

# Covid-19 a choroby endokrinného systému

Alena Szökeová, Jarmila Vojtková, Matúš Igaz

Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

*Podľa aktuálnych informácií, infekcia Covid-19 u detí s kompenzovaným chronickým ochorením endokrinného systému prebieha porovnateľne ako u ich rovesníkov. Deti s nedostatočne kompenzovaným diabetom mellitom môžu mať poruchy imunitného systému a následné zvýšené riziko infekcie. Podľa odporúčaní medzinárodných odborných spoločností je manažment infekcie Covid-19 u pacienta s diabetom mellitom a s adrenálnou insuficienciou v zásade rovnaký ako pri iných akútnych ochoreniach. Aj keď v súčasnosti chýbajú informácie o súvisi medzi Covid-19 a následnými endokrinnými poruchami u detí, niektoré aspekty možno predpokladať podľa priebehu epidémie SARS v roku 2003. U dospelých pacientov s touto infekciou boli pozorované niektoré endokrinopatie (centrálny hypokortizmus, tyreopatie, zmeny koncentrácií pohlavných hormónov, hyperglykémia), z ktorých väčšina bola prechodného charakteru.*  
**Kľúčové slová:** Covid-19, diabetes mellitus, endokrinné poruchy

## COVID-19 and disorders of endocrine system

*According to actual information, COVID-19 infection in children with compensated chronic disease of endocrine system has similar course compared to their peers. Children with poor compensated diabetes mellitus may have disorders of immune system and increased risk of infection. According to recommendations of international scientific societies, management of COVID-19 infection in a patient with diabetes mellitus and with adrenal insufficiency is comparable to other acute diseases. Currently, there is lack of information about an association between COVID-19 and consequent endocrine disorders in children; however, some aspects may be assumed according to epidemic of SARS in 2003. In adults with this infection, some endocrinopathies (central hypocorticism, thyreopathies, changes in concentration of sexual hormones, hyperglycemia) were observed and majority of them were temporary.*

**Keywords:** COVID-19, diabetes mellitus, endocrine disorders

Pediatrics (Bratisl.) 2020; 15 (2): 98-100

## Covid-19 a diabetes mellitus

Ochorenie Covid-19 spôsobené novým koronavírusom SARS-CoV-2 dosiahlo v priebehu niekoľkých týždňov pandemické rozmery. Zvýšené riziko nakazenia a závažnejšieho priebehu infekcie majú starší ľudia a jedinci s preexistujúcimi ochoreniami (napr. s poruchami imunity, chorobami srdca, obličiek, s diabetom mellitom a i.). Vzhľadom na krátke trvanie pandémie Covid-19 sú údaje o charaktere infekcie u detí obmedzené, avšak podľa predbežných správ deti s dostatočne kompenzovaným **diabetom mellitom (DM)** nemajú odlišný priebeh ochorenia Covid-19 v porovnaní so svojimi rovesníkmi bez diabetu. Navyše, deti majú vo všeobecnosti miernejší priebeh choroby v porovnaní s dospelými. Na druhej strane však **nedostatočne kompenzovaný DM** býva asociovaný s poruchou imunitného systému, čo môže prispievať k zvýšenému riziku Covid-19. Podľa Medzinárodnej spoločnosti pre detský a adolescentný diabetes (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD*) sú odporúčania manažmentu Covid-19 u pacienta s diabetom mellitom v zásade rovnaké ako pri iných akútnych ochoreniach (**tabuľka 1**)<sup>(3,5)</sup>. Podľa správy ISPAD pediatrickí endokrinológovia v Číne ani v Taliansku do 24. 3. 2020 nezaznamenali prípady Covid-19 u detí s diabetom, ktoré by vyžadovali hospitalizáciu<sup>(4)</sup>. Zdôrazňuje sa však nevyhnutnosť štandardnej starostlivosti o pacienta s diabetom, ktorá minimalizuje nutnosť hospitalizácie a súčasne je pozorovaná častejšia komunikácia na diaľku medzi lekárom a pacientom, ktorá prispieva k zníženiu rizika infekcie.

## Covid-19 a poruchy výživy

Publikované štúdie o priebehu infekcie Covid-19 u pacientov s **obezitou** chýbajú. Ako uvádza dokument Európskej endokrinologickej spoločnosti (ESE), podľa aktuálnych klinických skúseností v niektorých nemocniciach v Španielsku majú mladí ľudia so závažnou obezitou zvýšené riziko deštruktívnej alveolitídy s respiračným zlyhaním a zvýšené riziko úmrtia<sup>(1)</sup>. Možným vysvetlením je asociácia obezity so syndrómom spánkového apnoe, s dysfunkciou surfaktantu a s ventiláčnou poruchou.

Na druhej strane, aj pacienti s **malnutríciou** majú zvýšené riziko infekcie Covid-19. Samotný priebeh infekcie je spojený so zvýšenou nutričnou potrebou (následkom závažného zápalového stavu) a k negatívnej energetickej bilancii prispieva aj hyporexia. Jedným z aspektov adekvátneho manažmentu Covid-19 je preto aj zabezpečenie výživy enterálnym alebo parenterálnym spôsobom<sup>(1)</sup>.

## Covid-19 a adrenálna insuficiencia

Dieťa s **adrenálnou insuficienciou** (napr. kongenitálna adrenálna hyperplázia, Addisonova choroba, panhypopituitarizmus, stav po dlhodobej liečbe kortikoidmi) má všeobecne mierne zvýšené riziko infekčných ochorení (**obrázok 1**)<sup>(8)</sup>. O možnom zvýšenom riziku Covid-19 však u týchto pacientov zatiaľ nie sú žiadne informácie. Jedincom s adrenálnou insuficienciou je odporúčané, podobne ako pri iných akútnych ochoreniach, zvýšiť dávku hydrokortizónu (minimálne dvojnásobne, v prípade horúčky trojnásobne)<sup>(1,2)</sup>. Ak nie je možné zabezpečiť

Tabuľka 1. Odporúčenie manažmentu pre pacienta s diabetom mellitom a Covid-19 podľa ISPAD<sup>(3,5)</sup>

<b>Ako postupovať, ak pacient s DM má symptómy Covid-19?</b>	Ak sa pacient cíti chorý, má zostať doma. Ak má pacient horúčku, kašeľ a/alebo ťažkosti s dýchaním, má telefonicky kontaktovať lekára podľa aktuálnych lokálnych epidemiologických odporúčaní.
<b>Ako manažovať diabetes počas ochorenia?</b>	Častejšie monitoruj glukózu a ketolátky (v krvi alebo v moči). Cieľová glykémia je 4 – 10 mmol/l a cieľová ketonémia počas choroby je menej ako 0,6 mmol/l. NIKDY NEZASTAVUJ INZULÍN. V prípade horúčky je zvyčajne potrebné dávku inzulínu zvýšiť. Monitoruj a udržiavaj adekvátnu hydratáciu a minerálovú rovnováhu. Lieč akútne ochorenie a symptómy (horúčku).
<b>Kedy je nutná urgentná lekárska starostlivosť?</b>	Keď pretrváva horúčka, vracanie a/alebo strata hmotnosti (predpoklad zhoršenia dehydratácie a prekrvenia). Keď pretrváva acetónový zápach, zvýšené ketolátky v krvi > 1,5 mmol/l a pretrvávajú ketolátky v moči napriek zvýšenej dávke inzulínu a zvýšenej hydratácii. Keď je pacient vyčerpaný, zmätený, hyperventiluje (Kussmaulovo dýchanie) alebo má výrazné bolesti brucha.

perorálny príjem, je nutná hospitalizácia s parenterálnym podaním hydrokortizónu.

Predpokladá sa, že infekcia Covid-19 u detí s inými endokrinnými chorobami má porovnateľný priebeh ako u ich zdravých rovesníkov a liečba chronického endokrinného ochorenia je rovnaká ako pri inej akútnej infekcii<sup>(2)</sup>.

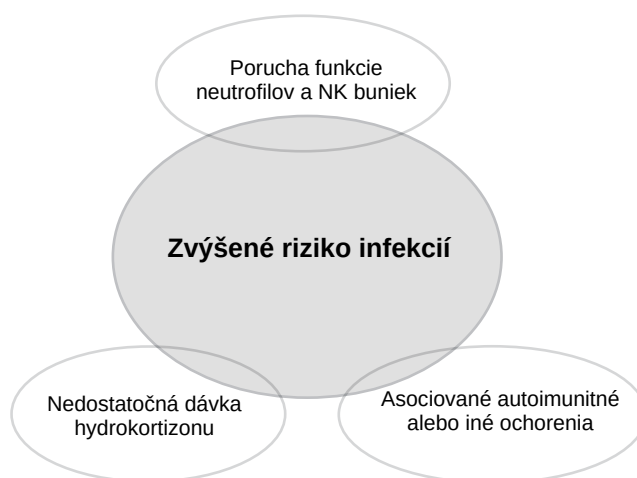
### Covid-19 a riziko rozvoja endokrinopatií

Aj keď v súčasnosti chýbajú informácie o súvisi medzi Covid-19 a následnými endokrinnými poruchami u detí, niektoré aspekty možno predpokladať podľa priebehu epidémie SARS (Severe acute respiratory syndrome) v roku 2003. Pôvodcovia oboch infekcií patria medzi koronavírusy, ktoré vstupujú do organizmu naviazaním na ACE2 receptory. Medzi najčastejšie symptómy oboch ochorení patria respiračné ťažkosti a nešpecifické symptómy podobné chrípke, možné sú však aj iné systémové príznaky vrátane dysregulácie endokrinného systému. Systémové príznaky možno vysvetliť expresiou ACE2 receptorov nielen epitelovými bunkami pľúc, ale napríklad aj bunkami proximálneho tubulu obličiek, bunkami myokardu, enterocyty a bunkami Langerhansových ostrovcov pankreasu.

Podľa štúdie čínskych autorov sa počas hospitalizácie až u dvadsiatich z 39 pacientov so SARS (priemerný vek 47 rokov, bez anamnézy diabetu a bez liečby kortikoidmi) manifestoval diabetes mellitus (použitím kritéria hyperglykémie nalačno  $\geq 7$  mmol/l). Pravdepodobnou etiologickou príčinou bola akútna inzultída spôsobená koronavírusom, pričom u dvoch pacientov diabetes pretrval aj po troch rokoch sledovania<sup>(13)</sup>.

V sérach ľudí trpiacich ochorením SARS bol pozorovaný signifikantný rozdiel v koncentráciách niektorých hormónov v porovnaní so zdravou populáciou. Príkladom sú znížené koncentrácie sérového estrogénu a progesterónu v akútnej aj v rekonvalescenčnej fáze ochorenia. Naproti tomu koncentrácia sérového prolaktínu, folikulo stimulujúceho hormónu (FSH) a luteinizačného hormónu (LH) bola u pacientov so SARS zvýšená<sup>(14)</sup>. Zvýšenie týchto hormónov v mužskej populácii býva asociované s hypotestosteronizmom a testikulárnou dysfunkciou, pričom u mužov so SARS bola pozorovaná degenerácia spermatogénneho epitelu<sup>(12)</sup>. Pravdepodobnou príčinou je prvotná porucha gonád u pacientov so SARS, ktorá vedie k zníženej sekrécii pohlavných hormónov a následne k zvýšeniu gonadotropínov<sup>(11)</sup>.

U pacientov so SARS boli v porovnaní so zdravou kontrolou signifikantne znížené sérové koncentrácie trijódtyronínu a tyroxínu<sup>(9)</sup> pravdepodobne následkom priameho poškodenia a apoptózy folikulárných epitelových buniek štítnej žľazy<sup>(10)</sup>. Paradoxne však sérová koncentrácia tyreostimulačného

Obrázok 1. Možné príčiny mierne zvýšeného rizika infekčných ochorení u pacientov s adrenálnou insuficienciou<sup>(8)</sup>Tabuľka 2. Niektoré zmeny endokrinného systému dospelých pacientov s ochorením SARS<sup>(6,9, 11,13,14)</sup>

<b>Znížené koncentrácie hormónov</b>	Estrogén, progesterón, DHEA, T3, T4, TSH, kortizol, ACTH
<b>Zvýšené koncentrácie hormónov</b>	Prolaktín, FSH, LH
<b>Iné</b>	Hyperglykémia

hormónu (TSH) u pacientov so SARS nebola spätoväzobne zvýšená, ale bola signifikantne nižšia v porovnaní so zdravou kontrolou<sup>(9)</sup> (tabuľka 2). Príčina dysregulácie spätoväzobných mechanizmov môže byť priamym účinkom koronavírusu na bunky adenohipofýzy, keďže v štúdií z roku 2003 bol koronavírus identifikovaný priamo v acidofilných bunkách hypofýzy<sup>(15)</sup>. Medzi ďalšie možné príčiny patrí poškodenie hypoxémiou pri respiračnom zlyhávaní, iatrogénne poškodenie podávaním vysokých dávok glukokortikoidov alebo poškodenie viacerých spätoväzobných mechanizmov v jednotlivých reguláciách<sup>(7,11)</sup>.

Imunohistochemickým vyšetrením endokrinných buniek hypofýz piatich pacientov, ktorí zomreli následkom SARS, bol v porovnaní s kontrolnou vzorkou zistený signifikantne vyšší počet buniek produkujúcich prolaktín, FSH a LH, zatiaľ čo počet buniek produkujúcich rastový hormón, TSH a ACTH bol

signifikantne znížený<sup>(11)</sup>. Tieto nálezy sú v súlade so zistenými zmenami sérových koncentrácií hormónov.

V rámci štúdie z roku 2005 bola sledovaná funkcia osi hypotalamus – hypofýza – nadobličky u 61 mladých pacientov (priemerný vek 36,5 roka), ktorí prežili SARS a nemali žiadnu endokrinopatiu počas akútnej fázy ochorenia. U 24 pacientov z tejto skupiny bol vo fáze rekonvalescencie diagnostikovaný **centrálny hypokortizmus** (nízka koncentrácia kortizolu a ACTH) s typickými príznakmi (slabosť, závraty, ortostatická hypotenzia, depresia). Dve tretiny pacientov s hypokortizmom nemali anamnézu exogénneho podávania glukokortikoidov počas akútnej infekcie SARS a u väčšiny pacientov došlo k spontánnej úprave osi v priebehu jedného roka. Okrem toho boli niektorým pacientom diagnostikované prechodné tyreopatie (centrálne aj periférne hypotyreóza, subklinická tyreotoxikóza) a znížená koncentrácia dehydroepiandrosterónu<sup>(6)</sup>. Hypokortizmus a hypotyreóza môžu vysvetľovať častý nález rôznorodých nešpecifických príznakov v rekonvalescencii po prekonaní SARS, ktoré boli označované ako *post-SARS sickness syndrome*.

Aj keď uvedené informácie sú zo štúdií dospelých jedincov, nedá sa vylúčiť, že podobné patofyziologické zmeny a symptómy sa môžu vyskytnúť aj v detskej a adolescentnej populácii. V prípade klinických ťažkostí pacientov po prekonaní Covid-19 je preto potrebné predpokladať dysfunkcie aj iných orgánových systémov okrem respiračného.

## Zhrnutie

- Covid-19 u detí s kompenzovaným ochorením endokrinného systému prebieha porovnateľne ako u ich rovesníkov
- deti s nedostatočne kompenzovaným diabetom mellitom môžu mať vyššie riziko infekcie Covid-19
- manažment detí s diabetom mellitom a tiež s adrenálnou insuficienciou je pri infekcii Covid-19 rovnaký ako v prípade iného akútneho ochorenia
- u dospelých pacientov boli počas ochorenia SARS zistené endokrinopatie (centrálny hypokortizmus, tyreopatie, hyperglykémie), ktoré boli väčšinou prechodné

*Vyhlasenie o bezkonfliktnosti: nemáme potenciálny konflikt záujmov.*

*Práca bola podporená grantom VEGA 1/0310/18.*

### Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Jarmila Vojtková, PhD.  
Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM  
Kollárova 2, 036 59 Martin  
e-mail: jarmilavojtkova@gmail.com

## Literatúra

1. EUROPEAN SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY (ESE). COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology [online]. 2020, March 23. Dostupné na internete: [https://www.es-e-hormones.org/about-us/our-communities/clinicians/covid-19-and-endocrine-disease-clinical-information-and-comment-from-ese/]
2. EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ENDOCRINOLOGY (ESPE). COVID-19 information for children and adolescents living with endocrine conditions, including type 1 diabetes mellitus [online]. 2020, March 23. Dostupné na internete: [https://www.eurospe.org/news/item/14064/COVID-19-information-for-children-and-adolescents-living-with-endocrine-conditions-including-type-1-diabetes-mellitus]
3. INTERNATIONAL SOCIETY FOR PEDIATRIC AND ADOLESCENT DIABETES (ISPAD). Summary of recommendations regarding COVID-19 in children with diabetes [online]. 2020, March 19. Dostupné na internete: [https://www.ispad.org/news/494473/COVID-19-and-Children-with-Diabetes.htm]
4. INTERNATIONAL SOCIETY FOR PEDIATRIC AND ADOLESCENT DIABETES (ISPAD). II Summary of recommendations regarding COVID-19 in children with diabetes: Keep Calm and Mind your Diabetes Care and Public Health Advice [online]. 2020, March 25. Dostupné na internete: [https://www.ispad.org/page/CoronavirusinfectionCOVID-19-IIISPADSummary]
5. LAFFEL, L.M., LIMBERT, C., PHELAN, H., VIRMANI, A., WOOD, J., HOFER, S.E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*, 19, 2018, p. S193–204.
6. LEOW, M.K., KWEK, D.S., NG, A.W., ONG, K.C., KAW, G.J., LEE, L.S. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*, 63, 2005, p. 197–202.
7. QUIN, J., HU, L., LIU, J. Thyroid function in patients with severe acute respiratory syndrome. *Chin J Endocrinol Metab*, 20, 2004, p. 13–14.
8. TRESOLDI, A.S., SUMILO, D., PERRINS, M., TOULIS, K.A., PRETE, A., REDDY, N., WASS, J.A.H., ARLT, W., NIRANTHARAKUMAR, K. Increased Infection Risk in Addison's Disease and Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 105, 2020, p. dgz006.
9. WANG, W., YE, Y.X., YAO, H., SUN, L.Q., WANG A.S., WANG, Z.Y. Evaluation and observation of serum thyroid hormone and parathyroid hormone in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Chin Antituberculous Assoc*, 25, 2003, p. 232–234.
10. WEI, L., SUN, S., XU, C.H., ZHANG, J., XU, Y., ZHU, H., PEH, S.C., KORTEWEG, C., MCNUTT, M.A., GU, J. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol*, 38, 2007, p. 95–102.
11. WEI, L., SUN, S., ZHANG, J., ZHU, H., XU, Y., MA, Q., MCNUTT, M.A., KORTEWEG, C., GU, J. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biochem Cell Biol*, 88, 2010, p. 723–730.
12. XU, J., QI, L., CHI, X., YANG, J., WEI, X., GONG, E., PEH, S., GU, J. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod*, 74, 2006, p. 410–416.
13. YANG, J.K., LIN, S.S., JI, X.J., GUO, L.M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*, 47, 2010, p. 193–9.
14. YE, Y.X., WANG, W., YAO, H., LI, H.M., SUN, L.Q. Change in hormones of related sexual function in patients with severe acute respiratory syndrome. *Labeled Immunoassays & Clin Med*, 11, 2004, p. 63 – 65.
15. ZHANG, Q.L., DING, Y.Q., HOU, J.L., HE, L., HUANG, Z.X., WANG, H.J., CAI, J.J., ZHANG, J.H., ZHANG, W.L., GENG, J., LI, X., KANG, W., YANG, L., SHEN, H., LI, Z.G., HAN, H.X., LU, Y.D. Detection of severe acute respiratory syndrome (SARS)- associated coronavirus RNA in autopsy tissues with in situ hybridization. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 23, 2003, p. 1125–1127.