

COVID indukálta 1-es típusú cukorbetegség korai szövődmények halmozott előfordulásával, avagy post-COVID szindróma többszervi autoimmun és gyulladásos szövődményekkel

Czégeni Anna,¹ Tóth Anna,¹ Schandl László,¹ Majláty Bence Kristóf,² Kis János Tibor,¹ Winkler Gábor¹

¹ Észak-közép-budai Szent János Centrumkórház, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

² Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, VI. évf., Budapest

Kulcsszavak

- 1-es típusú diabétesz
- COVID
- diabéteszes szövődmények
- patogenezis

Összefoglalás

Súlyos vírusinfekció idején manifesztálódó cukorbetegség viszonylag gyakori szövődmény. Több közlés ismert COVID indukálta 1-es típusú cukorbetegség megjelenéséről is, de a jelenség magyarázata nem ismert, és a rutinszerű szűrés hiánya miatt gyakorisága sem megítélhető. Az alábbiakban egy esetünket mutatjuk be, amelyben a COVID-infekció során megjelent és akut anyagcsere-kisiklással járó fulmináns diabétesz tipizálása kapcsán kimutatott autoantitest vetette fel infektív eredetű 1-es típusú cukorbetegség lehetőségét. Diabéteszes szövődmények kialakulása elsősorban hosszú betegség tartam és rossz anyagcserekontroll esetén várható. Esetünkben az anyagcsere-állapot gyors javulása ellenére észlelt szövődmények

korai kialakulása és halmozott előfordulása szintén megerősíti a vírusasszociált gyulladásos folyamatok szerepét a patogenezisben.

Key words

- COVID
- diabetic complications
- pathogenesis
- type 1 diabetes

COVID-induced type 1 diabetes with cumulative occurrence of early complications, or post-COVID syndrome with multi-organ autoimmune and inflammatory complications

Diabetes manifested during a severe viral infection is a relatively common complication. There are also several reports about the appearance of type 1 diabetes induced by COVID, but the pathogenetic association is not known and due to the lack of routine screening, its frequency cannot be assessed. Below, we present a case of ours, in which an autoantibody detected in connection with the typing of fulminant diabetes that appeared during a COVID infection and was associated with acute metabolic derailment raised the possibility of type 1 diabetes of infectious origin. The development of diabetic complications can be expected primarily in case of long disease duration and poor metabolic control. In our case, despite the rapid improvement of the metabolic state, the early development and cumulative occurrence of complications also confirms the role of virus-associated inflammatory processes in the pathogenesis.

Súlyos vírusinfekció idején manifesztálódó cukorbetegség viszonylag gyakori szövődmény. Több közlés ismert koronavírus-betegség (COVID) indukálta 1-es típusú cukorbetegség megjelenéséről is, de a jelenség magyarázata nem ismert, és a rutinszerű szűrés hiánya miatt gyakorisága sem megítélhető.¹

Az alábbiakban egy esetünket mutatjuk be, akinél COVID-fertőzést követően észleltük ketoacidózissal kísért, addig nem ismert diabétesz kialakulását.

ESETBEMUTATÁS

Az 56 éves nőbetegünk anamnézisében érdemi betegség nem szerepelt. Testtömegindexe osztályunkra történő felvételekor $20,6 \text{ kg/m}^2$ volt. COVID-asszociált bronchopneumonia kapcsán észlelt állapotromlás és novum diabéteszes ketoacidózis miatt intenzív osztályos felvételt igényelt. Légúti eltéréseire tüneti és antivirális kezelést kapott, légzéstartogatásra nem szorult. A hiperglikémia és a ketoacidózis rendezésére inzulinkezelésben

részesült. Az infekció gyógyulása és a szénhidrát-anyagcsere stabilizálása után kezelését belgyógyászati osztályunkon folytattuk. Humán inzulin napszakos adása mellett vércukorértékei céltartományban stabilizálódtak. Napi inzulinigénye 36 E ($10\text{-}8\text{-}8 \text{ E}$ Actrapid HMge, 10 E Insulatard HMge inzulin), átvételekor mért HbA_{1c} -értéke $14,2\%$ ($132,8 \text{ mmol/mol}$) volt. Szemészeti vizsgálata maculaödémát véleményezett, ambuláns kontrollra előjegyzést kapott. Emisszióját követően gondozását diabetológiai szakrendelésünkön folytattuk.

Az 1 hónap múlva sorra került kontroll adatai alapján napi inzulinigénye 30 E -re csökkent ($8\text{-}6\text{-}8 \text{ E}$ Actrapid HMge, 8 E Insulatard HMge), vércukorértékei céltartományban voltak, testsúlyát stabilan tartotta 57 kilogrammon ($\text{BMI } 20,6 \text{ kg/m}^2$). Szemészeti ellenőrzése során a diabéteszes retinopátia progresszióját észlelték, emiatt ismételt VEGF-kezelés vált szükségessé. Tekintettel a negatív diabéteszes anamnézisre és a diabetogén kockázati tényezők hiányára, 1-es típusú cukorbetegség lehetősége merült fel. A szerológiai vizsgálat a cinktranszporter 8 eleni (Zn-T8) antitest pozitivitását igazolta.

A harmadik havi kontroll idejére inzulinigénye tovább csökkent, napi összesen 26 E (6-6-6 E Actrapid HMge, 8 E Insulatard HMge) inzulin anyagcsere-egyensúlyt biztosított (HbA_{1c}: 6,5%, 47,5 mmol/mol). Kezelését analóg inzulin (degludek [Tresiba] 12 E + aszpart inzulin [Novo-Rapid] étkezések előtt 3-3-3 E) napszakos adására váltottuk. Ambuláns megjelenése előtt néhány héttel típusos neuropátiás panaszai – nyugalmi lábfájdalom és zsibbadás, valamint a talpak érzéketlensége miatt kialakult járásbizonytalanság – kezdődtek, a neuropátiavizsgálat során a kalibrált hangvilla teszt, a hőérzet-, valamint a Neurometerrel igazolt áramérzet-küszöb-csökkenés a panaszokat alátámasztotta, megerősítette perifériás idegrost-károsodás kialakulását (1. és 2. táblázat), így tioktánsav szedését javasoltuk. Szemészetit javaslatnak megfelelően ismételt VEGF-kezelésben részesült.

A 6. havi viziten betegünk arról számolt be, hogy a nyugalmi lábfájdalma megszűnt, de egyéb neuropátiás tünetei perzisztáltak. Új panaszként jelentkezett szédülékenység, valamint felálláskor jelentkező kollaptiform rosszulletek és ájulásérzet megjelenése, ami miatt kíséret nélkül nem mert közlekedni, továbbá éjjeliedény használatára kényszerült. A Schellong-teszt igazolta az ortosztatikus hipotóniát, amely hátterében autonóm kardiális neuropátia mellett hipoaldoszteronizmus lehetősége is felmerült.^{2,3} A plazma ennek tisztázására meghatározott renin- és aldoszteronszintje egyaránt alacsony tartományban volt. Poszturális teszt során jelentős vérnyomáscsökkenés ellenére sem a renin-, sem az aldoszteronszint nem emelkedett megfelelő mértékben, ami megerősítette hiporeninémias hipoaldoszteronizmus gyanúját. Kezelésére 2×½ tbl Fludrokortison 0,1 mg szedését javasoltuk. A poszturális teszt során mért értékeket a 3. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat. A 3. havi kontroll során Neurometerrel végzett szenzoros neuropátiavizsgálat során észlelt eltérések

Nervus medianus			Frekvencia	Nervus peroneus		
Bal	Normál érték	Jobb		Bal	Normál érték	Jobb
235	120–298	287	2000Hz	846	187–516	792
85	22–180	119	250 Hz	307	44–190	264
39	16–100	84	5 Hz	269	18–170	154

A kóros értékek félkövér szedéssel jelölve.

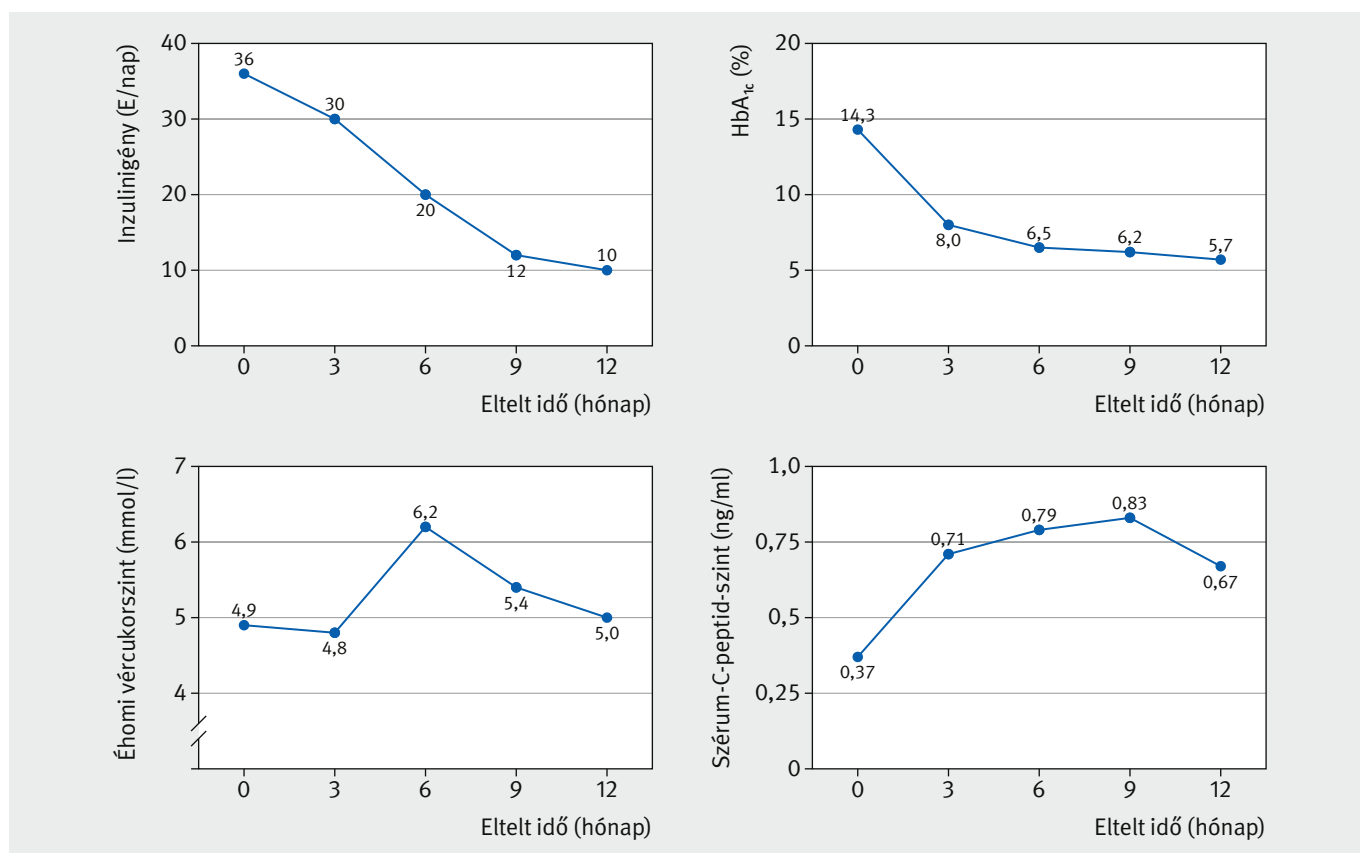
2. táblázat. A 3. havi kontroll során kalibrált hangvillával végzett szenzoros neuropátiavizsgálat során észlelt eltérések

Jobb radius										Bal radius									
1		2	3	4	5	6	7	X	8	1		2	3	4	5	6	7	X	8
Jobb hallux										Bal Hallux									
1	X	2	3	4	5	6	7	8		1	X	2	3	4	5	6	7	8	

A kóros értékek félkövér szedéssel jelölve.

3. táblázat. A poszturális teszt során a vérnyomás jelentős csökkenése ellenére a plazma renin- és aldoszteronszintje egyaránt az alsó, szürke zónában marad

	Vérnyomás (Hgmm)	Plazma renin (nIU/ml)	Plazma aldoszteron (pg/ml)
Fekve	135/75	3,0 (2,8–39,9)	25,0 (11–236)
Állva	70/45	6,2 (4,4–46)	50 (22,1–353)



1. ábra. Betegünk főbb vizsgálati paramétereinek változása észlelése első évében

MEGBESZÉLÉS

A szénhidrát-anyagcsere kisiklása akut megbetegedés kapcsán 2-es típusú cukorbetegéknél nem szokatlan jelenség.¹ Betegünknel azonban a cukorbetegség de novo alakult ki akut vírusinfekciót követően, és az 1-es típusú diabéteszre (T1DM) jellemző antitest pozitivitása az anyagcserezavar autoimmun eredetére utalt. Ugyanakkor, a gyors remissziós hajlam és a részlegesen megtartott béta-funkció inkább 2-es típusú diabétesz (T2DM) fennállását sugallta annak ellenére, hogy az utóbbira típusos klinikai és anamnesztikus jellemzők nem álltak fenn. A diabétesz kialakulásában felmerült a lezajlott vírusinfekció szerepe, bár irodalmi adatok szerint a vírusos megbetegedés és a cukorbetegség megjelenése közötti ok-okozati összefüggés egyértelműen nem igazolható és annak lehetséges mechanizmusa sem tisztázott.¹

Az irodalomban több esettanulmány számol be COVID indukálta T1DM megjelenéséről, illetve a COVID-infekciónak az addig klinikailag „néma” 1-es típusú diabétesz megjelenésében lehetséges triggerként betöltött szerepéről.¹ Egyes adatok alapján az eddigi kísérleti bizonyítékok arra utalnak, hogy a humán béta-sejtek SARS-CoV-2-receptorokat expresszálnak, ezért a SARS-CoV-2 képes megfertőzni azokat.⁸ A vírus szaporodása a béta-sejtekben szerkezeti és funkcionális változásokat eredményezhet. E változások következménye lehet az inzulint kiválasztó szemcsék számának csökkenése, a proinzulin (vagy inzulin) szekréciójának csökkenése, valamint a béta-sejtek transzdifferentiálódása vagy dedifferentiálódása. A SARS-CoV-2-fertőzés által kiváltott gyulladásos környezet (például gyulladást elősegítő citokinek) a béta-sejtek károsodásához vagy apoptózisához, illetve a bystander T-sejtek aktiválásához vezethet. A SARS-CoV-2-fertőzést követő T1DM patogenezisében szerepet játszhat még a vírusperzisztencia, a molekuláris mimikri és az endogén humán retrovírusok aktiválása.⁸

A megjelent diabétesz tipizálásában az autoantitestek – például az ICA (szigetsejt elleni antitest), az IAA (inzulin elleni autoantitest),⁹ a GAD65 (glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest),¹⁰ az IA-2Ab (tirozin-foszfátáz elleni antitest)¹¹ és a Zn-T8¹² – kimutatása jelenti a legjelentősebb támpontot. Egy munkacsoport vizsgálatai alapján a Zn-T8 megjelenése az 1-es és a 2-es típusú diabétesz elkülönítésére is alkalmas lehet.¹³ A béta-sejt-funkció károsodásának mértékét elsősorban a C-peptid-termelés stimulálhatósága tükrözi. Az inzulintermelő képesség változásának felmérésére elengedhetetlen az objektív és reprodukálható, standardizált körülmények között végzett módszerek alkalmazása.^{4,5} Adott betegnél a C-peptid stimulálhatóságának vizsgálata azonos módszerrel jól összehasonlítható eredményeket adhat, a változás időben pontosan nyomon követhető, ezáltal a folyamat aktivitása, a progresszió vagy a regresszió egyaránt megítélhető.

Az általunk alkalmazott repaglinidel történő C-peptid-stimuláció nem tartozik a „standard” eljárások közé, bár alkalmazását illetően ismertek nemzetközi közlemények is. Célunk nem a reziduális inzulinszokréciónak kapacitás tudományos igényű felmérése volt, hanem annak biztonságos ellenőrzése, hogy betegünk béta-sejt-működése még legalább részlegesen megtartott-e.⁶

A diabéteszes szövődmények megjelenése jellemzően többéves betegségtartam és rossz anyagcserekontroll esetén várható. A jelen esetben azonban a szénhidrát-anyagcsere gyors rendeződése és a cukorbetegség parciális remissziójára utaló csökkenő inzulinigény ellenére szinte egy időben több szövődmény (diabéteszes retinopátia, nefropátia, hiporeninémiás hipoaldoszteronizmus) kialakulását észleltük. A szövődmények sem a tünetek, sem a morfológiai eltérések tekintetében nem különböztek a diabétesz kapcsán általában észlelt szövődményektől. A szövődmények korai megjelenése, gyors progressziója és halmozott előfordulása azonban felvetette, hogy azok nem csupán a diabétesz következtében alakultak ki, hanem terükből vírus indukálta gyulladásos és/vagy autoimmun szervkárosodások lehetősége is felmerült.

COVID-asszociált retinopátia a diabétesz fennállásától függetlenül, a diabéteszes retinopátiával azonos

megjelenést mutathat.^{14,15} A mikrovaskuláris eltérések (mikrovérzések, vattatépésszerű foltok, kanyargós erek) nem különböztethetők meg a diabéteszes eredetű érhártya-károsodástól.

COVID-asszociált neuropátia esetén a diabéteszes perifériás szenzoros neuropátiával azonos tünetek és eltérések alakulhatnak ki. Hátterében genetikai és immunológiai tényezők szerepe merül fel. Hozzájárulhat még a hipoxia vagy más metabolikus kórállapot, rossz tápláltság, vitaminok (A-, C-, D-, E-, B6-, B₁₂-vitamin, folsav) és nyomelemek (vas, magnézium, cink, szelén, réz, omega-3 zsírsav) immunmoduláns hatásának változása is.¹⁶ Kezelése megegyezik az egyéb eredetű neuropátia kezelésével.

A hiporeninémiás hipoaldoszteronizmus típusosan krónikus nefropátia, az esetek kb. 50%-ában diabéteszes nefropátia talaján, a juxtaglomeruláris apparatus másodlagos károsodása következtében alakulhat ki.¹ Betegünkön azonban a vesefunkció károsodása nem jött létre, ami infektív eredetre utalt, s kialakulásában szintén immunmediált gyulladásos folyamatok szerepe volt valószínűsíthető.¹⁷ COVID-infekció kapcsán kialakult hiporeninémiás hipoaldoszteronizmus lehetőségére több szakirodalmi esettanulmány hívja fel a figyelmet.¹ Egyes közlemények a COVID-asszociált ortosztázis hátterében autonóm kardiális autonóm neuropátia, hipovolémia, a renin-aldoszteron rendszer diszfunkciója és autoimmunitás lehetőségét vetették fel.^{3,18,19} Az idézett tanulmányokban vizsgált betegeknél autoantitestek jelenléte is igazolható volt adrenerg-, acetilkolin- és angiotenzin-II-receptorok ellen. A közlemények tanúsága szerint a SARS-CoV-2 több szervrendszerhez férhet hozzá az angiotenzinkonvertáló enzim-2-receptoron keresztül és vírusos eredetű gyulladásos vagy más immunmediált folyamatok révén az autonóm idegrendszer károsodásához és a RAAS rendszer szabályozási zavarához vezethetnek. A kivizsgálásban nem szerepelt a RAAS tengely felmérése, de a kezelési lehetőségek között eredményesnek bizonyult a mineralokortikoid alkalmazása.

A korai és halmozottan megjelenő diabéteszes szövődmények azt sugallják, hogy a kialakulásukhoz metabolikus tényezők mellett vírusos eredetű gyulladásos folyamatok is hozzájárulhattak.

KÖVETKEZTETÉS

Súlyos vírusinfekció autoimmun folyamatokat indukálhat, és ez több szervrendszert érinthet. Esetünkben a kialakult diabétesz szövődményei vírusasszociált gyulladásos, toxikus tényezők és immunmediált folyamatok következtében

korai megjelenést és gyors progressziót mutathatnak jó anyagcserekontroll ellenére. A vírusasszociált diabétesz szövődményei az életminőség tartós romlásához vezethetnek, ezért a korai szűrés és gondos követés indokolt. Ortosztatikus hipotónia esetén szükséges a hipoadosztéronizmus lehetőségének mérlegelése és kizárása célzott vizsgálattal.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

COVID: koronavírus-betegség (coronavirus disease); **GLP-1:** glukagonszerű peptid receptor-1 (glucagon-like peptide receptor-1); **RAAS:** renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system); **SARS-CoV-2:** súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2); **T1DM:** 1-es típusú cukorbetegség (type 1 diabetes mellitus); **VEGF:** vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (vascular endothelial growth factor); **Zn-T8:** cink-transzporter-8 elleni antitest (anti zinc transporter-8 antibody)

IRODALOMJEGYZÉK

- Wang Y, Guo H, Wang G, et al.: COVID-19 as a trigger for type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108(9): 2176-2183. doi:10.1210/clinem/dgad165
- Pertseva N, Chursinova T, Gryshniakova A: Hyporeninemic hypoadosteronism as a manifestation of autonomic neuropathy in a patient with type 2 diabetes mellitus against the background of coronavirus disease. *A clinical case. Intern J Endocrinol (Ukraine)* 2023; 19(2): 149-153. doi:10.22141/2224-0721.19.2.2023.1261
- Shouman K, Vanichkachorn G, Cheshire WP, et al.: Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res* 2021; 31(3): 385-394. doi:10.1007/s10286-021-00803-8
- Maddaloni E, Bolli GB, Frier BM et al.: C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(10): 1912-1926. doi:10.1111/dom.14785
- Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC: A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes Ther* 2017; 8(3): 475-487. doi:10.1007/s13300-017-0265-4
- Juhl, CB, Pørksen N, Hollingdal M, et al.: Repaglinide acutely amplifies pulsatile insulin secretion by augmentation of burst mass with no effect on burst frequency. *Diabetes Care* 2000; 23(5): 675-681. doi:10.2337/diacare.23.5.675
- Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H, et al.: Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998; 47(3): 345-351. doi:10.2337/diabetes.47.3.345
- Debuysschere C, Nekoua MP, Alidjinou EK, et al.: The relationship between SARS-CoV-2 infection and type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2024; 20(10): 588-599. doi:10.1038/s41574-024-01004-9
- Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, et al.: Insulin antibodies in insulin-dependent diabetes before insulin treatment. *Science* 1983; 222(4630): 1337-1339. doi:10.1038/s41574-024-01004-9
- Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, et al.: Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 1990; 347(6289): 151-156. doi:10.1038/347151a0
- Rabin DU, Pleasic SM, Shapiro JA, et al.: Islet cell antigen 512 is a diabetes-specific islet autoantigen related to protein tyrosine phosphatases. *J Immunol* 1994; 152(6): 3183-3188. doi:10.4049/jimmunol.152.6.3183
- Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al.: The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(43): 17040-17045. doi:10.1073/pnas.0705894104
- Huang G, Xiang Y, Pan L, et al.: Zinc transporter 8 autoantibody (ZnT8A) could help differentiate latent autoimmune diabetes in adults (LADA) from phenotypic type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29(5): 363-368. doi:10.1002/dmrr.2396
- Shinbashi M, Saadeh-Jackson S, Kim LA, et al.: Retinal manifestations of Covid-19. *EyeWiki [Internet]. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, CA, USA, 2022. 03. 15. Frissitve: 2025. 01. 16. (megtekintve: 2025. 04. 28.) https://eyewiki.org/Retinal_Manifestations_of_COVID-19*
- Sen, S, Kannan NB, Kumar J, et al.: Retinal manifestations in patients with SARS-CoV-2 infection and pathogenetic implications: a systematic review. *Int Ophthalmol* 2022; 42(1): 323-336. doi:10.1007/s10792-021-01996-7
- Córdova-Martínez A, Caballero-García A, Pérez-Valdecantos D, et al.: Peripheral neuropathies derived from COVID-19: new perspectives for treatment. *Biomedicine* 2022; 10(5): 1051. doi:10.3390/biomedicine10051051
- Vantighem MC, Douillard C, Balavoine AS: Hypotensions d'origine endocrinienne [Hypotension from endocrine origin]. *Presse Med* 2012; 41(11): 1137-1150. Francia. doi:10.1016/j.lpm.2012.03.023
- Mallick D, Goyal L, Chourasia P, et al.: COVID-19 induced postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): a review. *Cureus* 2023; 15(3): e36955. doi:10.7759/cureus.36955
- Narasimhan B, Calambur A, Moras E, et al.: Postural orthostatic tachycardia syndrome in COVID-19: a contemporary review of mechanisms, clinical course and management. *Vasc Health Risk Manag* 2023; 19: 303-316. doi:10.2147/VHRM.S380270