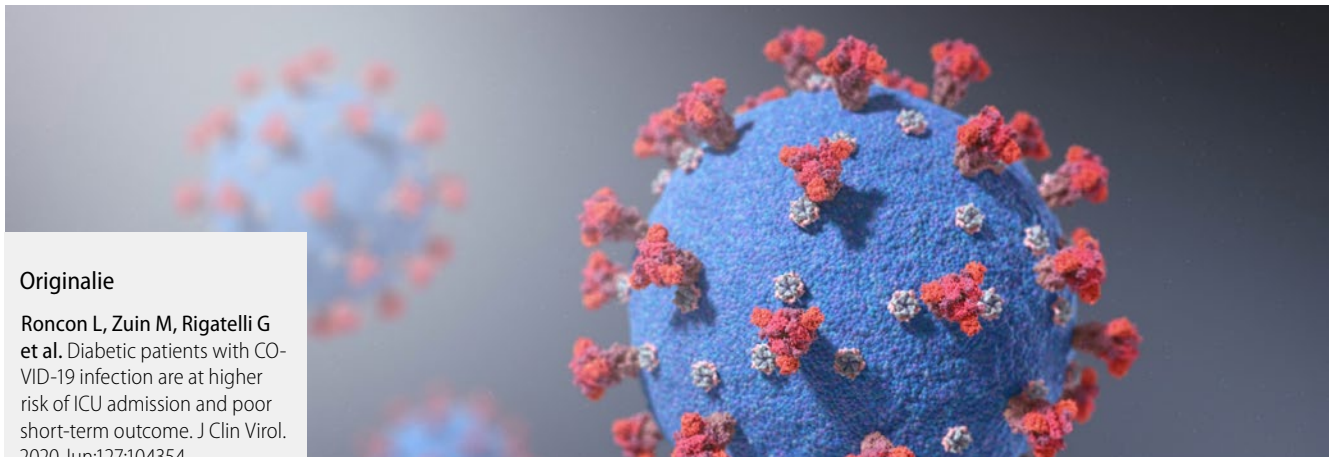


Hohes Mortalitätsrisiko bei Diabetespatienten mit COVID-19



Originalie

Roncon L, Zuin M, Rigatelli G et al. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. J Clin Virol. 2020 Jun;127:104354. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104354.

Als ein Rezeptor für das Spike-Protein (rot) des Coronavirus SARS-CoV-2 und somit Zell-Einschleuser wurde das Angiotensin konvertierende Enzym 2 (ACE2) identifiziert.

Fragestellung: Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine systematische Übersicht und Metaanalyse zu erstellen, um das Risiko für die Aufnahme auf die Intensivstation und die Mortalität von Diabetespatienten mit COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) zu bestimmen.

Hintergrund: COVID-19 stellt die Gesundheitssysteme zurzeit weltweit vor erhebliche Probleme. In kürzlich veröffentlichten Untersuchungen stellte Diabetes mellitus eine häufige Komorbidität bei an COVID-19-Erkrankten dar. Die prognostische Bedeutung eines Diabetes mellitus bei Patienten mit COVID-19 ist augenblicklich jedoch unklar.

Patienten und Methoden: Über eine Datenbank-Suche wurden Studien identifiziert, in denen Diabetespatienten mit COVID-19 und Behandlung auf der Intensivstation verglichen wurden, sowie Studien, in denen die Mortalität von an COVID-19 erkrankten Diabetespatienten untersucht wurde. Dazu wurden alle englischsprachigen, in MEDLINE, Scopus und Web of Science bis zum 23. März 2020 publizierten Studien berücksichtigt. Beim Zusammenfassen der Daten und Abschätzen der Validität wurde den Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA-) Guidelines gefolgt. Die Qualitätsbe-

urteilung erfolgte mittels der Newcastle-Ottawa-Skala. Primärer Endpunkt war das Risiko für eine Aufnahme auf die Intensivstation bei Diabetespatienten mit COVID-19, während der sekundäre Endpunkt das Mortalitätsrisiko bei allen an COVID-19-Erkrankten mit Diabetes war. Die Daten wurden zusammengefügt mittels des Mantel-Haenszel-Random-Effects-Modells mit Odds Ratio (OR) und dem dazugehörigen 95%igen-Konfidenzintervall (KI) als Effektmaß. Die statistische Heterogenität zwischen den Gruppen wurde unter Verwendung der Higgins-I²-Statistik ermittelt.

Ergebnisse: Bei den 1.382 Patienten (mittleres Alter 51,5 Jahre, 798 Männer) war Diabetes die zweithäufigste Komorbidität. Diabetespatienten hatten ein gesteigertes Risiko für die Aufnahme auf die Intensivstation (OR: 2,79, 95%-KI 1,85-4,22, $p < 0,0001$, $I^2 = 46\%$). Bei den 471 Patienten (mittleres Alter 56,6 Jahre, 294 Männer), die für den sekundären Endpunkt analysiert wurden, wiesen Diabetespatienten ein höheres Mortalitätsrisiko auf (OR: 3,21, 95%-KI 1,82-5,64, $p < 0,0001$, $I^2 = 16\%$).

Schlussfolgerungen: Diabetespatienten mit COVID-19 haben ein höheres Risiko für eine Aufnahme auf die Intensivstation als Stoffwechselgesunde und weisen ein gesteigertes Mortalitätsrisiko auf.

– **Kommentar** von Prof. Dr. med. Karsten Müssig

Wie begünstigt Diabetes einen schweren COVID-19-Verlauf?

Die Arbeit von Roncon L et al. ist im Einklang mit anderen aktuellen Arbeiten, die auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Diabetespatienten infolge einer Severe-Acute-Respiratory-Syndrom-Coronavirus-2-(SARS-CoV-2)-Infektion hinweisen [1]. So auch mit einer kürzlich publizierten Arbeit, die Diabetes als Ri-

sikofaktor für eine schnelle Progression und eine ungünstige Prognose für COVID-19 beschrieb [2]. Diabetespatienten weisen im Allgemeinen ein höheres Risiko für Infektionserkrankungen und ihre Komplikationen auf, einschließlich eines zweifach gesteigerten Mortalitätsrisikos im Vergleich zu Stoff-

wechselgesunden [3]. Insbesondere eine unzureichende Blutglukoseeinstellung ist ein bedeutender Risikofaktor für schwere Infektionen – sowohl bei Patienten mit Typ-1- als auch mit Typ-2-Diabetes [4]. Als ursächlich wird ein beeinträchtigtes Immunsystem angenommen. Diabetes ist durch eine chronische niedriggradige Entzündung infolge einer Aktivierung proinflammatorischer Mediatoren und einer gesteigerten Bildung von Advanced Glycation Endproducts gekennzeichnet. Zudem werden die beim Diabetes zu beobachtenden chronischen Inflammationsprozesse von dem gesteigerten oxidativen Stress verstärkt. Eine verminderte phagozytische und antibakterielle Aktivität der Neutrophilen und Makrophagen ermöglicht eine intrazelluläre Nische, in der sich pathogene Keime vermehren können [5]. Bereits in einer früheren Studie waren die Plasmaglukosespiegel und ein Diabetes unabhängige Prädiktoren für Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einer SARS-Infektion [6]. Neben der gestörten Immunabwehr könnten weitere Mechanismen der erhöhten Inzidenz und Schwere der COVID-19 bei Menschen mit Diabetes zugrunde liegen. Zum einem könnte der beobachtete Zusammenhang Folge der höheren Diabetesprävalenz mit steigendem Lebensalter sein, zum anderen treten im höheren Lebensalter kardiovaskuläre Erkrankungen häufiger auf, die einen schweren Erkrankungsverlauf von COVID-19 begünstigen können. Zudem könnten zwei spezifische Mechanismen einen molekularen Link zwischen Diabetes und COVID-19 darstellen. Eine akute Hyperglykämie reguliert die Expression von Angiotensin konvertierendem Enzym 2 (ACE2) hoch, das als Rezeptor für das Spike-Protein des Coronavirus identifiziert wurde, und könnte so die Aufnahme des Virus in die Zelle erleichtern [7]. Die ACE2-Expression in pankreatischen Betazellen könnte auch direkte Effekte auf die Betazellfunktion zur Folge haben [8]. Ein weiterer molekularer Link zwischen Diabetes und COVID-19 könnte das Enzym Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) sein, ein wichtiges pharmakologisches Target bei der Diabetesbehandlung. DPP-4 wurde als funktioneller Rezeptor des humanen Coronavirus-Erasmus Medical Center (hCoV-EMC), dem für Middle East Respiratory Syndrome (MERS) ursächlichen Virus, identifiziert und gegen DPP-4 gerichtete Antikörper hemmten die hCoV-EMC-Infektion in primären Zellen [9]. Auch wenn die genauen Mechanismen, die dem Zusammenhang zwischen Diabetes und COVID-19 zugrunde liegen, noch nicht vollständig aufgeklärt sind, deuten die vorliegenden Daten darauf hin, dass Menschen mit Diabetes, insbesondere bei einer unzureichenden Blutglukoseeinstellung, ein erhöhtes Risiko für einen besonders schweren COVID-19-Verlauf haben.

Literatur:

1. Wu Z, McGoogan JM. JAMA. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
2. Guo W et al. Diabetes Metab Res Rev. 2020:e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319.
3. Shah BR, Hux JE. Diabetes Care 2003;26:510–3
4. Critchley JA et al. Diabetes Care 2018;41:2127–35
5. Hodgson K et al. Immunology 2015;144:171–85
6. Yang JK et al. Diabet Med 2006;23:623–8
7. Hoffmann M et al. Cell 2020;181:271–280
8. Yang JK et al. Acta Diabetol 2010;47:193–9
9. Raj VS et al. Nature 2013;495:251–4



Prof. Dr. med. Karsten Müssig

Klinik für Innere Medizin,
Niels-Stensen-Kliniken,
Franziskus-Hospital Harderberg,
Alte Rothenfelder Str. 23,
49124 Georgsmarienhütte
Karsten.Muessig@niels-stensen-kliniken.de

Hier steht eine Anzeige.

