

**Ketoasidoz Tablosuyla Prezente Olan Yeni Tanı Diabetes Mellitus ve COVID-19****Birlikteliği: Olgu Sunumu****The Association of Newly Diagnosed Diabetes Mellitus and Covid-19 Presenting with Ketoacidosis: A Case Report**Erkut Etçioğlu , Abdülkadir Aydın 

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Öz

SARS-CoV-2 virüsünün spike proteini yardımıyla tutunduğu fonksiyonel anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörleri pankreas endokrin adacıklarda yoğun miktarda bulunur ve SARS-CoV-2 için giriş noktası olarak işlev görür. COVID-19 enfeksiyonunda olası diyabet ve gelişen ketoasidoz tablosunun nedenleri olarak SARS-CoV-2'nin pankreatik adacık hücrelerine girişi ile direkt olarak beta hücre hasarı yapması ve virüsün hücre içine girişini takiben ACE2'nin 'down'-regülasyonu sonucu artan anjiyotensin-2'nin insülin sekresyonunu azaltması olduğu düşünülmektedir. Bu olguda diyabet tanısı ve steroid kullanımı olmayan, ketoasidoz tablosuyla başvuran yeni tanı diabetes mellitus ve COVID-19 birlikteliği sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus; COVID-19; Diyabetik Ketoasidoz

Abstract

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptors, to which the SARS-CoV-2 virus attaches with the spike protein, are abundant in pancreatic endocrine islets and act as the entry point for SARS-CoV-2. As the causes of possible diabetes and ketoacidosis in COVID-19 infection, the direct beta cell damage of SARS-CoV-2 to the pancreatic islet cells and the increased angiotensin-2 'as a result of the' down'-regulation of ACE2 following the entry of the virus into the cell thought to decrease insulin secretion. In this article, the association of newly diagnosed diabetes mellitus and COVID-19 presenting with ketoacidosis, without previous diagnosis of diabetes and steroid use, is presented.

Keywords: Diabetes Mellitus; COVID-19; Diabetic Ketoacidosis

GİRİŞ

Dünyada ilk vakanın görülmesinden bu yana 33 milyondan fazla kişiyi enfekte eden ve 1 milyondan fazla kişinin ölümüne neden olan SARS-CoV-2; birçok organ ve sistemi doğrudan veya dolaylı olarak etkilemektedir (1). COVID-19 hastalığında çeşitli hücresel mekanizmalar ile birlikte diyabete özgü endokrin organlarda bir takım patolojik değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir. SARS-CoV-2 spike proteinleri yardımıyla tutunduğu fonksiyonel anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörleri, akciğer ve başka birçok organın yanında, pankreas endokrin adacıklarda da yoğun miktarda bulunduğu tespit edilmiştir (2).

Bulaşıcı olmayan fakat küresel bir tehdit olarak

kabul edilen diyabetin; 2019 yılının verilerine göre 20-79 yaş grubunda, dünya nüfusunun yaklaşık %9,3'ünü etkileyen kronik bir hastalık olduğu belirtilmiştir (3). Diyabet hastalarında immün sistemin etkilenmesi COVID-19 seyrinde kötü prognoz ile ilişkilidir. Diyabet hastalarının COVID-19 hastalığını diyabet hastalığı olmayanlara oranla daha şiddetli geçirdikleri, dolayısıyla mortalitenin de diyabet hastalarında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4).

Akut hiperglisemik krizler, diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), diyabetin ciddi akut metabolik komplikasyonlarıdır ve genellikle enfeksiyonlar bu durumların ortaya çıkışını hızlandırabilir (5). Çin'de yapılan bir retrospektif kohort çalışmanın sonucunda COVID-19 hastalığının diyabetik

olmayan kişilerde tek başına ketosiz için risk oluşturabileceği ve diyabetli kişilerde ise ketoasidoz riskini artırabileceği ne sürülmüştür (6).

Bu yazımızda; diyabet tanısı ve steroid kullanımı olmayan, ketoasidoz tablosuyla başvuran ve COVID-19 ile birlikte diabetes mellitus tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Kırk yedi yaşında kadın hasta bulantı, kusma, nefes darlığı, ateş ykseklieği ve ağız kuruluğu Őikyetleri ile acil servise başvurdu. Hasta anamnezinde COVID-19 hastalığı Őüphesi olan birine temas ks bulunan, mevcut Őikyetlerinin yaklaşık bir haftadır olduğunu ve iki gündür arttığını belirtti. Başvuru esnasında genel durumu iyi, oryante ve koopere olan hastanın ateşi 36,8 C, nabzı 80 atım/dakika, tansiyonu 120/80 mm/Hg, solunum sayısı 24/dk, oksijen saturasyonu %94 idi.

Özgeçmişinde hipertansiyon hastalığı olduğu ve 10 mg Perindopril Arjinin + 2,5 mg İndapamid peroral (PO) yoldan kullandığını belirtti. Soygeçmişinde zellik yoktu. Fizik muayenesinde solunum seslerinin bilateral kabalaştığı saptandı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Vücut kitle indeksi (VKİ); 22 kilogram/metrekare, bel vresi ise 79 santimetreydi.

Solunum seslerinde bilateral kabalaşma saptanan ve nefes darlığı olan hastanın çekilen Toraks Bilgisayarlı Tomografisinde; solda lingulada, sağ akciğer st lob anterior segmentte, sağ akciğer alt lobda daha belirgin olmak üzere yamalı buzlu cam infiltrasyon alanları görüldü ve bu bulgular COVID-19 için Őüpheli bulgular olarak değerlendirildi (Őekil-1).

Orofarinks ve nasofarinksten alınan sürüntü örneğinin gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif olarak saptandı. Yapılan laboratuvar değerlendirmesinde; hiperglisemi, ketoasidoz tablosu ve COVID-19

hastalığı bulguları saptandı (Tablo-1).



Őekil 1. Sağ akciğer st lob anterior segmentte, sağ akciğer alt lobda daha belirgin olmak üzere yamalı buzlu cam infiltrasyon alanları

Acil serviste bakılan parmak ucu kan glukozu "HIGH" olması üzerine hastaya insülin infüzyonu başlanıldığı öğrenildi. 0.1 /kg (8) dozunda kristalize insülin intravenöz (IV) yoldan puşe yapıldığı, 500 cc %0.9 NaCl içine 50  kristalize insülin konarak 0.1 /kg/saat (80 cc/saat, 8 /saat) hızında infüzyona başlandığı belirtildi.

Hasta yeni tanı diyabet ve COVID-19 hastalığı tanıları ile servis yatışı yapıldı.

Hastanın dehidratasyon bulguları olması nedeniyle başka bir damar yolundan %0.9 NaCl solüsyonu tedavisine eklendi. Hastanın kan

glukoz düzeyi takiplerinde; kan glukoz düzeyi <250 mg/dL olmasıyla tedaviye 500 cc %5 dekstroz solüsyonu eklendi.

Tablo 1. Hastanın laboratuvar izlemleri

PARAMETRE	0.GÜN	3.GÜN
Plazma Glukoz (70-100) mg/dL	HIGH	350
Arter pH (7,35-7,45)	7,26	7,37
Serum Bikarbonat (22-26) mmol/L	12	24
İdrar Ketonu	++	Negatif
Anyon Açığı	26	10
Sodyum (136- 146) mmol/L	138	139
Potasyum (3,5-5,1) mmol/L	3,3	4,0
Klor (97-107) mmol/ L	100	105
D-Dimer (0-500) ugFEU/L	1200	486
Ferritin (4,63-204) ug/L	600	220
C-Reaktif Protein (0-5) mg/l	50	12
Üre (17-43) mg/dL	45	26
Kreatinin (0,67-1,17) mg/dL	1,08	0,88

COVID-19 hastalığı için favipravir ve oksijen tedavisi koagülopati için ise enoksaparin 6000 anti-Xa / 0.6 ml SC yoldan başlandı. İdrar çıkışı olan ve oral alımı açık olan hastaya aldığı-çıkardığı takibi yapıldı.

Mevcut hipokalemi (Potasyum: 3,3) olması ve insülin infüzyonu başlanmış olması nedeniyle idrar çıkışı takip edilerek (>50 ml/saat) verilen her 1000 cc mayinin içerisine 3 ampul (30 mEq/L) potasyum klorür koyularak IV yoldan verildi. Her 2 saatte bir kan potasyum düzeyi ve elektrokardiyografi (EKG) kontrolü sağlandı.

Yatışının 20. saatinde mevcut ketozis tablosunun düzelmesi üzerine insülin infüzyonu stoplandı. Hidrasyona devam edildi ve diyabetik rejim başlandı. Hastanın tedavisinin 3. gününde kliniğinde ve laboratuvar bulgularında gerileme saptandı (Tablo-1).

İlerleyen servis takiplerinde kan glukoz seviyesi yüksekliği nedeniyle insülin aspart 3 x 10 ünite ve insülin glarjin 1 x 20 ünite pozolojisinde subkutan

(SC) yoldan başlandı.

Diyabet ve COVID polikliniği takibine alınarak 14 gün izolasyonda kalması belirtilerek taburcu edildi.

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

TARTIŞMA

Diyabet hastalarındaki bir takım patofizyolojik değişiklikler enfeksiyon hastalıklarına eğilim yaratırken, diyabet hastalarında oluşan herhangi bir enfeksiyon da hiperglisemiye neden olabilmektedir. Diyabet zemininde oluşan doğal immün cevabın bozulması ve endotel disfonksiyonu sonucu gelişen bozulmuş bariyer yapısı; proinflamatuvar hiperkoagulabiliteye, enfeksiyonların oluşmasına ve bu enfeksiyonların daha ağır seyretmesine neden olmaktadır (7).

ACE2, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde anahtar bir enzimdir ve anjiyotensin 2'nin anjiyotensine dönüştürülmesini katalize eder. Akciğerlerde, damar endotelinde bulunduğu gibi pankreas adacıklarında da yüksek miktarda bulunan ACE2 reseptörleri SARS-CoV-2 için giriş noktası olarak işlev görür. COVID-19 hastalığında olası diyabet ve gelişen ketoasidoz tablosunun nedenleri olarak SARS-CoV-2'nin pankreatik adacık hücrelerine girişı ile direkt olarak beta hücre hasarı yapması ve virüsün hücre içine girişini takiben ACE2'nin 'down'-regülasyonu sonucu artan anijotensin-2'nin insülin sekresyonunu azaltması olduğu düşünölmektedir (8,9).

Li ve arkadaşları yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında, COVID-19 hastalığı tanısı olan 42 hastada ketozis geliştiğini, bunlardan 27'sinin bilinen diyabet tanısı olmadığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada COVID-19 hastalığı sürecinde; 3'ünde diyabet tanısı olan 2'sinde ise diyabet tanısı olmayan 5 hastada ketoasidoz tablosu göröldüğünü eklemişlerdir. Bu bağlamda; COVID-19 hastalığının yağ parçalanmasını

hızlandırabileceğini, ketoasidoza ve ketozise yol açabileceğini belirtmişlerdir (10).

Çin'de yapılan bir araştırmada; SARS-CoV virüsü ile enfekte olan daha önce diyabet tanısı olmayan ve steroid tedavisi almayan 20 hastada akut insülin bağımlı diabetes mellitus geliştiği saptanmıştır. Çalışma sonucunda; SARS-CoV virüsünün ACE2 reseptörünü kullanarak pankreas adacıklarına girdiği ve akut diyabete neden olacak şekilde zarar verdiği belirtilmiştir. Bu hastaların takiplerinin 3. yılında sadece 2 kişide diyabetin devam etmesi nedeniyle pankreas adacık hasarının dolayısıyla diyabetin geçici olduğu sonucuna varılmıştır (11).

Diyabetik ketoasidoz, tip 1 diyabetli kişilerde daha yaygın olan, kontrolsüz kan glukozu neticesinde ortaya çıkabilen, potansiyel olarak ölümcül bir metabolik komplikasyondur. Ancak tip 2 diyabet ve viral enfeksiyonlarda da ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Tan ve arkadaşları, 21 yaşında kadın hastada H1N1 virüs enfeksiyonunun tetiklediği akut başlangıçlı diyabetik ketoasidoz olgusu bildirmişlerdir (12).

Guo ve arkadaşları; SARS-CoV-2 ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) arasındaki ilişkinin diyabetik ketoasidozda, sıvı ve elektrolit yönetimini zorlaştırabileceğini bildirmişlerdir. Bunun yanında; anjiyotensin 2 pulmoner vasküler geçirgenliği artırdığından dolayı ketoasidoz tedavisinde aşırı sıvı verilmesinin, akciğer parankimindeki hasarı kötüleştirebileceği böylece akut solunum sıkıntısı sendromunu şiddetini arttırabileceğini belirtmişlerdir. Anjiyotensin 2'nin aldosteron salgılanmasını uyararak hipokalemi riskini arttırabileceğini insülin infüzyonuyla ortaya çıkabilecek hipokalemi tablosunun derinleşebileceğini böylece tedavide daha fazla potasyum takviyesi gerektirebileceğini de eklemişlerdir (13).

Olgumuzda COVID-19 hastalığı ile eşzamanlı olarak saptanan; açlık glukoz seviyesi ve amilaz yüksekliği SARS-CoV-2'nin pankreasta yarattığı hasar sonrası gelişmiş olabilir. Mevcut tablo

hastanın diyabet açasından risk faktörleri olmaması ve daha önce diyabet açasından değerlendirilmemiş olması nedeniyle var olan diyabetin akut alevlenmesi olarak da yorumlanabilir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu; hastalık seyrinde hastalarda pankreatik beta hücre fonksiyonunu kötüleştirebilir, hastanın diabetes mellitus tanısı almasına veya ketoasidoz tablosuna yol açabilir. Bu bağlamda; COVID-19 hastalığı geçiren kişilerde görülen klasik semptomların dışında, SARS-CoV-2'nin sebep olduğu organ tutulumuna bağlı gelişebilen akut komplikasyonların da hastane başvuru sebebi olabileceği veya COVID-19 nedeniyle takip ve tedavisi yapılan hastalarda bu gibi tabloların gelişebileceği klinisyenler tarafından mutlaka akılda tutulmalıdır.

Bilgilendirilmiş Onam: Aileden sözlü onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. Rev Endocr Metab Disord 2020; 1-13. doi:10.1007/s11154-020-09569-2.
2. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. Acta Diabetol 2009; 47(3): 193-9.
3. Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. J Diabetes Complications 2020; 107637
4. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev 2020; e3319.
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395(10229): 1054e62.
6. Li J, Wang X, Chen J, et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. Diabetes Obes Metab 2020; 10.1111/dom.14057. doi:10.1111/dom.14057
7. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: A population-based cohort

- study. *Diabetes Care* 2007; 30(9): 2251-7.
8. Heaney AI, Griffin GD, Simon EL. Newly diagnosed diabetes and diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 infection. *Am J Emerg Med* 2020; 38(11): 2491.e3-2491.e4. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.114
 9. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, et al. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16(6): 297-8.
 10. Li H, Tian S, Chen T, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(10): 1897-1906. doi:10.1111/dom.14099
 11. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2009; 47(3): 193-9.
 12. Tan H, Wang C, Yu Y. H1N1 influenza: the trigger of diabetic ketoacidosis in a young woman with ketosis-prone diabetes. *Am J Med Sci* 2012; 343(2): 180-183. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182376cc4.
 13. Guo J, Huang Z, Lin L, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(7): e016219. doi: 10.1161/JAHA.120.016219.