سلول آلفا، مانند ARX ، افزایش یابند. این تغییر منجر به تبدیل سلول‌های بتای تولیدکننده انسولین به سلول‌های آلفای تولیدکننده گلوکاگون می‌شود. این پدیده نه تنها جمعیت سلول‌های بتای عملکردی را کاهش می‌دهد، بلکه با ترشح گلوکاگون بیشتر، هایپرگلیسمی را نیز تشدید می‌کند (۱۹، ۲۵). از طرفی برخی از مطالعات نشان داده اند که استرس شدید حاصل از طوفان سایتوکائینی می‌تواند این تبادل را به سمت سایر انواع سلولی غدد درون‌ریز یا حتی غیر درون‌ریز منجر شود که این امر به طور غیرمستقیم با از دست رفتن عملکرد جزایر لانگرهانس و عملکرد فیزیولوژیک غده مرتبط است.

- دی‌دیفرانسیاسیون (Dedifferentiation):

دی‌دیفرانسیاسیون یک فرآیند معکوس است که در آن یک سلول تمایز یافته، ویژگی‌های تخصصی خود را از دست داده و به حالتی شبیه به سلول بنیادی یا پروژنیاتور یا کمتر تمایز یافته بازمی‌گردد. یک سلول بتای دی‌دیفرانسیه شده، دیگر قادر به ترشح موثر انسولین در پاسخ به گلوکز نیست. بیان ژن‌های خاص سلول بتا، مانند انسولین (INS)، گلوکوکیناز (GCK) و انتقال دهنده گلوکز ۲ ($GLUT2$) به شدت کاهش می‌یابد. در بازگشت به حالت اولیه، این سلول‌ها ممکن است شروع

به بیان نشانگرهایی کنند که مربوط به مراحل اولیه تکامل هستند و نظر عملکردی "خاموش" در نظر گرفته می‌شوند. این امر توضیح می‌دهد که چرا در برخی از موارد $T2DM$ ، کاهش شدید عملکرد انسولین همیشه با کاهش متناظر در تعداد مطلق سلول‌های بتا همراه نیست (۲۶).

- اپی‌ژنتیک و تنظیم‌کننده های غیرکدکننده:

طوفان سیتوکینی ناشی از کووید-۱۹، این تغییرات سرنوشت سلولی را از طریق تغییر در الگوهای اپی‌ژنتیک و بیان رگولاتورهای غیرکدکننده RNA هدایت می‌کند. سیتوکین‌های التهابی می‌توانند الگوی متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی در $promotor$ ژن‌های کلیدی سلول‌های بتا را تغییر دهند. هایپرمتیلاسیون $promotor$ ژن‌هایی مانند $PDX1$ و INS می‌تواند منجر به خاموشی طولانی مدت بیان آنها، حتی پس از فروکش کردن التهاب حاد شود. استیلاسیون یا متیلاسیون هیستون‌ها نیز می‌تواند دسترسی فاکتورهای رونویسی به DNA را تغییر دهد و برنامه بیان ژن سلول را به طور بازبرنامه‌ریزی کند. این تغییرات اپی‌ژنتیکی، در شرایطی که التهاب برقرار است مسیر را برای ترانس‌دیفرانسیاسیون یا دی‌دیفرانسیاسیون هموار می‌کنند (۲۷).

- نقش میکروRNAها (miRNAs) و RNA های

بلند غیرکدکننده (lncRNAs): این رگولاتورهای غیرکدکننده RNA، نقش حیاتی در کنترل تمایز سلولی ایفا می‌کنند و توسط التهاب مختل می‌شوند.

سایتوکاین‌های التهابی می‌توانند بیان miRNA های خاصی را تغییر دهند. برای مثال، افزایش miR-21 ممکن است مسیرهای سیگنال‌دهی بقای سلول بتا را مهار کند. این miRNA ها با اتصال به mRNA های هدف، باعث تخریب آنها یا مهار ترجمه می‌شوند و بدین ترتیب شبکه‌ای از ژن‌های درگیر در تمایز را مختل می‌کنند. RNA های بلند غیرکدکننده (lncRNAs) می‌توانند به عنوان داربست برای جذب کمپلکس‌های تغییردهنده کروماتین عمل کنند و به طور مستقیم حالت اپی‌ژنتیک ژن‌ها را تغییر دهند. استرس التهابی می‌تواند بیان lncRNA های خاصی را که فاکتورهای رونویسی حفظ‌کننده هویت سلول بتا را خاموش می‌کنند، افزایش دهد. (۲۸)

- مکانیسم مقاومت به انسولین: یک مطالعه کلیدی که به تعیین تغییرات متابولیک در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بدون سابقه قبلی دیابت پرداخت، نشان داد که SARS-CoV-2 در سطح رونویسی، بیان فاکتورهای متابولیک ترشح‌شونده کلیدی را تغییر می‌دهد. مشخص شد که ویروس SARS-CoV-2 بیان عوامل متابولیکی ترشح‌شونده مانند مایوستاتین (myostatin)، اپلین (apelin) و مایل‌پراکسیداز (myeloperoxidase) را در سطح رونویسی تغییر می‌دهد؛ این تغییرات منجر به اختلال در متابولیسم گلوکز و لیپید و بروز مقاومت به انسولین جدید می‌گردند (۲۹). مایوستاتین (Myostatin) به عنوان یک مهارکننده قوی رشد عضلات اسکلتی عمل می‌کند و افزایش سطح آن می‌تواند منجر به آتروفی عضلانی و

کاهش توده عضلانی اسکلتی شود (۲). از آنجایی که عضله اسکلتی بافت اصلی مصرف‌کننده گلوکز وابسته به انسولین است، کاهش توده عضلانی به طور مستقیم با کاهش حساسیت به انسولین و اختلال در کلیرانس گلوکز مرتبط است (۳۰، ۳۱). اپلین (Apelin) یک آدیپوکین است که توسط بافت چربی ترشح می‌شود و در تنظیم متابولیسم گلوکز، حساسیت به انسولین و هموستاز انرژی نقش دارد (۳۲). اختلال در بیان و ترشح اپلین ناشی از عفونت ویروسی می‌تواند سیگنال‌دهی انسولین را در بافت‌های هدف مختل کند و به مقاومت به انسولین کمک نماید. میلوپراکسیداز (Myeloperoxidase)؛ افزایش بیان و فعالیت MPO، آنزیمی که عمدتاً توسط نوتروفیل‌ها ترشح می‌شود، نیز متعاقب عفونت ویروس کوویدگزارش شده است. MPO نه تنها یک نشانگر التهاب است، بلکه به طور فعال در پاتوژنز مقاومت به انسولین نقش دارد و می‌تواند باعث استرس اکسیداتیو شود، عملکرد میتوکندری را مختل کند و از طریق مسیرهای مختلف از جمله مهار انتقال سیگنال انسولین، به مقاومت به انسولین دامن بزند (۳۳). این تغییرات هماهنگ در پروفایل ترشحاتی بیماران، در نهایت منجر به اختلال سیستمیک در متابولیسم گلوکز و لیپید و بروز مقاومت به انسولین جدید می‌گردد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که SARS-CoV-2 می‌تواند مستقیماً برنامه بیان ژن سلول‌های میزبان را به نفع ایجاد یک حالت متابولیک مقاوم به انسولین تغییر دهد.

- نقش درمان با کورتیکواستروئیدها: ذکر این نکته حائز اهمیت است که درمان با کورتیکواستروئیدها (مانند دگزامتازون) که در اشکال متوسط تا شدید کووید-۱۹ برای مهار طوفان سیتوکینی تجویز می‌شود، خود یک عامل مستقل و مهم در ایجاد یا تشدید هایپرگلیسمی و مقاومت به انسولین است (۳۴). کورتیکواستروئیدها از طریق مکانیسم‌های مختلفی باعث مقاومت به انسولین می‌شوند؛ تحریک تولید گلوکز کبدی (گلوکونئوژنز)، کورتیکواستروئیدها بیان آنزیم‌های کلیدی گلوکونئوژنز را در کبد افزایش می‌دهند که منجر به افزایش خروجی گلوکز کبدی می‌شود (۳۵، ۳۶). القای مقاومت به انسولین در بافت‌های محیطی؛ این داروها سیگنال‌دهی گیرنده انسولین در عضلات و بافت چربی را مختل می‌کنند و از جذب گلوکز توسط این بافت‌ها جلوگیری می‌نمایند مهار ترشح انسولین؛ کورتیکواستروئیدها می‌توانند ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس را نیز مهار کنند. بنابراین، هنگام بحث در مورد مکانیسم‌های دیابت نوپدید، باید نقش کمک کننده بالقوه درمان با کورتیکواستروئیدها را در نظر گرفت. هایپرگلیسمی ناشی از استروئیدها ممکن است در مرحله حاد بیماری آشکار شود و در برخی از بیماران حتی پس از قطع دارو نیز ادامه یابد، که نشان‌دهنده آسیب پایدار به هموستاز گلوکز است.

۵- سایر عوارض بالینی و مدیریت دیابت پساکووید

دیابت چه برخاسته از شرایط کووید چه با سابقه قبلی می‌تواند زمینه ساز عوارض احتمالی در دیگر ارگانها و سیستم بدن از جمله عوارض میکروواسکولار در چشم‌ها، اعصاب و کلیه گردد (۳۷، ۳۸).

آنچه هنوز مشخص نیست این است که آیا این عوارض می‌توانند با آسیب‌های میکروواسکولار ناشی از کووید-۱۹ تشدید شوند یا خیر. بنظر می‌رسد اختلال عملکرد مویرگی (شامل تورم و التهاب سلول‌های اندوتلیال، میکروترومبوز، آسیب پری‌سیت‌ها و اسکار بافتی) می‌تواند سبب علائم متعدد پساکووید از جمله خستگی، مه‌مغزی و مشکلات حافظه شود. به صورت نظری، آسیب شدید مویرگی می‌تواند به نارسایی کلیه و سایر ارگان‌ها منجر شود، که در بیماران دیابتی سناریوی نگران‌کننده‌ای است (۳۹، ۴۰).

بیماران مبتلا به دیابت ممکن است نوروپاتی و اختلال عملکرد خودکار داشته باشند که به تاکی‌کاردی و افت فشار خون وضعیتی منجر می‌شود. وجود همزمان سندرم تاکی‌کاردی می‌تواند این علائم را تشدید کند و ترکیب این دو اختلال به خستگی، تپش قلب و سرگیجه منجر شده و در نهایت به تداوم علائم پساکووید کمک نماید (۴۱، ۴۲).

ضعف عضلانی پس از کووید-۱۹ است که به خستگی دامن می‌زند. در دیابت، نوروپاتی و میوپاتی می‌توانند باعث آتروفی عضلانی و سارکوپنی شوند. عفونت کووید-۱۹، بستری طولانی‌مدت، سوءتغذیه پروتئینی و درمان با کورتیکواستروئیدها اغلب منجر به سارکوپنی زودرس در بیماران شدید می‌شود. علاوه بر این، بسیاری از افراد، به‌ویژه زنان، توده عضلانی اسکلتی پایینی دارند و مستعد سارکوپنی هستند. در نتیجه، بیماران مبتلا به دیابت طولانی‌مدت و به‌ویژه سالمندان و زنان پس از کووید-۱۹، نسبت به قبل از بیماری، ضعف بیشتری در عضلات اسکلتی پیدا می‌کنند. این وضعیت منجر به خستگی، محدودیت در راه رفتن و تأخیر بیشتر در روند بهبود می‌شود (۴۳، ۴۴).

بیش از ۲۸ روز، در ۴.۵٪ بیش از ۸ هفته و در ۲.۳٪ بیش از ۱۲ هفته باقی مانده است. به طور کلی، اگرچه درک ما از پساکووید در حال پیشرفت است، اما به پژوهش‌های بیشتری نیاز داریم. بیماران دیابتی برای پیشگیری از بروز یا تشدید سندرم پساکووید نیازمند کنترل دقیق قند خون و عوامل خطر هستند و داده‌های بیشتری برای روشن‌سازی اثرات دوسویه دیابت و سندرم پساکووید ضرورت دارد.

مدیریت این چالش نیازمند رویکردی جامع است: غربالگری منظم گلوکز ناشتا و HbA_{1c}، مداخله زودهنگام در سبک زندگی (رژیم غذایی سالم و فعالیت بدنی متناسب با وضعیت فرد)، و حمایت دارویی طبق دستورالعمل‌ها مانند متفورمین یا مهارکننده‌های SGLT₂ همچنین، یک مدل مراقبت چندرشته‌ای شامل متخصصان غدد، تغذیه، توان‌بخشی و مراقبت‌های اولیه ضروری است. آموزش بیماران درباره علائم هشداردهنده و اهمیت پایبندی به درمان، نقشی محوری در کاهش عوارض دارد.

توانبخشی این بیماران معمولاً روندی کند دارد و نیازمند همکاری چندرشته‌ای است. در بیماران دیابتی، اصول پایه‌ای مدیریت باید رعایت شود. کنترل دقیق قند خون و مدیریت بیماری‌های همراه در فاز حاد کووید-۱۹ می‌تواند خطر بروز سندرم پساکووید را کاهش دهد. مصرف کورتیکواستروئیدها باید تنها در صورت ضرورت و با کوتاه‌ترین مدت تجویز شود و قند خون به طور دقیق پایش گردد. درمان سریع عفونت، تغذیه مناسب با تأکید بر افزایش دریافت پروتئین و اصلاح کمبود ویتامین‌ها و ریزمغذی‌ها اهمیت دارد. برحسب علائم، مشاوره روانشناختی باید در برنامه مدیریت گنجانده شود. فیزیوتراپی و ورزش باید پس از یک دوره استراحت کافی آغاز شوند اما تأخیر طولانی در شروع آن‌ها توصیه نمی‌شود. ورزش می‌تواند اثرات چندوجهی داشته باشد: بهبود سارکوپنی، سلامت روان، کارایی ریوی، ایمنی، کنترل قند خون و فشار خون. بهترین راه، برنامه تمرینی فردمحور و تحت‌نظر شامل تمرینات هوازی، مقاومتی و فیزیوتراپی قفسه سینه است. خوشبختانه علائم سندرم پساکووید در میزان قابل توجهی از بیماران با گذر زمان بهبود می‌یابد. مطالعه‌ای اپیدمیولوژیک مبتنی بر اپ (COVID Symptom Study) نشان داد تداوم علائم در ۱۳٪ بیماران

۱. Kazakou P, Paschou SA, Psaltopoulou T, Gavriatopoulou M, Korompoki E, Stefanaki K, et al. Early and late endocrine complications of COVID-19. *Endocrine connections*. 2021;10(9):R229-R39.
۲. Garg MK, Gopalakrishnan M, Yadav P, Misra S. Endocrine involvement in COVID-19: mechanisms, clinical features, and implications for care. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2020;24(5):381-6.
۳. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *Journal of endocrinological investigation*. 2020;43(7):1027-31.
۴. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes:

- understanding the reasons for worse outcomes. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020;8(9):782-92.
۵. Clarke SA, Abbara A, Dhillo WS. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review. *Endocrinology*. 2022;163(1):bqab203.
 ۶. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2022;10(5):311-21.
 ۷. Yonekawa A, Shimono N. Clinical significance of COVID-19 and diabetes: in the pandemic situation of SARS-CoV-2 variants including Omicron (B. 1.1. 529). *Biology*. 2022;11(3):400.

- .¹ Rangu R, Wander PL, Zraika S. Does diabetes risk after SARS-CoV-2 infection depend on the viral variant? *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022;191:110054.
- .² Kwan AC, Ebinger JE, Botting P, Navarrette J, Claggett B, Cheng S. Association of COVID-19 vaccination with risk for incident diabetes after COVID-19 infection. *JAMA Network Open*. 2023;6(2):e2255965-e.
- .³ Geravandi S, Mahmoudi-Aznavah A, Azizi Z, Maedler K, Ardestani A. SARS-CoV-2 and pancreas: a potential pathological interaction? *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2021;32(11):842-5.
- .⁴ Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nature metabolism*. 2021;3(2):149-65.
- .⁵ Mine K, Nagafuchi S, Mori H, Takahashi H, Anzai K. SARS-CoV-2 infection and pancreatic β cell failure. *Biology*. 2021;11(1):22.
- .⁶ Stathi D, Triantafyllidis KK, Zafeiri M, Karalliedde J, Kechagias KS. COVID-19 induced type 1 diabetes: A systematic review of case reports and series. *Journal of International Medical Research*. 2023;51(11):03000605231210403.
- .⁷ Rajsufus BF, Mohana-Borges R, Allonso D. Diabetogenic viruses: linking viruses to diabetes mellitus. *Heliyon*. 2023;9:(ϵ)
- .⁸ Alves Abrantes JJP, Veríssimo de Azevedo JC, Fernandes FL, Duarte Almeida V, Custódio De Oliveira LA, Ferreira de Oliveira MT, et al. Viruses as a potential environmental trigger of type 1 diabetes mellitus. *Biomedical Reports*. 2024;20(5):81.
- .⁹ Grubišić B, Švitek L, Ormanac K, Sabo D, Mihaljević I, Bilić-Čurčić I, et al. Molecular mechanisms responsible for diabetogenic effects of COVID-19 infection—induction of autoimmune dysregulation and metabolic disturbances. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(14):11576.
- .¹⁰ Mazumder A, Roy N. Cytokine storm in COVID-19 in diabetic patients: a review. *Bangladesh Journal of Infectious Diseases*. 2020:S46-S9.
- .¹¹ Ben Nasr M, D'Addio F, Montefusco L, Uselli V, Loretelli C, Rossi A, et al. Indirect and direct effects of SARS-CoV-2 on human pancreatic islets. *Diabetes*. 2022;71(7):1579-90.
- .¹² Wu C-T, Lidsky PV, Xiao Y, Lee IT, Cheng R, Nakayama T, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell metabolism*. 2021;33(8):1565-76. e5.
- .¹³ Liu G, Zhang S, Hu H, Liu T, Huang J. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in the prognosis of type 2 diabetics with COVID-19. *Scottish Medical Journal*. 2020;65(4):154-60.
- .¹⁴ Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in immunology*. 2020;11:544639.
- .¹⁵ Tong ZWM, Grant E, Gras S, Wu M, Smith C, Barrett HL, et al. The role of T-cell immunity in COVID-19 severity amongst people living with type II diabetes. *The FEBS Journal*. 2021;288(17):5042-54.
- .¹⁶ Yeoh YK, Zuo T, Lui GC-Y, Zhang F, Liu Q, Li AY, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698-706.
- .¹⁷ Merrell AJ, Stanger BZ. Adult cell plasticity in vivo: de-differentiation and transdifferentiation are back in style. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2016;17(7):413-25.
- .¹⁸ Rim JS, Lewis P, Dave A, Rim J, Szuszka K, Acosta C, et al. Direct Conversion of Human Preadipocytes into Hematopoietic, Neuronal, and Pancreatic α Cells by Oct4 and Klf4 Overexpression. *BioResearch Open Access*. 2015;4(1):389-97.
- .¹⁹ Spijker HS, Ravelli RB, Mommaas-Kienhuis AM, van Apeldoorn AA, Engelse MA, Zaldumbide A, et al. Conversion of mature human β -cells into glucagon-producing α -cells. *Diabetes*. 2013;62(7):2471-80.
- .²⁰ Mathiyalagan P, Keating ST, Al-Hasani K, El-Osta A. Epigenetic-mediated reprogramming of pancreatic endocrine cells. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2015;22(16):1483-95.
- .²¹ Melkman-Zehavi T, Oren R, Kredo-Russo S, Shapira T, Mandelbaum AD, Rivkin N, et al. miRNAs control insulin content in pancreatic β -cells via downregulation of transcriptional repressors. *The EMBO journal*. 2011;30(5):835-45.
- .²² He X, Liu C, Peng J, Li Z, Li F, Wang J, et al. COVID-19 induces new-onset insulin resistance and lipid metabolic dysregulation via regulation of secreted metabolic factors. *Signal transduction and targeted therapy*. 2021;6(1):427.
- .²³ Wang F, Liao Y, Li X, Ren C, Cheng C, Ren Y. Increased circulating myostatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. 2012;32(4):534-9.
- .²⁴ Barbalho SM, Minniti G, Miola VFB, Haber JFdS, Bueno PCdS, de Argollo Haber LS, et al. Organokines in COVID-19: a systematic review. *Cells*. 2023;12(10):1349.
- .²⁵ Kenossh HA, Awad MM. Comparative Study of Apelin and Glucose Levels in COVID-19 Patients. *International journal of health sciences*. 2022;6(S6):6428-38.
- .²⁶ Alomar F. Methylglyoxal in COVID-19-induced hyperglycemia and new-onset diabetes. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2022;26:(γ)
- .²⁷ Deng F, Gao D, Ma X, Guo Y, Wang R, Jiang W, et al. Corticosteroids in diabetes patients infected with COVID-19. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*. 2021;190(1):29-31.
- .²⁸ Fettes KB, Judge SP, Daar ES, Hatlen TJ. Burden of hyperglycemia in patients receiving corticosteroids for severe COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2022;6(5):484-7.
- .²⁹ Rayman G, Lumb A, Kennon B, Cottrell C, Nagi D, Page E, et al. Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabetic Medicine*. 2020;38(1):e14378.
- .³⁰ Basra R, Whyte M, Karalliedde J, Vas P. What is the impact of microvascular complications of diabetes on severe COVID-19? *Microvascular research*. 2022;140:104310.
- .³¹ Corcillo A, Whyte MB, Vas P, Karalliedde J. Microvascular disease in diabetes and severe COVID-19 outcomes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(4):200-1.
- .³² Chandy A, Pawar B, John M, Isaac R. Association between diabetic nephropathy and other diabetic microvascular and macrovascular complications. *Saudi Journal of kidney diseases and transplantation*. 2008;19(6):924-8.
- .³³ Futrakul N, Futrakul P. Renal microvascular disease predicts renal function in diabetes. *Renal failure*. 2012;34(1):126-9.
- .³⁴ Espinosa-Gonzalez AB, Master H, Gall N, Halpin S, Rogers N, Greenhalgh T. Orthostatic tachycardia after COVID-19. *Bmj*. 2023;380.
- .³⁵ Bistrovic P, Besic D, Cikara T, Antolkovic L, Bakovic J, Radic M, et al. Relative bradycardia and tachycardia and their associations with adverse outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2023;24(8):238.
- .³⁶ Kirwan R, McCullough D, Butler T, Perez de Heredia F, Davies IG, Stewart C. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *Geroscience*. 2020;42(6):1547-78.
- .³⁷ Lien ASY, Hwang JS, Jiang YD. Diabetes related fatigue sarcopenia, frailty. *Journal of Diabetes Investigation*. 2017;9(1):3.