

Endocrine. 2022; 78(2): 241–246.

Published online 2022 Jun 25. doi: [10.1007/s12020-022-03119-3](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03119-3)

PMCID: PMC9244486

PMID: [35751776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35751776/)

Influence of COVID-19 vaccines on endocrine system

COVID-19 ワクチンが内分泌系に及ぼす影響

[Ying Zhao](#) and [Xiaohong Wu](#)✉

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9244486/>

抄録

COVID-19 のパンデミックは、世界的に健康に対する重大な脅威となっている。時宜を得た適切なワクチン接種は、COVID-19 の罹病率および死亡率を低下させるための重要なステップである。COVID-19 感染の臨床経過と COVID-19 ワクチン接種の効果は、患者の健康状態に影響され、全身的な生理反応が関与する。COVID-19 の「内分泌型」と同様に、COVID-19 ワクチン接種後の内分泌機能異常にも臨床上的懸念が生じている。今回のレビューでは、SARS-CoV-2 に対して一般的に使用可能なワクチンについて簡単に紹介するとともに、COVID-19 ワクチンが内分泌系に及ぼす影響を要約し、その基礎となる発症機序について検討する。

Keywords: COVID-19 vaccine, Side effects, Endocrine dysfunction

はじめに

2019 年 12 月に発生した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のアウトブレイク以降、感染確定例と死亡例が急増している[1].COVID-19 の世界的な感染拡大は、世界の医療システムに重大な課題をもたらし、かつてない医学的、経済的、社会的危機を引き起こしている[2].COVID-19 は当初、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)によって引き起こされる、重症化の可能性がある呼吸器症候群と定義されていた[3]が、この新しい呼吸器コロナウイルスについての深い理解により、その範囲は呼吸器系にとどまらなくなった[4]。

これまでの研究では、下垂体、甲状腺、膵臓、副腎、性腺はいずれも SARS-CoV-2 の付着を促進するアンジオテンシン変換酵素 2(ACE2)受容体を発現しているため、ウイルスの影響を受ける可能性があることが示されており、SARS-CoV-2 の付着を促進することで細胞傷害を誘発する[5-9]。COVID-19 における内分泌系の関与は非

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

常に重要であるため、COVID-19 の「内分泌系の表現型」については、下垂体卒中、甲状腺機能障害、高血糖および糖尿病、副腎機能不全から性腺機能低下症に至るまで、次第に臨床的な懸念が生じてきている[10-12][13].COVID-19 感染症は内分泌器官の障害を引き起こし、同様に COVID-19 ワクチン接種も内分泌機能異常を誘発する。このレビューでは、COVID-19 ワクチンが内分泌系に及ぼす影響を要約するとともに、その基礎となる発症機序について検討する。

Covid-19 のワクチンの種類

COVID-19 に対しては、有効性と安全性が異なる複数のワクチンが開発されている。表 1-1 に、世界保健機関 (World Health Organization:WHO)によって承認および推奨されたワクチンに関するデータを要約した。SARS-CoV-2 mRNA ワクチンは、ウイルスのスパイク糖タンパク質(糖タンパク質 S)をコードするヌクレオシド修飾 mRNA を含有し、宿主細胞にスパイクタンパク質の産生を誘導することで、防御的な免疫応答を誘導する[14]。mRNA ベースのワクチンは、ウイルスタンパク質をコードする mRNA を宿主細胞の細胞膜に輸送するために脂質ナノ粒子に封入されており、緩衝剤や塩などの不活性成分が含まれている場合がある。アデノウイルスベースの SARS-CoV-2 ワクチンは、細胞に侵入するが複製はしないように設計されており、SARS-CoV-2 の完全長糖タンパク質 S の遺伝子を保有する[15,16]。Ad5,Ad26,および ChAdOx1 は、体内で糖タンパク質 S を産生するように DNA に指示するための運搬手段として機能する。不活化ワクチンは、Vero 細胞に SARS-CoV-2 ウイルスを単独で感染させた後に採取する。それは β -プロピオラクトンによって化学的に不活化され、ミョウバンアジュバントとともに製剤化されている。投与する前に、水酸化アルミニウム複合体を塩化ナトリウム、無菌のリン酸塩緩衝食塩水、および水で希釈する[17,18].

表 1

COVID-19 ワクチンの主な特徴

氏名 of vaccine	団体	ワクチンの種類	Target antigen	よくみられる副作用
BNT162b2 型	Pfizer- BioNTech 社 米国、ドイツ	mRNA 型	プロテイン S	注射部位の短期的な 軽度から中等度の疼 痛、疲労、および頭痛
mRNA-1273	Moderna 社、 米国	mRNA 型	プロテイン S	一過性の局所および全 身反応、発熱、疲労、 頭痛
コロナバック	Sinovac Biotech(中国)	不活化ウイルス	全体 ウイルス	注射部位痛、頭痛、疲 労

氏名 of vaccine	団体	ワクチンの種類	Target antigen	よくみられる副作用
コヴァキシン	Bharat Biotech(インド)	不活化ウイルス	ウイルス全体	注射部位の疼痛、頭痛、疲労、発熱、および悪心または嘔吐
AZD1222	Oxford-AstraZeneca 社 チンパンジー 大学 オックスフォードの イングランド	アデノウイルスベクター	プロテイン S	注射部位痛、発熱および頭痛
スプートニク V 号	ガマレヤ(ロシア)	ヒト rAd26 および rAd5 ベクター	プロテイン S	注射部位疼痛、高体温、頭痛、無力症、筋肉痛、関節痛
Ad26.COV2.S 型	Janssen Biotech 社 米国	ヒト rAd26 ベクター	プロテイン S	注射部位の疼痛、頭痛、疲労、悪心および筋肉痛
NVX-CoV2373 型	Novavax, 米国	マトリックス M アジュバントを添加した組換え SARS-CoV-2 ナノ粒子糖タンパク質ワクチン	プロテイン S	注射部位の疼痛、圧痛、疲労、頭痛、および筋肉痛

[別のウィンドウで開く](#)

米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)の Vaccine Adverse Event Reporting System(www.cdc.gov)によると、2022 年 3 月 28 日現在、5 億 5000 万回分を超える SARS-CoV-2 ワクチンが接種されている。少数の接種者(0.0042%以上)で重篤な有害事象が発生し、その中には重篤なアナフィラキシー、血栓イベント、血小板減少症、ギラン-バレー症候群、心筋炎のほか、死亡例も含まれていた。

[次の Web サイトを参照してください。](#)

SARS-CoV-2 ワクチン接種後に生じる内分泌系の副作用

現在、SARS-CoV-2 ワクチン接種後に文献で報告されている内分泌機能異常には、主に甲状腺機能、膵島、下垂体、および副腎が関与している(表(表 2).2)。甲状腺疾患で最も頻度が高かったのは亜急性甲状腺炎(SAT)であり、100 例以上の症例が報告されている。頸部痛や腫脹などの症状の発現時期は、ワクチン接種の 4~21 日後であった。臨床検査および細胞診の結果は亜急性甲状腺炎と関連していた[19-21].SAT は一般的にワクチン接種後に軽度で自然に治癒する経過をたどり、その回復時間はウイルス感染後の症例より短い可能性があるが[22,23],この過程では対症療法のみが必要であった。自己免疫性甲状腺疾患に関しては、新たにグレーブス病(GD)と診断された症例や GD が再発した症例で、甲状腺機能亢進、甲状腺ホルモン値の増加、TSH 抑制、抗甲状腺抗体上昇などの臨床症状がみられた症例が数例報告されている[24,25].甲状腺超音波検査では腫大と血管増生が認められた。SAT と GD が同時に発生することもある[26].加えてアデノウイルスベクターを用いたワクチン接種後に無痛性甲状腺炎を発症した症例も報告されている[27].身体診察では異常所見は認められず、甲状腺ホルモンの上昇と TSH の抑制が認められた。甲状腺シンチグラフィでは取り込み率の低下が認められ、甲状腺超音波検査では血流低下を伴う広範な低エコーが認められた。

表 2

SARS-CoV-2 ワクチン接種後に発生した内分泌系の有害事象

Author reference	Type of vaccine	Time of symptoms onset	Main symptoms	Complications	Treatment
<i>Thyroid-Subacute Thyroiditis (SAT)</i>					
Sozen et al. [51]	BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	mainly 4–20 days after 1st dose	neck pain, fatigue, palpitation	None	Acetylsalicylic acid, propranolol, and Ibuprofen
Bornemann et al. [52]	Spikevax (Moderna Biotech, Spain) and Vaxzevria (AstraZeneca, Sweden)	mainly 14 days after 1st dose	cervical pain that radiated to both ears, fever chills, and headache	None	Ibuprofen diclofenac, prednisolone
Oyibo et al. [51]	ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca)	21 days after 1st dose	neck pain and swelling, headache, sore throat, generalized aches and palpitations	None	Propranolol, ibuprofen and paracetamol
<i>Thyroid-Graves' disease (GD)</i>					
Vera-Lastra et al. [43]	BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	mainly 2–3 days after 1st dose	nausea, vomiting, fatigue, anxiety, insomnia, palpitations, and a distal tremor	sinus tachycardia and episodes of paroxysmal atrial fibrillation	Propranolol, diltiazem, ivabradine, and thiamazole
Sripitrapradang et al. [53]	ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca)	4 days after the booster dose	palpitations and loss weight	hyperthyroidism	Methimazole and propranolol
Bostan et al. [54]	inactivated COVID-19 vaccine (CoronaVac®; BNT162b2 (Pfizer-BioNTech))	mainly 4–30 days after 2nd dose	excessive sweating, palpitation, and fatigue hand tremors	rapidly developing Graves' ophthalmopathy was detected in one patient.	Methimazole and propranolol
<i>Thyroid-Painless thyroiditis (PT)</i>					
Siolos et al. [27]	ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca)	21 days after 1st dose	None	None	No specific treatment
<i>Pancreas-Hyperosmolar hyperglycemic state (HHS)</i>					
Abu-Rumaleh et al. [31]	BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	2 days after 2nd dose	increased nocturia, polyuria, polydipsia, worsening mental status, and weight loss	new-onset T2DM	Intravenous fluids with insulin drip
Lee et al. [32]	BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) and mRNA-1273 (Moderna)	mainly 2 days after 1st dose	fatigue, blurry vision, polyuria and polydipsia	one patient was diagnosed with T2DM and nonketotic HHS without coma	Intravenous hydration and an insulin infusion, and metformin
<i>Pancreas-Diabetic ketoacidosis (DKA)</i>					
Lee et al. [32]	mRNA-1273 (Moderna)	10 days after 1st dose	weakness and altered mental status, fatigue and myalgias	aspiration pneumonia and a lower extremity deep	Normal saline hydration, continuous insulin infusion, antibiotics and enoxaparin
Edwards et al. [30]	ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca)	20 days after 1st dose	subacute onset of osmotic symptoms	pre-diabetes	Amlodipine, indapamide
<i>Pancreas-High glucose (HG)</i>					
Mishra et al. [28]	Covishield (ChAdOx1 nCoV-19)	mainly 1–6 days after 1st dose	higher SMBG values	T2DM	Metformin or without intervention
<i>Pituitary-Hypophysitis</i>					
Murvelashvili et al. [33]	mRNA-1273 (Moderna)	3 days after 2nd dose	headache, nausea, vomiting, malaise, and diffuse arthralgias	low libido and erectile dysfunction	Steroids and thyroid hormone
<i>Adrenal-Hemorrhage</i>					
Taylor et al. [24]	ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca)	8 days after 1st dose	severe abdominal pain and vomiting	VITT	Hydrocortisone, Plasma exchange, fludrocortisone
<i>Adrenal-Primary adrenal insufficiency</i>					
Varona et al. [35]	ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca)	10 days after 1st dose	headache, somnolence, mild confusion, and progressive abdominal discomfort	VITT	Hydrocortisone

別のウィンドウで開く

VITT ワクチン誘発性の血栓症および血小板減少症

COVID-19 ワクチン接種後の高血糖の増悪は、1 型糖尿病患者ではフラッシュ血糖値モニタリング、2 型糖尿病患者では血糖値の自己モニタリングによって明らかにされており、これらは主にワクチン接種後 1 週間以内に発

生し、一般に抗糖尿病薬の増量後または介入なしで数日以内に消失する[28,29]。しかし、糖尿病性ケトアシドーシスや高浸透圧高血糖症候群などの重度の高血糖緊急症も、COVID-19 ワクチン接種によって引き起こされる可能性がある[30-32]。これらの患者は、ワクチン接種後 1 週間以内に浸透圧性症状の亜急性発症を示し、T2DM もしくは前糖尿病の既往があるか、入院中に新たに T2DM と診断される。全患者が 3-5 週間以内に来院し、退院後 2 カ月以内に経口抗糖尿病薬で良好にコントロールされていた。

下垂体に関しては、COVID-19 の予防接種に関連した下垂体機能低下症の症例が報告されている[33]。この患者は、2 回目の mRNA-1273 SARS-CoV-2 ワクチン接種の 3 日後に頭痛、悪心、嘔吐、倦怠感、びまん性の関節痛を発症し、二次性副腎機能不全、中枢性甲状腺機能低下症、性腺機能低下症を併発した。MRI では、急性下垂体炎に一致する下垂体のびまん性腫大が認められた。患者はグルココルチコイドと甲状腺ホルモンの補充によく反応した。1 カ月後の下垂体の MRI によるフォローアップでは、トルコ鞍の大部分が空になった状態で下垂体の腫大が著明に縮小していることが明らかになった。血漿テストステロン濃度はテストステロン補充療法なしで正常化した。

さらに、両側性副腎出血[34]や原発性副腎機能不全[35]などの副腎関連の疾患も報告されている。これら 2 例は、アデノウイルスベクターワクチンの接種から 8-10 日後にワクチン誘発性の血栓症および血小板減少症が発生したことによるものであった。臨床検査では、D ダイマーの大幅な上昇、血小板数の大幅な減少、および血小板第 4 因子抗体陽性が認められた。両側性副腎出血に関しては、CT 腹部 X 線検査で後腹膜の脂肪線条と副腎周囲の高濃度の液体が認められた。血漿交換とヒドロコルチゾンおよびフルドコルチゾンによる維持療法が最終的に開始された。一次性副腎機能低下症に関しては、腹部 MRI で高信号の末梢量と低信号中心を伴う両側性の副腎結節性腫大が認められた。ホルモン検査では、コルチゾール、DHEA、アルドステロンの低値と ACTH の高値により原発性副腎機能不全が確認された。これらの患者はホルモン補充療法としてヒドロコルチゾンによる治療を受けていた。

考えられる機序

1) Autoimmune/inflammatory syndrome induced by vaccine adjuvants (ASIA) [36]。ヒトワクチンでは、ワクチン接種に対する免疫応答を増強する目的でアジュバントが広く使用されている[37]。遺伝的に感受性の高い人では、分子擬態、B リンパ球の多クローン性活性化の誘発、その他類似の病因発生機序により、宿主の免疫バランスが崩壊することで ASIA が発症する可能性がある[38]。以前にも、ヒトパピローマウイルス、B 型肝炎ウイルス、およびインフルエンザのワクチン接種後に、1 型糖尿病、原発性卵巣機能不全、副腎機能不全、および甲状腺炎(大半が SAT)が ASIA 症候群と関連することが報告されている[38,39]。COVID-19 ワクチンに関しては、アルミニウム塩、乳濁液、油、Toll 様受容体、AS01B、mRNA ワクチンとポリエチレングリコールの 4 種の脂質が、感受性のある人に免疫反応を誘導する可能性がある[39,40]。

2) 免疫系の過剰刺激と分子擬態[27]。注目すべきは、甲状腺組織中の甲状腺ペルオキシダーゼペプチド配列が SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質、核タンパク質、および膜タンパク質と類似していることである[21,41]。ワクチン中の修飾された SARS-CoV-2 タンパク質と分子シミュレーションによる甲状腺標的タンパク質との間の相互認

識は、自己免疫性甲状腺炎をもたらす。甲状腺炎の症状はほとんどの場合、ワクチン接種後数日以内に現れる。その理由としては、ウイルスタンパク質濃度がワクチン接種後数日以内にピークに達し、自己免疫が惹起された可能性が考えられる[42,43]。

3)全身性炎症反応とサイトカインストーム[44,45]COVID-19 ワクチン接種後にみられる一過性の高血糖は、全身性炎症反応[46]に起因する場合と、ワクチン成分(例、アデノウイルス系またはコードされた SARS-CoV-2 スパイクタンパク質免疫原、アジュバント、アジュバントの添加剤/不純物[30])に対する個別化された反応に起因する可能性がある。さらに、COVID-19 感染は膵島細胞変性を引き起こす可能性がある[47]。SARS-CoV-2 は、ACE 受容体のダウンレギュレーションを介してレニン-アンジオテンシン系の活性化を亢進させることにより、インスリン受容体のシグナル伝達を障害する可能性がある[48]。SARS-CoV-2 によって誘発される炎症性サイトカインの反応は、インスリン受容体のシグナル伝達障害や膵島細胞の損傷に直接つながる可能性がある[49]。したがって、SARS-CoV-2 の抗原提示でも同様の反応がみられたことは妥当である。

臨床医は、内分泌疾患患者に対する最近の COVID-19 ワクチン接種について尋ねるべきである。COVID-19 ワクチン接種の全体的なベネフィットは副作用のリスクを上回り[50]、特に代謝リスクが高い人ではその傾向が強い。しかし、これらの症状がワクチンと内分泌変化との因果関係を反映している場合には、内分泌機能異常のリスクがある個人をスクリーニングすることが賢明であろう。COVID-19 ワクチンに関連した内分泌系の合併症は、内分泌障害患者でより多くみられるか？ COVID-19 ワクチンの種類は、内分泌障害に関連する合併症の発生率の差と関連しているのか？これらの未解決の問題については、さらなる調査が必要である。

著者の貢献

X.H.W.はレビューのアイデアを持ち、X.H.W と Y.Z.は文献検索を行い、論文全体を執筆した。

資金源

本研究は、National Natural Science Foundation of China(81970714)、Science and technology innovation leading talent project of Zhejiang 10000 people plan(2021R52022)および Zhejiang province health innovative talents project(浙江省健康革新人材プロジェクト)の支援を受けた。

倫理基準の遵守

利益相反

著者らは利益相反がないことを宣言している。

脚注

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

Publisher's note Springer Nature は、公表された地図および所属施設における管轄区域の主張に関しては中立である。

参考文献

1. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Kreer C, Zehner M, Weber T, Ercanoglu MS, Giesemann L, et al. Longitudinal isolation of potent near-germline SARS-CoV-2-neutralizing antibodies from COVID-19 patients. *Cell*. 2020;182:843–854.e812. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.044. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: pulmonary and extra pulmonary manifestations. *Front. public health*. 2021;9:711616. doi: 10.3389/fpubh.2021.711616. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Clarke SA, Abbara A, Dhillo WS. Impact of COVID-19 on the endocrine system: a mini-review. *Endocrinology*. 2022;163:1–20. doi: 10.1210/endocr/bqab203. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Murugan AK, Alzahrani AS. SARS-CoV-2: emerging role in the pathogenesis of various thyroid diseases. *J. Inflamm. Res.* 2021;14:6191–6221. doi: 10.2147/JIR.S332705. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47:193–199. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;18:2128–2130.e2122. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Murugan AK, Alzahrani AS. SARS-CoV-2 plays a pivotal role in inducing hyperthyroidism of Graves' disease. *Endocrine*. 2021;73:243–254. doi: 10.1007/s12020-021-02770-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020;31:1068–1077.e1063. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Puig-Domingo M, Marazuela M, Yildiz BO, Giustina A. COVID-19 and endocrine and metabolic diseases. An updated statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. 2021;72:301–316. doi: 10.1007/s12020-021-02734-w. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Giustina A. Hypovitaminosis D and the endocrine phenotype of COVID-19. *Endocrine*. 2021;72:1–11. doi: 10.1007/s12020-021-02671-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

13. Mung SM, Jude EB. Interplay between endocrinology, metabolism and COVID-19 infection. *Clin. Med.* 2021;21:e499–e504. doi: 10.7861/clinmed.2021-0200. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:403–416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 vaccines. *JAMA.* 2021;325:1318–1320. doi: 10.1001/jama.2021.3199. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Subbarao K. The success of SARS-CoV-2 vaccines and challenges ahead. *Cell Host Microbe.* 2021;29:1111–1123. doi: 10.1016/j.chom.2021.06.016. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science.* 2020;369:77–81. doi: 10.1126/science.abc1932. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2021;21:637–646. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30942-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Jeeyavudeen MS, Patrick AW, Gibb FW, Dover AR. COVID-19 vaccine-associated subacute thyroiditis: an unusual suspect for de Quervain’s thyroiditis. *BMJ Case Rep.* 2021;14:1–3. doi: 10.1136/bcr-2021-246425. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Schimmel J, Alba EL, Chen A, Russell M, Srinath R. Thyroiditis and thyrotoxicosis after the SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Thyroid.* 2021;31:1440. doi: 10.1089/thy.2021.0184. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. İremli BG, Şendur SN, Ünlütürk U. Three cases of subacute thyroiditis following SARS-CoV-2 vaccine: postvaccination ASIA syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;106:2600–2605. doi: 10.1210/clinem/dgab373. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Altay FA, Güz G, Altay M. Subacute thyroiditis following seasonal influenza vaccination. *Hum. Vaccines Immunother.* 2016;12:1033–1034. doi: 10.1080/21645515.2015.1117716. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Hsiao JY, Hsin SC, Hsieh MC, Hsia PJ, Shin SJ. Subacute thyroiditis following influenza vaccine (Vaxigrip) in a young female. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2006;22:297–300. doi: 10.1016/S1607-551X(09)70315-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Sriprapradang C, Shantavasinkul PC. Graves’ disease following SARS-CoV-2 vaccination. *Endocrine.* 2021;74:473–474. doi: 10.1007/s12020-021-02902-y. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Zetting G, Krebs M. Two further cases of Graves’ disease following SARS-Cov-2 vaccination. *J. Endocrinol. Investig.* 2022;45:227–228. doi: 10.1007/s40618-021-01650-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Lee KA, Kim YJ, Jin HY. Thyrotoxicosis after COVID-19 vaccination: seven case reports and a literature review. *Endocrine.* 2021;74:470–472. doi: 10.1007/s12020-021-02898-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

[CrossRef] [Google Scholar]

27. Siolos A, Gartzonika K, Tigas S. Thyroiditis following vaccination against COVID-19: Report of two cases and review of the literature. *Metab. Open.* 2021;12:100136. doi: 10.1016/j.metop.2021.100136. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

28. Mishra A, Ghosh A, Dutta K, Tyagi K, Misra A. Exacerbation of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes after vaccination for COVID19: report of three cases. *Diabetes Metab. Syndr.* 2021;15:102151. doi: 10.1016/j.dsx.2021.05.024. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

29. Heald AH, Stedman M, Horne L, Rea R, Whyte M, et al. Analysis of continuous blood glucose data in people with type 1 diabetes (T1DM) after COVID-19 vaccination indicates a possible link between the immune and the metabolic response. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2021;15:1204–1205. doi: 10.1177/19322968211026291. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

30. Edwards AE, Vathenen R, Henson SM, Finer S, Gunganah K. Acute hyperglycaemic crisis after vaccination against COVID-19: a case series. *Diabet. Med.* 2021;38:e14631. doi: 10.1111/dme.14631. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

31. Abu-Rumaleh MA, Gharaibeh AM, Gharaibeh NE. COVID-19 vaccine and hyperosmolar hyperglycemic state. *Cureus.* 2021;13:e14125. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

32. Lee HJ, Sajan A, Tomer Y. Hyperglycemic emergencies associated With COVID-19 vaccination: a case series and discussion. *J. Endocr. Soc.* 2021;5:bvab141. doi: 10.1210/jendso/bvab141. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

33. Murvelashvili N, Tessnow A. A case of hypophysitis following immunization with the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *J. Investig Med. High. Impact Case Rep.* 2021;9:23247096211043386. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

34. Taylor P, Allen L, Shrikrishnapalasureiyar N, Stechman M, Rees A. Vaccine-induced thrombosis and thrombocytopenia with bilateral adrenal haemorrhage. *Clin. Endocrinol.* 2021;97:26–27. doi: 10.1111/cen.14548. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

35. Varona JF, García-Isidro M, Moeinvaziri M, Ramos-López M, Fernández-Domínguez M. Primary adrenal insufficiency associated with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) *Eur. J. Intern. Med.* 2021;91:90–92. doi: 10.1016/j.ejim.2021.06.025. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

36. Shoenfeld Y. Video Q&A: what is ASIA? An interview with Yehuda Shoenfeld. *BMC Med.* 2013;11:118. doi: 10.1186/1741-7015-11-118. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

37. Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity.* 2010;33:492–503. doi: 10.1016/j.immuni.2010.10.002. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

38. Bragazzi NL, Hejly A, Watad A, Adawi M, Amital H, et al. ASIA syndrome and endocrine autoimmune disorders. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;34:101412. doi: 10.1016/j.beem.2020.101412. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

39. Liang Z, Zhu H, Wang X, Jing B, Li Z, et al. Adjuvants for coronavirus vaccines. *Front. Immunol.* 2020;11:589833. doi: 10.3389/fimmu.2020.589833. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

40. Garvey LH, Nasser S. Anaphylaxis to the first COVID-19 vaccine: is polyethylene glycol (PEG) the culprit? *Br. J. Anaesth.* 2021;126:e106–e108. doi: 10.1016/j.bja.2020.12.020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Oyibo SO. Subacute thyroiditis after receiving the adenovirus-vectored vaccine for coronavirus disease (COVID-19) *Cureus.* 2021;13:e16045. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2021;20:102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Vera-Lastra O, Ordinola Navarro A, Cruz Domiguez MP, Medina G, Sánchez Valadez TI, et al. Two cases of graves' disease following SARS-CoV-2 vaccination: an autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Thyroid.* 2021;31:1436–1439. doi: 10.1089/thy.2021.0142. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J. Autoimmun.* 2020;111:102452. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102452. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:2255–2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Park JW, Yu SN, Chang SH, Ahn YH, Jeon MH. Multisystem inflammatory syndrome in an adult after COVID-19 vaccination: a case report and literature review. *J. Korean Med. Sci.* 2021;36:e312. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e312. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat. Metab.* 2021;3:149–165. doi: 10.1038/s42255-021-00347-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Sathish T, Tapp RJ, Cooper ME, Zimmet P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes Metab.* 2021;47:101204. doi: 10.1016/j.diabet.2020.10.002. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, Lee IT, Cheng R, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metab.* 2021;33:1565–1576.e1565. doi: 10.1016/j.cmet.2021.05.013. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Meissner HC. Understanding vaccine safety and the roles of the FDA and the CDC. *N. Engl. J. Med.* 2022;386:1638–1645. doi: 10.1056/NEJMra2200583. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Sözen M, Topaloğlu Ö, Çetinarslan B, Selek A, Cantürk Z, et al. COVID-19 mRNA vaccine may trigger subacute thyroiditis. *Hum. Vaccines Immunother.* 2021;17:5120–5125. doi: 10.1080/21645515.2021.2013083. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Bornemann C, Woyk K, Bouter C. Case report: two cases of subacute thyroiditis following SARS-CoV-2 vaccination. *Front. Med.* 2021;8:737142. doi: 10.3389/fmed.2021.737142. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Sriphrapadang C. Aggravation of hyperthyroidism after heterologous prime-boost immunization with

inactivated and adenovirus-vectored SARS-CoV-2 vaccine in a patient with Graves' disease. *Endocrine*. 2021;74:226–227. doi: 10.1007/s12020-021-02879-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

54. Bostan H, Ucan B, Kizilgul M, Calapkulu M, Hepsen S, et al. Relapsed and newly diagnosed Graves' disease due to immunization against COVID-19: a case series and review of the literature. *J. Autoimmun*. 2022;128:102809. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102809. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from *Endocrine* are provided here courtesy of **Nature Publishing Group**